

EGE TIP DERGİSİ

Ege Journal of Medicine

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.
Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 54

Sayı / Issue: 2

Haziran / June 2015

Sayfa / Pages: 55-105

Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine

Editör / Editor

Ufuk ÇAĞIRICI

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU

Okan BİLGE

Raika DURUSOY

Oğuz GÖZEN

Yayın Kurulu / Publication Committee

Ayşegül AKGÜN

Ali BAŞÇI

Semra KARAMAN

Ayşenur OKTAY

Hasan TEKGÜL

Altuğ YAVAŞOĞLU

Biyostatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE

Mehmet N. ORMAN

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editorial & Advisory Board

Juzar ALI, *Pulmonary Medicine, USA*

Jose Antonio KARAM, *Urology, USA*

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU, *Cardiovascular Surgery, CH*

Eduardo Weruaga PRIETO, *Neuroscience, ES*

Pınar COŞKUN, *Neuroscience, USA*

Ömer ŞENBAKLAVACI, *Thoracic Surgery, UK*

Volkan COŞKUN, *Neuroscience, USA*

Radu Ioan TUTUIAN, *Internal Medicine, CH*

Stephen KANTROW, *Pulmonary Medicine, USA*

Utku YAVUZ, *Biophysics, DE*

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Bürosu

Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Tel : +90 232 390 31 03

Faks / Fax : +90 232 342 21 42

E-posta / E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr

Ege Tıp Dergisi, yılda 4 sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayımlanır.
Ege Journal of Medicine is published 4 times (March, June, September, December) per year.

TÜBİTAK, ULAKBİM (Türk Tıp Dizini), Türkiye Atıf Dizini, Index Copernicus ve HINARI tarafından taranmaktadır.
Indexed in TÜBİTAK, ULAKBİM (Turkish Medical Sciences Index), Türkiye Citation Index, Index Copernicus and HINARI.

T.C. Kùltür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No: 18679

Baskı

Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova - İZMİR

Baskı Tarihi

Haziran 2015

Ege Tıp Dergisi yıllık abone ücreti 28 TL, tek sayı bedeli 7 TL'dir. Abone ve tek sayı istekleri için editor@egetipdergisi.com.tr adresine mesaj gönderilmesi veya 0 232 390 3103 - 0 232 390 3186 numaralı telefona bildirilmesi gerekmektedir.

İÇİNDEKİLER
(CONTENTS)

ARAŞTIRMALAR

RESEARCH PAPERS

Bir diş hastalıkları araştırma hastanesinde görevli hekimlerin antibiyotik bilgisi ve antibiyotik kullanımlarına etki eden durumlar

Conditions affecting the use of antibiotics and antibiotic knowledge level of dentists working in a dental disease research hospital

Serhat UYSAL Ümit CANDAN Mehmet Sinan EVCİL Ayşe UYSAL Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN
Tansu YAMAZHAN Sercan ULUSOY 55

Keratocystic odontogenic tumor: A retrospective study of 64 cases

Keratokistik odontojenik tümör: 64 vakalık retrospektif çalışma

Cemal AKAY Ayhan TETİK Mert ZEYTINOĞLU 59

Radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda prostat kanseri insidansı ve klinik önemi

Incidence and clinical importance of prostate cancer in patients who underwent radical cystoprostectomy

Hakan TÜRK Mustafa KARABIÇAK Sıtkı ÜN Hüseyin TARHAN Okan Nabi YALBUZDAĞ
Naciye Ümit BAYOL Tufan SÜELÖZGEN Cemal Selçuk IŞOĞLU Ferruh ZORLU 65

Günübirlik genel anestezi ile diş tedavisinde postoperatif bulantı-kusmanın önlenmesinde metoklopramidin etkinliği

Efficacy of metoclopramide for prevention of postoperative nausea and vomiting in dental treatment under outpatient general anesthesia

Esra YÜKSEL Demet SERGİN Taner BALCIOĞLU 70

Son beş yıldaki akrep sokması olgularımız

Scorpion stings cases in the last five years

Cengiz YAKINCI Habip ALMIŞ Ömer DEMİRBAĞ Eda KAYHAN Özlem ELKIRAN 74

Correlation of mid-trimester homocysteine, vitamin B12 and folate levels with adverse pregnancy outcomes: A clinical study

İkinci trimester homosistein, B12 vitamini ve folat düzeylerinin olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkisi: Klinik çalışma

Ulku Mete URAL Ayşe Filiz AVSAR Nuri DANISMAN Pınar Çağlar AYTAC Baran ALTUAKAR 78

OLGU SUNUMLARI
CASE REPORTS

- Guillain Barré syndrome variant with facial diplegia and paresthesias: A case report and review of the literature**
Guillain Barré sendromu varyantı fasiyal dipleji ve parestezi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi
Cetin Kursad AKPINAR Hakan DOGRU Ayse Oytun BAYRAK Huseyin Alparslan SAHIN² 83
- Geç çocuklukta tanı konulan konjenital bir anomali: Morgagni hernisi**
A congenital anomaly diagnosed in late childhood: Morgagni hernia
Abdulgani GÜLYÜZ Mehmet TEKİN Çapan KONCA Muhammed İkbâl YETİŞ Mehmet DEMİRCAN³ 86
- Holt-Oram sendromu: Nadir bir olgu sunumu**
The Holt-Oram syndrome: Report of a rare case
Onur IŞIK Muhammet AKYÜZ Mehmet Fatih AYIK Yüksel ATAY 89
- Matür kistik teratom zemininde gelişmiş sigmoid kolona fistülize olan skuamöz hücreli karsinom**
Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma fistulised to sigmoid colon
Sevinç ŞAHİN Elif KILIÇ Selda SEÇKİN Sezer KULAÇOĞLU 92
- Aneurysmal bone cyst of petrous bone associated with sixth cranial nerve palsy and fatal outcome**
Altıncı kraniyal sinir felci oluşturan ve ölümlü sonuçlanan petroz kemik yerleşimli anevrizmal kemik kisti
Merve GURSOY Fazıl GELAL Nurullah YUCEER Türkan REZANKO ATASEVER 95
- Concomitant resection of isolated adrenal metastasis in a gastric cancer patient**
Gastrik kanser hastasında izole adrenal metastazın eş zamanlı rezeksiyonu
Uygar DEMİR Pınar YAZICI Mehmet MIHMANLI 98

DERLEME
REVIEW

- Embriyoner gelişimde transkripsiyonel ağlar ve hücre sinyalleri**
Transcriptional networks and cell signals in embryonic development
Eda AÇIKGÖZ Hüseyin AKTUĞ 101

Bir diş hastalıkları araştırma hastanesinde görevli hekimlerin antibiyotik bilgisi ve antibiyotik kullanımlarına etki eden durumlar

Conditions affecting the use of antibiotics and antibiotic knowledge level of dentists working in a dental disease research hospital

Serhat UYSAL¹ Ümit CANDAN² Mehmet Sinan EVCİL² Ayşe UYSAL³
Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹ Tansu YAMAZHAN¹ Sercan ULUSOY¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir Türkiye

²Sağlık Bakanlığı Konak Eğitim Diş Hastanesi, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Antibiyotikler, artan bakteriyel direnç, yüksek maliyetler ve yeni antibiyotik keşiflerinin azalması gibi nedenlerden dolayı dikkatli kullanılması gereken ilaçların başında gelmektedir. Akılcı antibiyotik kullanımı (AAK), uygun antibiyotik, uygun süre ve dozda, en düşük maliyet ile bilinir. Diş hekimleri, diş ve dişeti enfeksiyonları, endokardit profilaksisi gibi durumlarla sık karşılaşmakta ve bu nedenle antibiyotikleri sıkça kullanmaktadırlar. Bu çalışmada bir eğitim diş hastanesinde görev yapan hekimlerin AAK'ye etki eden durumlar irdelendi.

Gereç ve Yöntem: Çoktan seçmeli sorulardan oluşan anket gözetim altında cevaplama yöntemi ile uygulandı. Sonuçlar sıklık ve yüzdeler hesaplanarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 114 diş hekiminin 73'ü (%64) kadındı. Reçete yazarken verilecek antibiyotiğe uygun anamnez alma noktasında kendisini "çok iyi", "iyi" ve "orta" şeklinde tanımlayanların oranı sırasıyla, % 54.1, % 22.3 ve % 11.5 olarak bulundu. Meslekte 15 yılı aşkın süredir çalışan diş hekimleri diğerlerine oranla daha az mezuniyet sonrası eğitim aldıkları, daha az AAK konusunda eğitim aldıkları fark edildi ve 15 yılı aşkın süredir çalışan diş hekimleri, antibiyotik bilgi kaynağı olarak meslektaşlarını daha yüksek oranda kullandıkları görüldü.

Sonuç: İlaç sanayinin bilgilendirmeleri yerine; tanı ve tedavi kılavuzları ve kitapları gibi bilimsel kaynaklar ile mezuniyet sonrası AAK eğitimlerine yönelmenin gerektiği görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Akılcı antibiyotik kullanımı, bilgi düzeyi, diş hekimliği.

Abstract

Aim: Antibiotics should be used with caution because of the increase in bacterial resistance, high treatment costs and decrease of the new antibiotic discovery. Rational use of antibiotics is referred as appropriate antibiotic choice, appropriate dose and duration and the lowest cost. Dentists are frequently confronted with situations like endocarditis prophylaxis, tooth and gum infections, and therefore they often use antibiotics. In this study; the factors affecting rational antibiotic use of dentists working in educational dental hospital were investigated.

Materials and Methods: The questionnaire consists of multiple choice questions was performed by answering under surveillance method. Results were analyzed with calculating of frequencies and percentages.

Results: Out of 114 dentists included in the study, 73 (64%) were women. In terms of taking anamnesis for appropriate antibiotic prescription, dentists considered himself/herself as very good, good and moderate were 54.1%, 22.3% and 11.5%, respectively. It was found that the dentists working more than fifteen years attended less post-graduation educations and courses about rational antibiotic use, and they often took information about antibiotics from their colleagues.

Conclusion: It was observed that scientific resources such as diagnosis and treatment manuals or books, and post-graduation educations in rational antibiotic use are necessary instead of pharmaceutical industry informations.

Keywords: Rational antibiotic use, knowledge level, dentistry.

Yazışma Adresi: Serhat UYSAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 20.03.2014 Kabul Tarihi: 03.04.2014

Giriş

Antibiyotiklerin tüm dünyada enfeksiyonlarla mücadelede en önemli araç olması, onları tıbbın vazgeçilmezlerinden biri yapmıştır. Bu ilaçlar vücudumuzda savunma mekanizmalarını aşan bakterilere karşı, özellikle de hastanın bağışıklık sisteminin bozulduğu durumlarda ortaya çıkan enfeksiyonlarda hayat kurtarıcıdır. Bu durum özellikle XX. yüzyılın ortalarında başlayan araştırmalar neticesinde pek çok antibiyotik grubunun bu alanda kullanıma girmesini sağlamıştır. Fakat gerek bakterilerin geliştirdiği direnç ve gerekse son yirmi yılda yeni antibiyotik araştırmalarının kesilen hızı, klinisyenleri antibiyotik kullanımı konusunda temkinli olmaya sevk etmektedir (1). Tüm dünyada uygunsuz antibiyotik kullanım oranları oldukça yüksektir (2). Özellikle artan maliyetler ve oluşan komplikasyonlar göz önüne alındığında hastaların klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun antibiyotiği, uygun süre ve dozda, en düşük fiyata ve kolayca sağlama konusunda gerekli özenin gösterilmesine, akılcı antibiyotik kullanımı (AAK) denmektedir (3). Bu çalışmada, dış hekimlerinin klinikte antibiyotik reçeteleme konusunda kendi bilgi düzeyi ve eğitim durumları ile antibiyotik reçete ederken etkisi altında kaldıkları durumların irdelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

İzmir Eğitim Dış Hastanesi'nde görev yapan hekimlere gözlem altında yanıtlama yöntemi ile 2013 yılında bir anket çalışması uygulandı. Araştırmaya o hastanede çalışan 114 dış hekimin tamamı katıldı. Katılımcılardan sözlü ve yazılı onam ve İzmir Eğitim Dış Hastanesi'nden yazılı onay alındı. On yedi sorudan oluşan anket formunda araştırmaya katılan dış hekimlerinin sosyo-demografik özellikleri, AAK konusunda aldıkları eğitim ve antibiyotik bilgilerini içeren sorular yer almaktaydı. Anket formu bu konuda yapılmış olan çalışmalardan esinlenerek hazırlandı ve enfeksiyon hastalıkları, dış hekimleri, halk sağlığı uzmanları tarafından değerlendirilerek son şekli verildi. Her bir soruya verilmesi öngörülen cevaplar, kutucukları işaretleme yöntemiyle belirlendi. Her cevabın işaretlenme oranları sayı ve yüzde olarak verildi. Elde edilen veriler SPSS 13 paket programı eşliğinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda yer alan 114 katılımcının tamamı dış hekimiydi. 73'ü (%64) kadın, 41'i (%36) erkekti. Yüz on dört dış hekiminin, 22'sinin (%19.3) uzman dış hekim olduğu saptandı. Yaşı 30 yaşından küçük bir kişi, 31-40 arası olan 18 kişi (%15.8), 41-50 olan 58 kişi (%50.9), 51-64 olan 37 kişi (%32.5) vardı. Seksen (%70.2) katılımcının 20 yıldan daha uzun süre çalıştığı 16-20 yıl çalışanlar 18 kişi (%15.8), 11-15 yıl çalışanlar 13 kişi

(%11.4) ve 10 yıldan az çalışanlar 3 kişi (%2.6) idi. AAK Konusunda eğitim ile ilgili sorulara verilen cevaplar Tablo-1'de, antibiyotik reçetelendirilirken kullanılan rehberler ile ilgili sorulara verilen cevaplar ise Tablo-2'de özetlendi.

Tablo-1. AAK Konusundaki Eğitim Durumu.

AAK konusunda eğitim alınan birim	Hekim Sayısı	%
AAK Eğitimi almadım	56	49.1
Konak Dış Hastanesi	21	18.4
Tıp Fakültesi	12	10.5
Sağlık Bakanlığı	11	9.6
Meslek Odası	6	5.3
İlaç firması	6	5.3
Diğer	2	1.7

AAK: Akılcı antibiyotik kullanımı

Tablo-2. Antibiyotik Reçete Edilirken Kullanılan Kaynaklar.

Antibiyotik reçetelendirirken kullanılan kaynaklar	Hekim Sayısı	%
Vademecum ilaç rehberi	86	75.4
Meslekaş	55	48.2
İnternet	35	30.7
İlaç firmalarının tanıtım çalışmaları	25	21.9
Türkiye ilaçla tedavi kılavuzu	20	17.5
Tanı ve tedavi rehberleri	8	7.0
Farmakoloji kitapları	5	4.4

Katılımcılar, antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmadynamik özelliklerine ait kendi bilgilerini değerlendirdikleri bölümde ise; 13'ü (%11.3) "kötü", 55'i (%47.82) "orta", 37'si (%32.17) "iyi", 3'ü (%2.6) "çok iyi" düzeyde bilgi sahibi olduklarını bildirdiler. Yedi (%6.08) kişi ise sorulara cevap vermedi. Hekimlerin, "ilaç reçetelendirmeden önce, karaciğer, böbrek ya da kronik hastalık, gebelik ya da yaş gibi durumları sorguluyor musunuz?" ve "hastayı bilgilendirme konusunda ilaca ait isim, uygulama şekli, günlük doz, tedavi süresi, olası yan etki, uzak durulması gereken durumlar konusunda bilgi verir misiniz?" sorularına verdikleri yanıtlar Tablo-3 ve Tablo-4'tedir.

"ilaç reçete ederken kullandığı diğer ilaç(ları) sorguluyor musunuz?" sorusuna, 67(%58.26) kişi "her zaman", 36 (%31.3) kişi "genellikle", 7(%6.08) kişi "bazen" cevabını verirken 5 (%4.34) kişi ise cevapsız bıraktı. "ilaç reçete ederken ilaç alerjisi sorgulaması yapar mısınız?" sorusuna, 88 (%76.52) kişi "her zaman", 19 (%16.52) kişi "genellikle", 5 (%4.34) kişi "bazen" cevabını verdi. Üç (%2.6) kişi ise cevap vermedi.

Katılımcılara ilaç reçetelendirme konusunda hastadan gelen isteklere karşı tutum ve davranışları sorgulandığında, 89 (%77.39) kişi sorgulamadan ilaç yazmadığını, 10 (%8.69) kişi sadece kronik hastalıkların ilaçlarını

reçete ettiğini, 12 (%10.43) kişi yazmayınca tartışma çıktığı için ya da tartışacak vakit olmadığı için yazmak zorunda kaldığını belirtti. Dört kişi (%3.4) ise bu soruyu cevapsız bıraktı.

Tablo-3. “Antibiyotik reçete ederken hastanın yaşı, cinsiyeti gibi durumlar ile ilaç alerjisi, gebelik, karaciğer veya böbrek yetmezliği, herhangi bir kronik hastalık konularına dikkat etme durumunuzu nasıl tanımlarsınız?” Sorusuna Verilen Yanıtlar.

Çok Kötü	Kötü	Orta	İyi	Çok İyi
% 4.1	% 3.6	% 11.5	% 22.3	% 54.1

Tablo-4. “Hastayı bilgilendirme konusunda ilaca ait isim, uygulama şekli, günlük doz, tedavi süresi, olası yan etki, uzak durulması gereken durumlar konusunda bilgi verir misiniz?” Sorusuna Verilen Yanıtlar.

Hiçbir Zaman	Nadir	Yarı Yarıya	Genellikle	Her Zaman
% 6.5	% 8.9	% 14.5	% 22.3	% 47.8

Diş hekimlerimize, “hastaya ilaçlarla ilgili verdiğiniz bilgiyi yeterli buluyor musunuz?” sorusuna 53 (%46.08) kişi “evet”, 45 (%39.1) kişi “kısmen”, 11 (%9.56) kişi “hayır” cevabını verdi. Altı (%5.21) kişi cevap vermedi. Hayır diyenlerin sekizi (%6.95) vakit yetersizliğini gerekçe gösterirken, üçü (%2.6) ilaç hakkında bilgilendirme yapılmasının, eczacının görevi olduğunu belirtti.

Meslekte 15 yıldan az çalışanların %75'i AAK konusunda mezuniyet sonrası eğitim almış iken 16 yıl ve üzeri çalışanların AAK konusunda eğitim alma oranı %44.8 ile belirgin daha düşük bulundu ($p=0.025$). İlaç firmalarının tanıtımlarını bilgi kaynağı olarak kullanan toplam 25 kişinin tümü 16 yıl ve üzeri süredir hekim olan katılımcılardan oluşmaktaydı. Meslekte 15 yıldan az süredir çalışan hekimlerin %18.8'i AAK konusunda meslektaşlarına bilgi danışmasına rağmen, 16 yıl ve üzeri süredir çalışan hekimleri % 52.5'i AAK konusunda meslektaşlarına danıştığını belirtti ($p=0.012$).

Antibiyotiklerin farmakolojik özelliklerini bilme konusunda kendisini “iyi” ve “çok iyi” tanımlayan toplam 40 hekimin 29'u (%72.5) AAK eğitimi almış bulundu ($p=0.004$). Antibiyotiklerin kullanımında uyarı ve önlemlere “iyi” ve “çok iyi” dikkat eden toplam 46 hekimin 30'u (%65.21) AAK eğitimi almıştı ($p=0.013$). Biyoesdeğerlilik bilgisi “iyi” ve “çok iyi” olan toplam 47 hekimden 30'u (%63.82) AAK eğitimi almış bulundu ($p=0.047$). Antibiyotiklere ait yan etkilerin bildirimini yapan toplam 32 hekimin 23'ünün (%71.87) AAK eğitimi almış görüldü ($p=0.002$).

Tartışma

Tüm mesleklerde olduğu gibi tıp ya da diş hekimliği eğitiminin önemli bir bölümünü de mezuniyet sonrası eğitim oluşturmaktadır. Bilginin çok hızlı değişimi, bu eğitimleri zorunlu hale getirmiştir. Çalışmamızda diş

hekimleri arasında mezuniyet sonrası eğitimlere katılım oranı %90'lar civarındadır. Fakat AAK konusunda mezuniyet sonrası eğitim alma oranı %48 ile çok daha düşük düzeydedir. Özellikle meslekte uzun süre çalışan iş hekimlerinin, genç meslektaşlarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda bu kurslara daha az katıldığı görülmüştür. Meslekte 15 yılı aşkın süredir çalışan hekimlerin, diğer meslektaşlarına antibiyotik konusunda daha çok danıştıkları, ilaç firmalarının bilgilendirmelerine daha çok başvurdukları görülmektedir.

Hekimler, AAK konusunda mezuniyet sonrası eğitimi en fazla tıp fakülteleri ve sağlık bakanlığının eğitim hizmetlerinden aldığını belirtmişlerdir. Yine ülkemiz açısından mezuniyet sonrası eğitimin çeşitli kanallar aracılığı ile yapıldığı görülmektedir. Fakat mezuniyet sonrası eğitimlerin hem miktarı, hem de ilaç sanayisi ile sağlanması gibi sebepler, bu durumun bir düzenlemeye tabi tutulması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda reçete yazarken katılımcılar ihtiyaç olduğunda gerekli bilgiyi %75'i ilaç rehberinden aldıklarını belirtmişlerdir. Fakat ilaç, tanı ve tedavi rehberlerine başvurma oranları yaklaşık %25 ile ciddi derecede düşük bulunmuştur. Diş hekimlerinin genel antibiyotik bilgilerini araştıran bir çalışmada, yaklaşık %70 oranında doğru bilgi sahibi oldukları tespit edilmiş ve yeterli olarak tanımlanmıştır (4). Çalışmamızda bu oran %82.6 ile daha yüksek bulunmuştur. İsviçre'de yapılan bir çalışmada, diş hekimlerinin yaklaşık yarısının tanı ve tedavi rehberlerine aşına oldukları görülmüştür (5). Çalışmamızda ise bu oran sadece %7 gibi çok düşük bir oranda bulunmuştur.

Ülkemizde birinci basamak sağlık ocağında görevli pratisyen hekimlere yönelik, toplumda sık karşılaşılan ve birinci basamakta tedavi edilebilen bakteriyel enfeksiyonların tedavilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hekimlerin %6.5'i sorulan tüm sorulara yanlış cevap vermiştir. Aynı çalışmada hekimlerin %89.6'sı hizmet içi eğitimlerin kendileri için yararlı olacağını vurgulamışlardır (6). Çalışmamıza katılan diş hekimlerimizin %11.3'ü ilaçların endikasyon, farmako-kinetik ve farmadynamik özelliklerine ait kendi bilgilerini kötü olarak değerlendirmişlerdir. Bu açıdan bakıldığında mezuniyet sonrası AAK kurslarının ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Yapılan bir başka çalışmada pratisyen diş hekimlerinin neredeyse %20'sinin hastasından medikal anamnez almadığı görülmüştür. Çalışmamıza katılan hekimler, anamnez alma ve ek patolojileri sorgulama konularında %7.7 oranında “kötü” ve “çok kötü” olduklarını belirtmişlerdir (7). Bu açıdan çalışmamıza katılan hekimlerin daha duyarlı oldukları görülmektedir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada diş hekimlerinin %80'ini hastalarını reçete ettikleri ilaç hakkında bilgilendirdikleri, fakat sadece doz ve doz aralığı bilgisi verdikleri görülmüştür (8). Hastaya reçete edilen antibiyotikler konusunda hiç bilgi vermeyen hekim oranı %6.5 olmakla

birlikte, kalan grubun %8.9'nun nadiren, %14.5'nun ise kısmen bilgilendirme yaptığı görülmektedir. Toplamda bilgilendirmesi yetersiz kalan hekim oranı %29.9 ile dikkat çekicidir. Ayrıca olası yan etkiler, uzak durulması gereken durumlar, tedavi süreleri konularına da önem verdikleri görülmektedir.

Sonuç

Hekimler, her ne kadar bilgilerinin tam olduğunu düşünseler de, hasta başına düşen muayene zamanının az olması ve yeni bilgilerin ortaya çıkması gibi nedenlerle reçete edilen antibiyotik hakkında bilgilendirme konularında eksikler yaşamaktadır. Meslekte 15

yılı aşkın süredir çalışan diş hekimleri diğerlerine oranla daha az mezuniyet sonrası eğitim aldıkları, daha az AAK eğitimi aldıkları fark edilmiş ve 15 yılı aşkın süredir çalışan diş hekimleri, antibiyotik bilgi kaynağı olarak meslektaşlarını daha yüksek oranda kullandıkları görülmüştür. Alınan eğitimin sadece, ilaç sanayisi tanıtımları ile sınırlı olması bu konudaki kaliteyi de düşürecek faktörlerden biridir. Bu çalışma, hekimler arasında antibiyotik kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken birçok konuya dikkat çekmektedir. Ancak, antibiyotiklerin daha akılcı kullanılabilmesi için, mezuniyet sonrası sürekli ve geniş ölçekli eğitimlere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Hoşoğlu S. Antibiyotik tüketiminde kısıtlayıcı politikalar. ANKEM Dergisi 2011;25(Ek 2):114-8.
2. Arda B, Sipahi O R, Yamazhan T, et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. J Infect 2007;55(1):41-8.
3. WHO Media centre: Fact sheet No: 338; 2010; Medicines: Rational use of medicines. [cited 21 Feb 2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en>.
4. Al-Huwayrini L, Al-Furiji S, Al-Dhurgham R, Al-Shawaf M and Al-Muhaiza M. Knowledge of antibiotics among dentists in Riyadh private clinics. Saudi Dent J 2013;25(3):119-24.
5. Kohler M, Meyer J, Linder M, et al. Prescription of antibiotics in the dental practice: A survey of dentists in Switzerland. Schweiz Monatsschr Zahnmed 2013;123(9):748-59.
6. Sahin H, Arsu G, Koseli D, Buke C. Evaluation of primary health care physicians' knowledge on rational antibiotic use. Mikrobiyol Bul 2008;42(2):343-8.
7. Kömerik N. Serbest diş hekimleri ve profilaktik antibiyotik uygulamaları. Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2003;9(2):69-74.
8. Şermet S, Akgün MA, Atamer-Şimşek Ş. Antibiotic prescribing profile in the management of oral diseases among dentists in Istanbul. MÜSBED 2011;1(1):35-41.

Keratocystic odontogenic tumor: A retrospective study of 64 cases

Keratokistik odontojenik tümör: 64 vakalık retrospektif çalışma

Cemal AKAY Ayhan TETİK Mert ZEYTİNOĞLU

Ege University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: The purpose of this retrospective study was to evaluate the clinicopathological features of 64 patients with keratocystic odontogenic tumor (KCOT).

Materials and Methods: The patients ranged in age at the time of diagnosis from 8 to 74 years (mean: 38.20 ± 16.71). Postoperative follow-up period was 3-8 years (mean time 4.76 ± 1.10). This research was carried out on panoramic radiographs and histopathological samples. Data such as gender, age, treatment methods, location of the tumor, presence of impacted teeth and its histological features were subjected to descriptive statistical analyses with the statistical software program.

Results: Of the 64 analyzed cases of KCOT, 68.8% of them were men and 31.2% were females (male-to-female ratio was 2.2:1). It was observed that KCOT peaked in the third and fifth decade of life (23.4%-20.3%). The incidence of KCOT was higher in the mandible than in the maxilla (76.6%-23.4%). There was recurrence in nine out of 64 subjects (14.1%) in the follow-up period. The recurrence was more often found in posterior mandible. It is noteworthy that in 9 recurrent subjects, 7 lesions were parakeratotic and 4 lesions were associated with daughter cysts.

Conclusion: Although there are several studies about KCOT in the literature, the choice of treatment modalities remains controversial. In recurrent subjects, more aggressive therapy approaches should be considered. Periodic controls and aggressive treatment approaches may be effective in the prevention of recurrences.

Keywords: Keratocystic odontogenic tumor, parakeratinization, recurrence.

Öz

Amaç: Bu retrospektif çalışma da, keratokistik odontojenik tümör (KOT) tanısı konmuş 64 hastanın klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastaların yaş aralığı 8 ile 74 yaş aralığında değişiklik gösteriyordu (ortalama: 38.20±16.71). Postoperatif takip süresi 3 ile 8 yıl arasındaydı (ortalama: 4.76±1.10). Çalışmada panoramik radyografiler ve histopatolojik örnekler değerlendirildi. Cinsiyet, yaş, tedavi yöntemleri, tümörün lokalizasyonu, gömülü diş varlığı ve tümörün histolojik özellikleri gibi veriler istatistiksel yazılım programı yardımı ile tanımlayıcı istatistiksel analizlere tabi tutuldu.

Bulgular: 64 KOT vakası incelendiğinde olguların%68.8'ini erkekler %31.2'sini ise kadınlar oluşturuyordu (kadın/erkek oranı 1:2.2). KOT'un hayatın üçüncü ve beşinci on yılı içinde pik yaptığı bulundu (%23.4-%20.3). KOT insidansı mandibulada maksillaya oranla daha yüksekti (% 76.6-% 23.4). Takip sürecinde 64 vakanın 9 tanesinin (%14.1) nüks ettiği tespit edildi. Nüks vakalarının büyük çoğunluğu posterior mandibulada tespit edildi. Dikkat çekici şekilde 9 nüks vakasının 7'si parakeratotik tipte olup 4 tanesi daughter kist ile ilişkiliydi.

Sonuç: Literatürde KOT ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen tedavi stratejilerinin seçimi halan tartışmalıdır. Rekürrens gösteren vakalarda daha agresif tedavi yöntemlerinin seçimi gerekmektedir. Periyodik kontroller ve agresif tedavi yaklaşımları rekürrensin önlenmesinde etkili olabilir.

Anahtar Sözcükler: Keratokistik odontojenik tümör, parakeratinizasyon, rekürrens.

Corresponding Author: Cemal AKAY

Ege University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Izmir, Turkey

Received: 17.06.2014

Accepted: 18.07.2014

Introduction

Keratocystic odontogenic tumor (KCOT), formerly known as odontogenic keratocyst (OKC), is a benign, uni or multicystic, intraosseous tumor of odontogenic origin with a characteristic lining of parakeratinized stratified squamous epithelium (1,2). The first description of OKC was published in 1956 by Philipsen (2-4). It has long been of particular interest because of its potential for locally destructive behavior, its recurrence rate, and its tendency for multiplicity, particularly its current treatment modalities (5,6). The role of mutation of the PTCH gene in the etiology of KCOTs resulted in reclassification of this lesion as a neoplasm in the WHO classification of head and neck tumors in 2005 and its renaming as KCOT (5). KCOTs often occur in the mandibular ramus and angle region but rarely in other mandibular regions and in the maxillary region (7,8). Radiographically, KCOTs present as well defined radiolucent lesions with smooth and usually corticated margins. These lesions may be either multilocular or unilocular on radiography. Generally, KCOTs may occur with impacted tooth. A male predominance has been reported for KCOT in previous studies. It mostly occurs in the second and third decades of life (9,10).

Generally, KCOTs are solitary lesions; however, in 5-10% patients, where KCOTs appear as manifestation of Gorlin syndrome, they can be seen in multiple form (9,11). There is no consensus on the uniform treatment plan in the current literatures (12).

In this retrospective study, we investigated 64 KCOTs in Turkish patients who were treated at Ege University School of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, over a period of 8 years. We focused on patient gender and age, tumor location, its histological features, the applied treatment method and impacted teeth as well as the recurrence rate.

Materials and Methods

A retrospective study was made of cases of KCOTs recorded at our institution from January 2006 to January 2014. The review was performed in 64 cases of KCOT. This study based on histopathological reports regarding cases of KCOT diagnosed at our Oral Pathology Department, using the diagnostic criteria outlined by the 2005 World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors (5). Patients associated with the signs of NBCCS were excluded from this study. Before the initial biopsy, informed consent form was obtained from all patients. All subjects were evaluated clinically and radiographically for any recurrence at a regular basis during the observation periods. The frequency of follow up was every month during the first year after surgery followed by 3 months from the following year. Routinely, panoramic radiographs were taken at 6 and 12 in the

first post-operative year followed by at least once every year. With regard to site distribution, the maxilla and the mandible were divided into three anatomic regions: anterior, posterior and extend location. The anterior region was defined as the canine-to-canine segment. The posterior region was defined as the premolar and molar region, including the ramus of the mandible. The extend location was defined as involving both the anterior and posterior segments. The variables included patient age and gender, tumour location, histopathological findings, the applied treatment modalities and tumor recurrence.

Data were subjected to descriptive statistical analyses with the SPSS version 15.0 statistical software package (SPSS Inc., Chicago, USA). Descriptive statistics were performed for continuous variables as mean±standart deviation. For expressing variables, number of cases and % were used.

Results

During a 8-year period, totally 64 tumors collected and reevaluated and checked to be KCOT. Forty-four (68.8%) occurred in males and twenty (31.2%) in females; the male to female ratio was 2.2:1. Patients ranged in age at the time of diagnosis from 8 to 74 years (mean: 38.20±16.71). KCOTs had a peak of occurrence in the third and fifth decade of life (23.4%-20.3%) (Table-1). Postoperative follow up period was 3-8 years (mean time 4.76±1.10). The all manbicular to maxillary ratio of tumor occurrence was 3.27:1.

Table-1. Distribution of Age and Gender.*

Age	Male (%)	Female (%)	Total (%)
0-9	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.6)
10-19	4 (6.3)	3 (4.7)	7 (10.9)
20-29	8 (12.5)	7 (10.9)	15 (23.4)
30-39	9 (14.1)	2 (3.1)	11 (17.2)
40-49	10 (15.6)	3 (4.7)	13 (20.3)
50-59	6 (9.4)	3 (4.7)	9 (14.1)
60-69	4 (6.3)	2 (3.1)	6 (9.4)
70-79	2 (3.1)	0 (0)	2(3.1)
Total	44 (68.8)	20 (31.2)	64 (100)

*Mean age 38, male to female ratio was 2.2:1.

Forty-nine tumors (76.6%) located in the mandible: 36 tumors in the mandibular posterior 56.2 %, 9 in the anterior area 14.1 %, and 4 in the extend location 6.3 %. Fifteen tumors (23.4 %) occurred in the maxilla: 11 tumors in the anterior area 17.2 %, 2 in the posterior area 3.1 %, and 2 in the maxillary extend location 3.1 %. Six tumors (9.4 %) were multiple form. Forty tumors (62.5 %) were presented with an impacted tooth. Forty-two tumors (65.6%) were associated with daughter cysts (Figure-1).

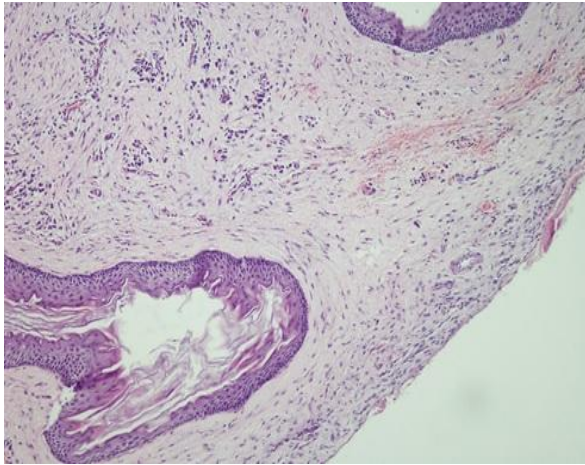


Figure-1. Prominent daughter cysts containing keratin rings (H&E staining, original magnification X100).

Fifty-one tumors (79.6%) showed parakeratinization (Figure-2) and 13 mixed parakeratinization and ortho keratinization (21.4%). In addition, two tumors had Roston bodies (Figure-3).

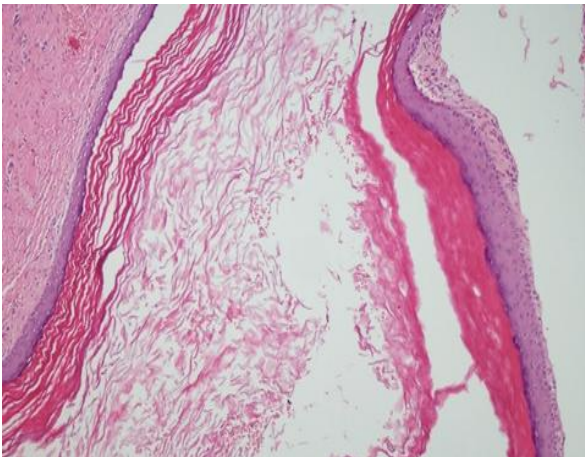


Figure-2. Grooved surface with parakeratinization (H-E staining, original magnification X100).

Analysis of the treatments used for the tumors showed that 44 (68.7%) were treated by enucleation, 12 (18.7%) by marsupialization, 1 (1.6%) by marsupialization and subsequent enucleation, 1 (1.6%) by enucleation and subsequent Carnoy's solution, and 6 (9.3%) by enucleation and subsequent peripheral ostectomy. Nine tumors (14.1 %) were done rezidiv (Table-2).

In all recurrent cases, five (55.5%) occurred in males and four (44.5 %) in females; the male to female ratio was 1.24:1. All the recurrent cases, nine tumors (100%) located in the mandible (Figure-4). Four recurrent cases (44.5 %) were associated with daughter cells. 7 (77.2%) showed parakeratinization and 2 (22.8%) mixed parakeratinization and ortho keratinization In total 9 lesions (14.1%) recurred in two different treatments, 4 in enucleation and 5 in marsupialization.

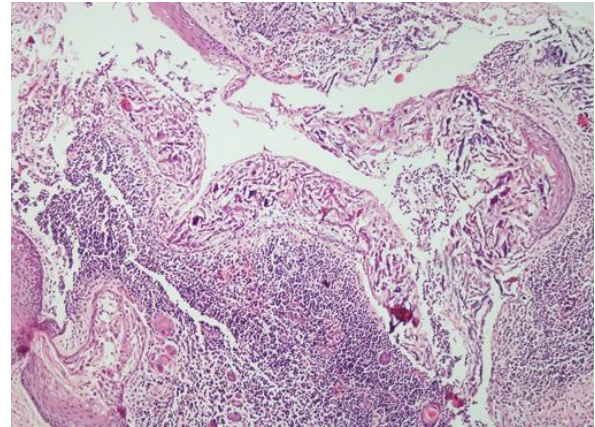


Figure-3. Presence of Roston bodies and dystrophic calcification in the epithelial islands (H&E staining, original magnification X100).

Table-2. Summary of Treatment Related to Recurrence Rate.

Treatment	Lesions	Recurrences	Recurrence rate; %
Enucleation	44	4	9.1
Enucleation+ Carnoy's solution	1	0	0
Enucleation+ Peripheral ostectomy	6	0	0
Marsupialization	12	5	41.7
Marsupialization+ Enucleation	1	0	0

Four of these patients were in their twenties, two were in their thirties and sixties. One patient was in his 3th decade of life Regarding the location, KCOTs in the mandible had a higher recurrence rate than those in the maxilla (100%-0%). Moreover, lesions located in the mandibular molar and post-molar region tended to recur more frequently (7 out of 9, 77.7%). All recurrent cases were treated with peripheral ostectomy. After the second operation in the recurrent cases, all 9 patients did not any sign of recurrence after up to 5 years clinical and radiological follow up.

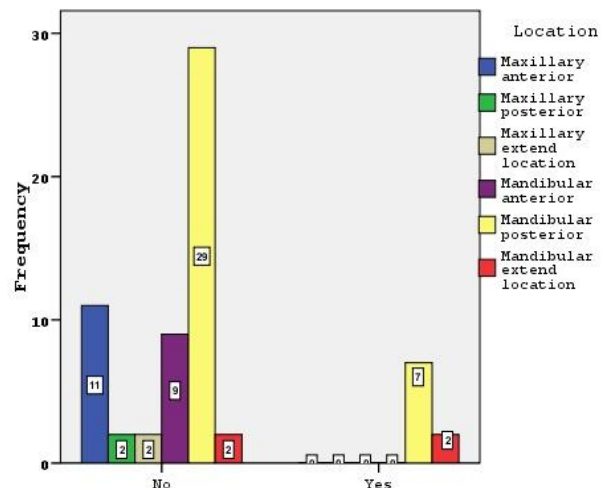


Figure-4. Distribution of location with recurrent tumors.

Discussion

KCOT is believed to arise from dental lamina and represents between 4-12% of all odontogenic cysts. The lesion occurs over a wide age range with a peak in the second and third decades and demonstrates a predilection for white males (13,14). On the other hand, some authors found a major peak of frequency of KCOTs in the fifth and sixth decades of life (15). In the presented study, KCOTs had a peak of occurrence in the third decade of life, followed by the fifth decade. Most previous studies have noted a slight male dominance (5,8,16,17). Habibi et al. (7) found in a Iranian population that males were affected more often than females. Also Yagyu et al. (18) found a male to female ratio of 1.96:1 in a series of 74 Japanese cases. By contrast, Chirapathomsakul et al. (19) and Maurette et al. (20) found in their study that females were affected more often than males (male to female ratio:1:1.2/1:2.1). In our case series, we found a male to female ratio was 2.2:1. We confirmed a male predominance of our clinical study, as reported previously (8,16,17,21,22).

KCOTs are mostly located in the mandible, especially in the posterior portion of the mandible, and in the mandibular ramus, and generally related with unerupted teeth (10,22,23-25). In our series, the KCOTs occurred more frequently in the mandible than in the maxilla (76.6% vs 23.4%). The posterior regions of the mandible were the most frequently involved part of bone with unerupted teeth, the findings being in close agreement with those of other reports (17,26,27).

The incidence of daughter cysts is reported to range between 7% and 30.1 (22,28). Some clinicians believed that the histopathological presence of daughter cysts wall may result in a report by Myoung et al. (21) where the presence of one or more daughter cysts showed a statistically significant higher recurrence rate. It is noteworthy that the four recurrent cases were associated with daughter cells in our cases. The presence of one or more daughter cysts adjacent to the cystic wall of the tumor was demonstrated in 65.6% of lesions, which is considerably higher than reported previously. Reports of Ruston bodies within KCOT are scarce, the incidence ranging from 7% to 32% respectively (29,30). We found a lower incidence (3.1%) than reported previously (29,30).

Some authors have classified KCOTs in to parakeratotic and orthokeratotic subtypes (31,32). The parakeratotic type accounts for the majority of KCOTs (83% to 97%) and has a greater potential for local destruction and extension in to adjacent tissues, rapid growth, recurrence, and multiplicity (23,24). In our cases, 79.7% of tumors were identified parakeratinization, and 20.3% showed mixed parakeratinization and orthokeratinization.

Recurrence rates of KCOT are reported from 0% (28) to 62.5% (2,4,28). Different studies show different recurrence rates (2,4,33). Most reports show that recurrence will appear within 5 to 7 years (12, 22, 27, 29). Recurrences showed within the first 3 years in our patient group. Our 14.1% recurrence rate agrees with previous findings (12,22,27,29). Five of the nine recurrent lesions were found in patients less than 30 years. This data was similar to that found by Forsell et al. (34), who reported a higher recurrence rate in young patients. In the current study, all of recurrences which occurred mandible, were almost equal by gender.

The treatment of the KCOT is still controversial. Treatments are generally classified as conservative or aggressive. Conservative treatment mostly includes simple enucleation, with or without curettage, or marsupialization. Aggressive treatment generally includes peripheral ostectomy (35), chemical curettage with Carnoy's solution (36), cryotherapy with liquid nitrogen (37), or electrocautery and segmental resection (12,28,38,39). In the current literatures, aggressive treatments have generally been recommended for mandibular KCOTs and recurrent lesions (38). Researchers have attempted to systematically investigate the outcomes of these procedures, however integrating data across individual studies revealed too many inconsistencies to draw definitive conclusions. The likelihood of recurrences and the ability to study these outcomes statistically is affected by numerous variables including: subtle discrepancies in treatments, differences in the locations of the cysts, presence or absence of infection, associated teeth, involvement of mucosa, size of the lesion, and association with the Gorlin Syndrome. Because of these numerous factors, the treatment and prognosis of keratocystic odontogenic tumors must be managed in a case by case manner (39). While the cyst is a benign neoplasm, its recurrence rate may be as high as 17-56% with simple enucleation. If an adjunctive treatment is added, such as the application of Carnoy's solution or decompression before enucleation, the recurrence rate is reported to be between 1 and 8.7%. Resection is uniformly reported to result in essentially no recurrences, but may be unacceptably extensive given the benign nature of the disease (39). In our study, enucleation showed a 9.1% recurrence rate, which is somewhat lower than in similar studies (12,19,21). Marsupialization resulted in a 41.7% recurrence rate, which is similar to the findings reported by some researcher (6,22).

Conclusion

In conclusion, although there are several studies in literature, the choice of treatment strategies remains controversial. The findings in our study that, recurrences of KCOT was more often occurred in posterior mandible tended to recur more frequently. From the total of 9

recurrences, 4 lesions were associated with daughter cysts, and 7 lesions were parakeratotic KCOT. The method of operation for these recurrent lesions should be considered as a more aggressive approach. A strict follow-up protocol for KCOT will allow for early surgical

intervention in cases of recurrence and could minimize the need for second surgery. KCOTs recurrence may be associated with many factors and clear link between clinical or radiological findings.

References

1. Mclvor M. The radiological features of odontogenic keratocysts. *Br J Oral Surg* 1972;10(2):116-25.
2. Pindborg JJ, Hansen J. Studies on odontogenic cyst epithelium. 2. Clinical and roentgenologic aspects of odontogenic keratocysts. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;58(4):283-94.
3. Maurette PE, Jorge J, de Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: A preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(3):379-83.
4. Chow HT. Odontogenic keratocyst: A clinical experience in Singapore. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;86(5):573-7.
5. Philipsen HP. Keratocystic odontogenic tumour. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds). *World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon: IARC Press; 2005:306-7.
6. Forssell K, Sorvari TE, Oksala EA. Clinical and radiographic study of odontogenic keratocysts in jaws. *Proc Finn Dent Soc* 1974;70(4):121-34.
7. Habibi A, Saghravanian N, Habibi M, Mellati E, Habibi M. Keratocystic odontogenic tumor: A 10-year retrospective study of 83 cases in an Iranian population. *J Oral Sci* 2007;49(3):229-35.
8. Zhao YF, Wei JX, Wang SP. Treatment of odontogenic keratocysts: A follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(2):151-6.
9. Gustafson G, Lindahl B, Dahl E, Svensson A. The nevoid basal cell carcinoma syndrome--Gorlin's syndrome. Multiple jaw cysts and skin cancer. *Swed Dent J* 1989;13(4):131-9.
10. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2002:595.
11. Gorlin RJ, Vickers RA, Kellen E, Williamson JJ. Multiple basal-cell nevi syndrome. An analysis of a syndrome consisting of multiple nevoid basal-cell carcinoma, jaw cysts, skeletal anomalies, medulloblastoma, and hyporesponsiveness to parathormone. *Cancer* 1965;18(2):89-104.
12. Morgan TA, Burton CC, Qian F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(5):635-9.
13. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors*. Lyon: IARC Press;2005.
14. Thompson L, Goldblum J. *Head and Neck Pathology: A Volume in the Series Foundations in Diagnostic Pathology*. Philadelphia: Elsevier;2006.
15. Kakarantza-Angelopoulou E, Nicolatou O. Odontogenic keratocysts: Clinicopathologic study of 87 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48(6):593-9.
16. Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976;42(1):54-72.
17. Crowley TE, Kaugars GE, Gunsolley JC. Odontogenic keratocysts: A clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50(1):22-6.
18. Yagyu T, Kirita T, Sasahira T, Moriwaka Y, Yamamoto K, Kuniyasu H. Recurrence of keratocystic odontogenic tumor: Clinicopathological features and immunohistochemical study of the hedgehog signaling pathway. *Pathobiology* 2008;75:171-6.
19. Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(1):5-9
20. Maurette PE, Jorge J, de Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(3):379-83.
21. Myoung H, Hong SP, Hong SD, et al. Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(3):328-33.
22. Ahlfors E, Larsson A, Sjögren S. The odontogenic keratocyst: A benign cystic tumor? *J Oral Maxillofac Surg* 1984;42(1):10-9.
23. Güler N, Sencift K, Demirkol O. Conservative management of keratocystic odontogenic tumors of jaws. *Scientific World Journal* 2012;2012:680397. doi: 10.1100/2012/680397.
24. MacDonald-Jankowski DS. Keratocystic odontogenic tumour: Systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 2011;40(1):1-23.
25. Titinchi F, Nortje CJ. Keratocystic odontogenic tumor: A recurrence analysis of clinical and radiographic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114(1):136-42.
26. Stoelting PJ. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30(1):14-25.
27. el-Hajj G, Anneroth G. Odontogenic keratocysts--a retrospective clinical and histologic study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25(2):124-9.
28. Bataineh AB, al Qudah M. Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86(1):42-7.
29. Lam KY, Chan AC. Odontogenic keratocysts: A clinicopathological study in Hong Kong Chinese. *Laryngoscope* 2000;110(8):1328-32.

30. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. The odontogenic keratocyst and its occurrence in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64(6):727-30.
31. Haring JI, Van Dis ML. Odontogenic keratocysts: A clinical, radiographic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66(1):145-53.
32. Som PM, Curtin HD. Chronic inflammatory sinonasal diseases including fungal infections. The role of imaging. *Radiol Clin North Am* 1993;31(1): 33-44.
33. Godhi SS, Kukreja P. Keratocystic odontogenic tumor: A review. *J Maxillofac Oral Surg* 2009;8(2):127-31.
34. Forssell K, Forssell H, Kahnberg KE. Recurrence of keratocysts. A long-term follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988;17(1):25-8.
35. Ghali GE, Connor MS. Surgical management of the odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2003;15(3):383-92.
36. Stoelting PJ. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with carnoy solution. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1662-6.
37. Schmidt BL. The use of liquid nitrogen cryotherapy in the management of the odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2003;15(3):393-405.
38. Meiselman F. Surgical management of the odontogenic keratocyst: Conservative approach. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52(9):960-3.
39. Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furst IM. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(5):553-8.

Radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda prostat kanseri insidansı ve klinik önemi

Incidence and clinical importance of prostate cancer in patients who underwent radical cystoprostatectomy

Hakan TÜRK¹ Mustafa KARABIÇAK¹ Sıtkı ÜN² Hüseyin TARHAN¹ Okan Nabi YALBUZDAĞ¹
Naciye Ümit BAYOL³ Tufan SÜELÖZGEN¹ Cemal Selçuk İŞOĞLU¹ Ferruh ZORLU¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Rastlantısal olarak radikal sistoprostatektomi (RSP) örneklerinde saptanan prostat adenokarsinomlarının çoğu lokalize ve iyi diferansiye klinik önemsiz kanserlerdir. Bu çalışmada RSP yapılan hastalarda rastlantısal saptanan prostat adenokanseri oranını saptamayı ve hastaların sağkalımlarına etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2007 ile Mart 2014 tarihleri arasında mesane kanseri nedeniyle RSP yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların cerrahi endikasyonu derin kas invazyonu olan ürotelyal karsinom veya transüretral rezeksiyon ile kontrol altına alınamayan yüksek dereceli değişici epitel hücreli karsinom olmasıydı. Tüm hastalara standart RSP ve iki taraflı genişletilmiş pelvik lenfadenektomi yapıldı. Sistoprostatektomi materyalinde tüm örnekler dikkate alınarak tümörün Gleason derecesi, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) birlikteliği, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu metastazı değerlendirildi.

Bulgular: Mesane ürotelyal kanseri nedeniyle RSP uygulanan 126 hastanın 26'sında (%20.6) rastlantısal prostat adenokanseri saptandı. Saptanan prostat kanserlerinin 16'sı pT2a (%61.5), 8'i T2c (%30.7) ve ikisi de T3b (%7.6) evresinde idi. Hastaların 18'inin Gleason skoru 6 ve altında, 6'sının 7 (4+3) ve iki hastanın da 9 (5+4) olarak tespit edildi.

Sonuç: Mesane kanseri nedeniyle RSP yapılan hastalarda geride prostat dokusu bırakılmadan tüm prostat dokusu çıkarılmalıdır. Mesane ve prostat kanseri birlikteliğinin yüksek olduğu akılda tutulmalı, dikkatli ve detaylı patolojik incelemeye ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Mesane tümörü, prostat adenokarsinomu, radikal sistoprostatektomi, sağkalım.

Abstract

Aim: Incidental prostate adenocarcinomas which are detected in radical cystoprostatectomy (RCP) specimens are generally localized, well differentiated and have no clinical importance. In this study, we aimed to determine the rate of incidental prostate adenocarcinoma in patients underwent RCP and assess its effect on survival of the patients.

Materials and Methods: The patients who underwent RCP for urothelial bladder cancer between September 2007 and March 2014 were analyzed retrospectively. Deep muscle invasion of urothelial carcinoma or high grade transitional epithelial cell carcinoma that could not be controlled by transurethral resection were the indications for surgery. Standard RCP and bilaterally expanded pelvic lymphadenectomy were performed in all patients. All samples of the cystoprostatectomy specimen were examined; Gleason degree of tumor, concurrent prostatic intraepithelial neoplasia, extracapsular extension, invasion of seminal vesicle, and metastasis of lymph nodes were evaluated.

Results: Incidental prostate adenocarcinoma was diagnosed in 26 of 126 patients (20.6%) who underwent RCP for bladder urothelial carcinoma. The stages of prostate cancer were pT2a in 16 patients (61.5%), pT2c in 8 patients (30.7%), and T3b in 2 patients (7.6%). Gleason score was detected as lower than 6 in 18 patients, 7 (4+3) in 6 patients, and 9 (5+4) in 2 patients.

Yazışma Adresi: Hakan TÜRK

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 23.08.2014 Kabul Tarihi: 17.09.2014

Conclusion: All prostate tissue should be resected with no residual prostate tissue left in patients who underwent RCP for bladder cancer. The high coincidence of bladder and prostate cancers should be kept in mind, careful and detailed pathological examinations are needed.

Keywords: Bladder tumor, prostate adenocarcinoma, radical cystoprostatectomy, survival.

Giriş

Prostat kanseri ileri yaştaki erkeklerde sık görülen ve ölüme de neden olabilen kanserlerden biridir. Ülkemizde görülme sıklığı yüz binde 10,9-28 olarak saptanmıştır (1,2). Mesane tümörü, prostat kanseri ile benzer yaş grubunda görülme sıklığı artar ve prostat kanserine göre daha mortal seyreden ürolojik kanserlerdendir. İnvaziv mesane tümörlerinin altın standart tedavisi radikal sistoprostektomidir (RSP). Sistoprostektomi materyallerinde prostat kanseri saptanma oranı ise %25 ile %46 arasında değişmektedir (3,4). Otopsi çalışmalarında ise klinik önemsiz prostat kanseri sıklığı %26 olarak saptanmış ve yaş ilerledikçe bunun %60-70'lere kadar yükselebildiği tespit edilmiştir (5). Rastlantısal olarak RSP örneklerinde saptanan prostat adenokarsinomlarının çoğu lokalize ve iyi diferansiye klinik önemsiz kanserlerdir. Bu nedenle bu hasta grubunun sağkalımını daha çok mesane tümörünün kliniği belirlemektedir. Bu çalışmamızda mesane değişici epitel hücreli karsinomu nedeniyle RSP yapılan hastalarda rastlantısal saptanan prostat adenokarseni oranını saptamayı ve bu durumun sağkalıma etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Eylül 2007 ile Mart 2014 tarihleri arasında mesane değişici epitel hücreli karsinomu nedeniyle RSP yapılan 156 hasta ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. 4 hasta saptanmış prostat adenokarsinomu olması, 2 hasta üroteliyal karsinom dışı patolojisi olması ve 24 hastanın da kadın olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Toplam 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların cerrahi endikasyonu mesane değişici epitel hücreli karsinomunun derin kas invazyonu veya mesanenin transüretal rezeksiyonu (TURM) ile kontrol altına alınamayan yüksek dereceli değişici epitel hücreli karsinom olmasıydı. Tüm hastalara standart RSP ve iki taraflı genişletilmiş pelvik lenfadenektomi yapıldı. Apikal prostat dokusu bırakılmaya çalışılmadan, tüm prostat dokusu rutin olarak çıkarıldı. 2 hastaya (%1.5) Ortotropik diversiyon (Stanford poş), 113 hastaya (%89.6) ileal konduit ve 11 hastaya (%8.7) üreterokutanostomi yöntemi uygulandı. Parmak ile rektal muayenede prostat doğal ve ameliyat öncesi prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri 0.7 ile 7.1 ng/mL arasında değişiyordu. Hastaların hepsinin ameliyat öncesi torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografisi (BT) mevcuttu. RSP materyalleri patoloji kliniğinde önce prostat dokusu ve seminal veziküller 3 mm aralıklarla kesilerek makroskopik olarak

incelendi, ardından prostat dokusunun her kadranından ikişer kesit, seminal veziküllerin her birinden birer kesit alınarak örnekleme yapıldı. Örneklemlerin makroskopik olarak tümör şüphesi uyandıran alanlardan yapılmasına özen gösterildi. Bu kesitler ve diseke edilen lenf nodları takibe alınarak preparatlar hematoksilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Prostat glandında adenokarsinom saptanan hastalarda kalan prostat dokusunun tamamı takibe alınarak yeniden gözden geçirildi. Tüm örnekler dikkate alınarak tümörün gleason derecesi, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) birlikteliği, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu metastazı değerlendirildi.

Tablo-1. Sistoprostektomi Örneklerinde Prostat Kanserin Eşlik Ettiği Olgular (Grup 1) İle Sadece Mesane Tümörü Bulunan Olguların (Grup 2) Karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=26)		Grup 2 (n=100)		p değeri
	n	%	n	%	
Yaş (yıl)	67.1(42-86)		65.8(49-83)		0.385
Takip süresi (ay)	21.5(0-64)		19.8(0-81)		0.959
TURM patolojisi Ta-Cis-T1	2	7.6	24	24	0.04*
TURM patolojisi T2	24	92.3	76	76	0.05*
RSP patolojisi Ta-Cis-T1-T2	12	46.1	45	45	0.685
RSP patolojisi T3-T4	13	50	48	48	0.685
RSP patolojisi T0	1	3	7	7	0.06
Lenf nodu metastazı (N)	11	42	26	26	0.05*
Uzak metastaz (M)	3	12	22	22	0.041*
Ex. olan hastalar	15	57.7	59	59.0	0.198

*: İstatistiksel olarak anlamlı.

Bulgular

Mesane değişici epitel hücreli karsinomu nedeniyle RSP uygulanan 126 hastanın 26'sında (%20.6) rastlantısal prostat adenokarseni saptandı. Prostat kanseri saptanan hastaların (Grup 1) ortalama yaşı 67.1±8,9 yıl, prostat kanseri saptanmayanların (Grup 2) ise 65.8±9.1 yıl idi (Tablo-1). Grup 1'in ortalama takip süresi 21.5 (0-64) ay,

grup 2'nin ise 19.8 (0-81) ay olduğu görüldü (p=0.959). Grup 1'de ortalama PSA değeri 4.2±2.05 ng/ml, Grup 2'de ise 3.9±1.4 ng/mL idi (p=0.09). PSA yüksekliği saptanan hastalara 10 yıllık yaşam beklentisi ve var olan invaziv mesane tümörleri nedeniyle prostat biyopsisi uygulanmadı. Saptanan prostat kanserlerinin 16'sı pT2a (%61.5), 8'i T2c (%30.7) ve 2'si de T3b (%7.6) evresinde idi. Hastaların 18'inin gleason skoru 6.6'sının 7 (4+3) ve 2 hastanın da 9 (5+4) olarak tespit edildi. Rastlantısal prostat kanseri saptanan hastaların 11'inin mesane değişici epitel hücreli karsinom patolojik evresi düşük (Ta,T1,T2,Cis), 13 hastanın ise patolojik evresi yüksekti (T3,T4). Operasyon öncesi görüntüleme ekstraselüler yayılımı görülen 6 hastaya neoadjuvan kemoterapi verilmiş ve bu hastaların patoloji sonucu 2'sinde T3, 4'ünde T4 olarak raporlanmış. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların hiçbirinde prostat adenokanseri saptanmamış. Rastlantısal prostat kanseri saptanmayan grupta ise 43 hastanın patolojik evresi düşük, 48 hastanın ise yüksekti (p=0.685). Grup 1'de 11 hastanın mesane değişici epitel karsinomuna bağlı lenf nodu tutulumu pozitif gelirken, grup 2 de 26 hastanın mesane değişici epitel karsinomu lenf nodu tutulumu görülmüştür. Grup 1'de 1 hastanın RSP patolojisi T0, Grup 2'de ise 7 hastanın RSP patolojisi T0 olarak görüldü. Grup 1'de takip süresi içerisinde 15 (%57.7) hasta, Grup 2'de 59 (%59) hasta kaybedildi (p=0.198). Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların ölüm nedenlerine ulaşamadı. Rastlantısal prostat adenokanseri saptanan hastaların özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tartışma

Dünyada prostat kanseri, erkeklerde görülen kanserler arasında ikinci sıradadır (6). Avrupa'da prostat kanseri erkeklerde görülen en sık solid kanser ve insidansı %21.4 dolayındadır (7). Ülkemizde onkolojik vakaların epidemiyolojik anlamda ilk çalışması İzmir'de yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri, akciğer, mesane, malign melanom dışı deri kanserlerinden sonra en sık görülen 5. kanser olarak bulunmuştur (8). Ortalama insan ömrünün uzamasına ve PSA taramalarına bağlı olarak da insidansı giderek artmaktadır. Bu yüksek sıklığa rağmen sessiz veya latent prostat kanser prevalansının daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda ve otopsi serilerinde gösterilmiştir (9,10). Otopsi çalışmaları latent prostat kanser prevalansının 7. dekatta %30.8, dekatta %40 ve 9. dekatta %50 olduğunu göstermiştir (9-11). Ülkemizde yapılan bir otopsi çalışmasında sessiz kalmış prostat kanseri sıklığı %9.7 olarak tespit edilmiştir (12).

Rastlantısal kanser, başka bir nedenle çıkarılan bir organda kanser saptanmasıdır. İnvaziv mesane kanseri nedeniyle RSP yapılmış hastaların incelendiği çalışmalarda rastlantısal prostat kanser sıklığı %17-70 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir (13-18,19-24). Chun

(14), mesane kanseri nedeniyle RSP yapılan hastalarda rastlantısal prostat kanseri oranını %17 olarak saptarken, Kinoshita ve ark. (19) bu oranı %70 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde Hızlı ve ark. (21) yaptığı çalışmada RSP sonrası prostat kanseri sıklığı %10 olarak bulunmuştur.

Tablo-2. Prostat Kanseri Saptanan Hastaların Özellikleri ve Histopatolojik Bulguları.

PSA (ng/dL)	Gleason skoru	Prostat kanseri evresi	Mesane tümörünün evresi	Lenf nodu metastazı
2.1	3+3	T2A	T4	N0
4.0	3+3	T2A	T3	N1
4.2	4+3	T2C	T3	N1
3.1	3+3	T2A	T3	N1
2.6	3+3	T2A	T4	N1
2.3	3+3	T2A	Ta	N0
3.2	3+3	T2A	T4	N0
4.1	4+3	T2A	T1	N0
2.6	4+3	T2C	T2	N0
2.3	3+3	T2C	T3	N1
2.1	3+3	T2C	T2	N1
3.9	3+3	T2A	T3	N1
4.9	4+3	T2A	T3	N1
2.7	3+3	T2C	T3	N1
3.6	3+3	T2A	T3	N0
4.5	3+3	T2C	T1	N0
5.3	5+4	T2C	T1	N0
3.8	3+3	T2A	T3	N0
3.7	3+3	T2A	T3	N1
5.1	3+3	T2A	T2	N0
3.0	3+3	T2A	T2	N0
4.8	4+3	T3A	T2	N0
5.1	4+3	T2C	T3	N1
4.9	3+3	T2A	T4	N0
6.2	5+4	T3A	T2	N0
5.8	3+3	T2A	T2	N0

Yapılan çalışmalarda prostat kanseri ile mesanenin değişici epitel hücreli karsinomu arasındaki ilişki ortaya konmuş ve kontrol grubuna göre mesane kanseri olan hastalarda prostat kanseri sıklığının 9 kat arttığı gösterilmiştir (22). Chun (14) tarafından yapılan çalışmada, normal popülasyona göre riskin 19 kat arttığı rapor edilmiştir. PSA değerinin 4 ng/mL'nin altında olduğu ve normal rektal muayene bulgusu olan hastalarda mesanenin değişici epitel hücreli karsinomu ile prostat adenokanserinin birlikte görülme sıklığı %27 ile %70 arasında değişmektedir (23-26). Oranların bu kadar yüksek saptanmasının nedeni RSP yapılan hastalara kapsamlı bir histopatolojik değerlendirme

yapılmasıdır. Bu yüksek oranlar prostat koruyuculu radikal sistektomi konusunda ciddi şüphelere neden olmaktadır. Çalışmamızda bu oran %20.6 olarak bulunmuştur. Bu oran literatür ile karşılaştırıldığında Türk toplumunda, prostat adenokarsinom insidansına benzer şekilde düşük olduğu görülmektedir. Bu durumun prostat kanseri gelişiminde ırklar arasındaki genetik farklılıklara bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, prostat adenokanseri saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar arasında toplam sağkalımda, RSP'de mesane değişici epitel hücreli karsinomu patolojik evresi ve uzak organ metastazı açısından fark görülmemiştir. Ancak mesane tümörü TURM evresi ve lenf nodu metastazı grup 2 lehine istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Ancak hasta sayısının azlığı ve hastalığa özgü sağkalım incelenmediğinden bu konuda tartışmayı engellemektedir. Bu sonuçlara göre; mesane tümörüne eşlik eden prostat kanserinin, hastaların toplam sağkalımını etkilemediği görülmüştür. Bunun nedeni mesane değişici epitel hücreli karsinomunun seyri prostat kanserine göre daha kötü olmasına bağlanabilir. Eşlik eden prostat kanseri nedeniyle hiçbir hastanın takip süreleri içerisinde biyokimyasal nüks görülmediği için adjuvan bir tedavi gereksinimi olmamıştır (Tablo-1).

Prostat kanserinin haritalandırılması ile ilgili çalışmalarda prostat apeksinin %41-75 gibi yüksek bir oranla en sık tutulum yeri olduğu ve mesanedeki değişici epitel hücreli karsinomunun prostat dokusuna invazyon sıklığının %5-43 olduğu gösterilmiştir (27,28). Çalışmamızda ise 126 hastanın 19'unda (%15) mesane değişici epitel hücreli karsinomunun prostat dokusuna invazyonu saptanmıştır ve literatür ile uyumludur. Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının az olması, yalancı negatiflikler ve prostat kanserinin volümünün saptanmamış olması, sınırlı sayıda patolojik kesit alınması çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri olmakla birlikte prostat kanserinin eşlik etme oranının da düşük olmasının bir açıklaması olabilir.

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
2. Türkiye'de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir çalışma (Prostatürk). 9. Üroonkoloji Kongresi sunumu; 2009.
3. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: An evidence-based analysis. *Eur Urol* 2007;52(3):648-57.
4. Gakis G, Schilling D, Bedke J, Sievert KD, Stenzl A. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: Implications for apex-sparing surgery. *BJU Int* 2010;105(4):468-71.
5. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977;20(5):680-8.
6. Parker SL, Tone T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1997;47(1):5-27.
7. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-8.
8. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilindeki ürogenital kanserlerin insidans hızları. 1995 Üroonkoloji Bülteni 2004;1:2-9.
9. Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol* 1980;14(1):29-35.
10. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954;68(2):603-16.
11. Scott R Jr, Mutchnik DL, Laskowski TZ, Schmalhorst WR. Carcinoma of the prostate in elderly men: Incidence, growth characteristics and clinical significance. *J Urol* 1969;101(1): 602-7.

Bu bulgular, RSP esnasında prostat apeksinin çıkarılmasına olan ilgiyi artırmıştır. Bazı yazarlar üriner kontinans ve empotans riskini azaltmak amacıyla RSP esnasında prostat apeksinin veya en azından prostat apeks kapsülünün korunmasını önermektedir (15,29-31). Yapılan bir çalışmada ameliyat öncesi parmak ile rektal muayenesi ve PSA seviyesi normal olan ve prostat koruyucu radikal sistektomi yapılan hastaların retrospektif analizinde, bu yöntemle ek onkolojik risk olmaksızın daha iyi üriner kontinans ve seksüel fonksiyon sonuçları sağladığı saptanmıştır (31). Ancak rastlantısal prostat kanser sıklığının yüksek olması, erkeklerde kanserden ölümlerde ikinci sırada yer alması ve en sık prostat apeksinin tutulması nedeniyle RSP esnasında prostat dokusunun tamamen çıkarılmasını öneren yazarların oranı daha fazladır (13,16-18). Bununla birlikte her iki kanserin birlikte bulunmasının, her birinin tek başına bulunmasına göre prognozu değiştirmedeği belirtilse de (32), erken tanının prognoza olan katkısı unutulmamalıdır (33-35). Ayrıca radikal sistektomi sırasında prostat dokusunun çıkarılması mesane tümörüne bağlı cerrahi sınır pozitifliğini azaltacağı ve beraberinde mesane tümörünün prostat dokusuna invazyon durumu değerlendirilerek daha doğru patolojik evreleme yapılacağı akıld tutulmalıdır.

Sonuç

Mesane kanseri nedeniyle RSP yapılan hastalarda geride prostat dokusu bırakılmadan tüm prostat dokusu çıkarılmalıdır. Mesane ve prostat kanseri birlikteliğinin yüksek olduğu akıld tutulmalı, dikkatli ve detaylı patolojik incelemeye ihtiyaç vardır. Eş zamanlı prostat adenokarsinomu tespit edilen hastalar prostat kanseri yönünden de takip edilmelidir. Ancak rastlantısal tespit edilen prostat kanserinin seyri ve nasıl takip edileceğine dair bilgiler için daha geniş ve uzun takip süreli serilere ihtiyaç vardır.

12. Polat K, Tüzel E, Aktepe F, Akdoğan B, Güler C, Uzun İ. Türkiye'de otopsi serisinde latent prostat kanseri ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi sıklığının araştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 2009;35(2):96-100.
13. Kabalin JN, McNeal JE, Price HM, Freiha FS, Stamey TA. Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: Incidence, histology and morphometric observations. *J Urol* 1989;141(5):1091-94.
14. Chun TY. Coincidence of bladder and prostate cancer. *J Urol* 1997;157(1):65-7.
15. Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA Jr, Shappell SB. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: Implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 2004;171(2):646-51.
16. Moutzouris G, Barbatis C, Plastiras D, et al. Incidence and histological findings of unsuspected prostatic adenocarcinoma in radical cystoprostatectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33(1):27-30.
17. Winfield HN, Reddy PK, Lange PH. Coexisting adenocarcinoma of prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for bladder cancer. *Urology* 1987;30(2):100-1.
18. Pritchett TR, Moreno J, Warner NE, et al. Unsuspected prostatic adenocarcinoma in patients who have undergone radical cystoprostatectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1988(6);139:1214-16.
19. Kinoshita Y, Singh A, Rovito PM Jr, Wang CY, Haas GP. Double primary cancers of the prostate and bladder. A literature review. *Clin Prostate Cancer* 2004;3(2):83-6.
20. Romero FR, De Castro MG, Andriolo A Jr, De Meneses AH, Fernandes RC, Perez MDC. Coexistence of prostate neoplasia in patients undergoing radical cystoprostatectomy due to vesical neoplasia. *Int Braz J Urol* 2004;30(4):296-301.
21. Hızlı F, Arık Aİ, Başay S, Benzer E, Uygur MC. Mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda rastlantısal prostat kanser oranı. *Türk Üroloji Dergisi* 2005;31(4):490-4.
22. Kotake T, Kiyohara H. Multiple primary cancers (MPC) associated with bladder cancer: An analysis of the clinical and autopsy cases in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1985;15(1):201-10.
23. Mersheimer WL, Ringel A, Eisenberg H. Some characteristics of multiple primary cancers. *Ann N Y Acad Sci* 1964;114(4):896-921.
24. Hautmann SH, Conrad S, Henke RP, et al. Detection rate of histologically insignificant prostate cancer with systematic sextant biopsies and fine needle aspiration cytology. *J Urol* 2000;163(6):1734-8.
25. Abbas F, Hochberg D, Civantos F, Soloway M. Incidental prostatic adenocarcinoma in patients undergoing radical cystoprostatectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 1996;30(3):322-6.
26. Wiley EL, Davidson P, McIntire DD, Sagalowsky AI. Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimens is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 1997;49(5):692-6.
27. Schellhammer PF, Bean MA, Whitmore WF Jr. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma: Pathogenesis, patterns and prognosis. *J Urol* 1977;118(3):399-403.
28. Wood DP Jr, Montie JR, Pontes JE, VanderBrug Medendorp S, Levin HS. Transitional cell carcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. *J Urol* 1989;141(2):346-9.
29. McDougal WS. Bladder reconstruction following cystectomy by uretero-ileo-colourethrostomy. *J Urol* 1986;135(4):698-701.
30. Zinman L, Libertino JA. Right colocolostomy for bladder replacement. *Urol Clin North Am* 1986;13(2):321-31.
31. Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonnet B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10- year experience. *J Urol* 2002;168(6):2413-7.
32. Androulakakis PA, Schneider HM, Jacobi GH, Hohenfellner R. Coincident vesical transitional cell carcinoma and prostatic carcinoma. Clinical features and treatment. *Br J Urol* 1986;58(2):153-6.
33. Wantanabe H, Ohe H, Inaba T, et al. A mobile mass screening unit for prostatic disease. *Prostate* 1984;5(5):559-65.
34. Chodak GW, Schoenberg HW. Early detection of prostate cancer by routine screening. *JAMA* 1984;252(23):3261-4.
35. Thompson IM, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR. Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. *J Urol* 1987;137(3):424-6.

Günübirlilik genel anestezi ile diş tedavisinde postoperatif bulantı-kusmanın önlenmesinde metoklopramidin etkinliği

Efficacy of metoclopramide for prevention of postoperative nausea and vomiting in dental treatment under outpatient general anesthesia

Esra YÜKSEL Demet SERGİN Taner BALCIOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda günübirlilik genel anestezi altında diş tedavisi yapılan hastaların postoperatif bulantı-kusma (POBK) tedavisinde metoklopramidin etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Günübirlilik genel anestezi altında diş tedavisi yapılan, ASA I-II 60 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınan 60 hastadan anestezi induksiyonu sonrası cerrahi başlamadan önce iv 10 mg metoklopramid verilen hastalar (Grup 1) (n=30), antiemetik verilmeyen hastalar (Grup 2) (n=30) olarak adlandırıldı. Postoperatif derlenme ünitesinde hastalar 15, 30. dk, 1., 2., 4. ve 6. saatlerde bulantı/kusma varlığı ve şiddeti açısından değerlendirilmişti. Olgulardaki bulantı/kusma şiddet skoru, 5 noktalı skala (0=bulantı yok, 1=hafif bulantı, 2=orta şiddetli bulantı, 3=saatte 2 defadan daha az kusma, 4=saatte 2 defadan daha fazla kusma) kullanılarak ölçülmüştü. Ek antiemetik alımı ve yan etkiler kaydedilmişti.

Bulgular: Hastaların demografik verilerinde istatistiksel anlamlı fark yoktu. Postoperatif tüm ölçüm zamanlarında, bulantı/kusma skorları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). İki grupta da ek antiemetik gereksinimi ve yan etki gözlenmedi.

Sonuç: Metoklopramid ve kontrol grubu arasında POBK ve ek antiemetik gereksinimi açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Anahtar Sözcükler: Günübirlilik anestezi, metoklopramid, postoperatif bulantı-kusma.

Abstract

Aim: This study retrospectively evaluates the efficacy of metoclopramide in preventing postoperative nausea and vomiting (PONV) in patients who had dental treatment under outpatient general anesthesia.

Materials and Methods: The records of 60 ASA I-II patients who had dental treatment under outpatient general anesthesia were examined retrospectively. From 60 patients who were included in the study, patients who received metoclopramide 10 mg IV after anesthesia induction comprised Group 1 (n=30) and those who did not receive any antiemetic medication comprised Group 2 (n=30). The patients were assessed in the postoperative recovery unit in terms of presence and severity of nausea/vomiting at 15, 30 min and 1, 2, 4, and 6 hour. The nausea/vomiting severity scores of the patients were measured using a 5-point scale (0=no nausea, 1=mild nausea, 2=moderate nausea, 3=vomiting less than twice an hour, 4=vomiting more than twice an hour). Additional antiemetic drug administration and side effects were recorded.

Results: There were no statistically significant differences in the patients demographic data. No significant difference was found between the two groups in terms of nausea/vomiting scores at any of the postoperative measurement times ($p>0.05$). There was no need for additional antiemetic medications or any side effects in any of the groups.

Conclusion: No significant difference was shown between the metoclopramide and control groups in terms of PONV or the need for additional antiemetic medication.

Keywords: Outpatient anesthesia, metoclopramide, postoperative nausea and vomiting.

Yazışma Adresi: Esra YÜKSEL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 25.09.2014 Kabul Tarihi: 07.10.2014

Giriş

Günümüzde anestezi pratiğinde yaşanan gelişmelere paralel olarak, diş tedavisi için genel anestezi uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır. Ayrıca dental girişimlerde anestezi tarihi ile gününbirlik anestezi tarihi arasında da paralellik sözkonusudur. Gününbirlik anestezi uygulamaları ilk olarak 20. yüzyılın başlarında Ralph Waters adındaki Amerika'lı bir anestezi uzmanı tarafından, dental ve küçük cerrahi girişimler için uygulanmaya başlanmıştır (1). Cerrahi girişimlerde özellikle dental tedavi sonrası postoperatif bulantı-kusma (POBK) hala genel anestezinin en önemli komplikasyonlarından birisidir (2). POBK görülme oranı %8-92 gibi geniş bir aralıkta değişmekte ve bunu çeşitli faktörler arttırmaktadır. Genç yaş, kadın cinsiyet, aşırı şişmanlık, önceki anestezi deneyiminden sonra kusma hikayesi, sigara kullanımı, operasyon tipi, inhalasyon anestezikleri, postoperatif ağrının şiddeti ve postoperatif analjezide opioidlerin kullanılması; POBK gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleridir (3). POBK, özellikle gününbirlik cerrahi sonrası taburcu edilmede gecikmeye, aşırı kusan hastalarda dehidratasyona, elektrolit bozukluğuna, akciğer aspirasyonuna ve hatta cerrahi yaranın açılmasına neden olabilir (4). POBK'yi önlemek amacıyla antihistaminikler, fenotiazinler, butirofenonlar, dopamin reseptör antagonistleri (metoklopramid) ve 5-HT3 reseptör antagonistleri sıklıkla kullanılmaktadır. Metoklopramid; antiemetik etkisini kemoreseptör triggerzonda dopamin (D2) reseptör antagonizması yoluyla yapar. Ayrıca istirahatta alt özefagus sfinkter tonusunu artırır, gastrik kontraksiyonların amplitüdünü, pilorik sfinkterin relaksasyonunu ve üst incelebağırsak peristaltizmini arttırmakla birlikte gastrik boşalmayı hızlandırır, ince bağırsak boyunca geçiş zamanını kısaltır. Etkisi iv verildiğinde 1-3 dakikada, oral verildiğinde 15-20 dakikada çıkmaktadır. Yarı ömrü 4 saattir (5). Metoklopramidin sedatif etkisi çok azdır. Nadir de olsa dopamin antagonizması yoluyla sedasyon, huzursuzluk veya ekstrapiramidal yan etkiler yapabilir. Ekstrapiramidal semptomlar özellikle yüz, boyun ve sırt kaslarında kontraksiyonlar, opistotonus, tortikolis, dizatri ve trismus ile kendini gösteren akut distonik reaksiyon ile birlikte görülebilir (6). Çalışmamızda gününbirlik genel anestezi altında diş tedavisi yapılan hastaların POBK'da metoklopramidin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak-Eylül 2010 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Ameliyathanesinde elektif koşullarda gününbirlik genel anestezi altında diş tedavisi yapılan >18 yaş, ASA I-II 60 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Dosya taramasında mental retardasyonu, gastrointestinal sistem hastalığı, POBK, peptik ülser ve taşit tutma

hikayesi olan, antiemetik, antikolinergik veya antihistaminik tedavi alan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda elektrokardiyografi, noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu, kapnogram monitorize idi. Anestezi indüksiyonu 2-2.5 mg/kg propofol, 0.6 mg/kg rokuronyum, 1µg/kg remifentanil; anestezi idamesi ise %50 N₂O/O₂ karışımında % 2 sevofluran konsantrasyonu ile sağlanmıştı. Cerrahi bitiminde postoperatif analjezi için her hastaya 1 g iv parasetamol verilmişti.

Çalışmaya alınan 60 hastadan genel anestezi sonrası cerrahi başlamadan önce iv 10 mg metoklopramid verilen hastalar Metoklopramid Grubu (Grup 1) (n=30), antiemetik verilmeyen hastalar Kontrol Grubu (Grup 2) (n=30) olarak adlandırıldı. Postoperatif derlenme ünitesinde hastalar 15. dk, 30. dk, 1., 2., 4. ve 6. saatlerde bulantı/kusma varlığı ve şiddeti açısından değerlendirilmiştir. Olgulardaki bulantı/kusma şiddet skoru, 5 noktalı skala (0= bulantı yok, 1=hafif bulantı, 2=orta şiddetli bulantı, 3=saatte 2 defadan daha az kusma, 4=saatte 2 defadan daha fazla kusma) kullanılarak ölçülmüştü. 12 saat sonunda hastalarla telefonla konuşularak, kusma öyküsü öğrenilmişti. Ek antiemetik alımı ve yan etkiler (hipotansiyon, hipertansiyon, sedasyon, huzursuzluk veya ekstrapiramidal semptomlar) kaydedilmişti.

İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 programı kullanıldı. Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde *chi-square* testi uygulandı. Veriler ortalama değer ± standart sapma ya da yüzde olarak ifade edildi ve p<0.05 anlamlılık sınırı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş, cinsiyet ve operasyon süreleri ile ilgili bilgiler Tablo-1'de görülmektedir. Yaş, cinsiyet ve operasyon süresi bakımından her iki grup benzer bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

Postoperatif ilk 6 saatlik dönemdeki tüm ölçüm zamanlarında, bulantı/kusma skorları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo-2). Her iki grupta da ek antiemetik kullanımı ve yan etki (hipotansiyon, hipertansiyon, sedasyon, huzursuzluk veya ekstrapiramidal semptomlar) görülmemiştir.

Tablo-1. Olguların Demografik Verileri ve Operasyon Süreleri.

	Grup 1* (n=30)	Grup 2* (n=30)	p
Yaş (yıl)**	24.6±6.7	22.8±6	0.29
Operasyon Süresi (dk)**	115±26.9	103.3±25.8	0.09
Kadın/Erkek	14/16	15/15	0.79

*Grup 1: Metoklopramid grubu, Grup 2: Kontrol grubu.

**Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Tablo-2. Gözlem Zamanlarına Göre Bulantı-Kusma Skalası.

Gözlem zamanı	Bulantı-kusma şiddeti*	Grup 1** (n =30)	Grup 2** (n=30)	P
15. dk	0	20	18	0.95
	1	5	6	
	2	2	2	
	3	3	4	
	4	0	0	
30.dk	0	24	18	0.37
	1	3	7	
	2	1	1	
	3	2	4	
	4	0	0	
1. saat	0	25	19	0.23
	1	4	6	
	2	1	3	
	3	0	2	
	4	0	0	
2. saat	0	25	23	0.35
	1	5	5	
	2	0	2	
	3	0	0	
	4	0	0	
4. saat	0	26	24	0.35
	1	4	4	
	2	0	2	
	3	0	0	
	4	0	0	
6. saat	0	29	27	0.36
	1	1	3	
	2	0	0	
	3	0	0	
	4	0	0	

**Bulantı/kusma şiddeti: 5 noktalı skala (0=bulantı yok, 1=hafif bulantı, 2=orta şiddetli bulantı, 3=saatte 2 defadan daha az kusma, 4=saatte 2 defadan daha fazla kusma.

*Grup 1: Metoklopramid grubu, Grup 2: Kontrol grubu.

Tartışma

Çok sayıda faktörün etkilediği ve karmaşık mekanizmaların sonucunda oluşan POBK'nın önlenmesi ve tedavisi için halen pek çok araştırma yapılmasına rağmen genel anestezi altında diş tedavisi yapılan hastalarda POBK görülme sıklığı %40'ları bulmaktadır (2). Cantekin ve ark. (7) genel anestezi altında dental tedavi yapılan hasta grubunda POBK oranını %20.5 olarak bulmuşlardır. POBK, taburcu olmayı geciktiren, hastayı gününbirlik hasta kategorisinden çıkartabilen ve maliyeti arttıran önemli bir yan etkidir. Optimal antiemetik rejim, bulantı ve kusma sıklığını fazla yan etkiye neden olmadan azaltabilmelidir (8).

Propofol ile POBK inhalasyon ajanlarından daha az görülür (9). Çalışmamızda her iki grupta da aynı anestezi yöntemi kullanıldığı için kullanılan anestezi ajanı sonucu etkilememiştir. Genel anestezi sonrası POBK'yı önlemek için iv metoklopramidin optimal dozunu 10 mg olarak bildiren çalışmaların yanında (10,11), çalışmaların yaklaşık %50'sinde iv 10 mg metoklopramidin plasebo grubuna üstünlüğü gösterilememiştir (4). 20-50 mg gibi yüksek dozların ise etkin olduğu belirtilmiştir (12,13).

Karaman ve ark. (14) majör jinekolojik cerrahide deksketoprofen trometamol'ün postoperatif analjezik etkisini araştırdıkları çalışmada hastaları iki gruba ayırmışlar tümüne preoperatif 10 mg iv metoklopramid vermişlerdir. iv 50 mg deksketoprofen trometamol verilen hasta grubunda %46.4 oranında POBK saptamışlardır. Total abdominal histerektomi operasyonlarında yapılan, lornoksikam, parasetamol, deksketoprofen trometamol'ün karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da, bulantı-kusma açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (15). Biz de çalışmamızda bütün hastalarımıza postoperatif analjezi için iv 1 g parasetamol vermiştik. Henzi ve ark. (16) POBK için 66 çalışma ve 3260 hastayı derledikleri çalışmada metoklopramidin plasebo grubuna göre üstünlüğü olmadığını göstermişlerdir. Adam ve ark. (17) laparoskopik kolesistektomi geçiren 160 hastada POBK için iv 10 mg metoklopramid, 8 mg deksametazon ve plasebo grubunu karşılaştırmışlardır. Metoklopramid ile plasebo grubu arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Biz de çalışmamızda 10 mg metoklopramidin plaseboya üstünlüğünü saptamadık.

Mishriky ve ark. (18) ise reyonel anestezi yapılan sezaryen vakalarında iv 10 mg metoklopramidin POBK için etkin doz olduğunu göstermişlerdir. Alexander ve ark. (19) ortopedik cerrahi geçiren 124 hastada yaptıkları çalışmada 8 mg ondansetron, 10 mg metoklopramid ve plasebo grubunu karşılaştırmışlardır. POBK'yı ondansetron grubunda %26, metpamid grubunda %43, plasebo grubunda %55 saptamışlardır. Ondansetron grubu istatistiksel olarak metoklopramid ve plaseboya göre daha etkin bulunmuştur.

Talesh ve ark. (20) genel anestezi altında mandibular osteotomi yapılan 100 hastada ekstübasyon öncesi iv 0.15 mg/kg ondansetron ve 0.5 mg/kg metoklopramidin antiemetik etkisini karşılaştırmışlardır. Ondansetron grubunu metoklopramid grubuna göre daha etkin bulmuşlardır. Metoklopramidin postoperatif bulantı ve kusmayı önlemede çeşitli ilaçlarla düşük dozlarda kombine edildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Entezariasi ve ark. (21) katarakt cerrahisi geçiren 100 hastada yapılan çalışmada indüksiyon öncesi plasebo, 10 mg metoklopramid, 8 mg deksametazon ve 2 ilacın kombinasyonu karşılaştırıldığında metoklopramid + deksametazon grubunun gününbirlik cerrahide POBK için hem derlenme hem de 24 saatlik dönemde daha etkin olduğunu bulmuşlardır.

Metoklopramid, dopamin antagonizması yoluyla sedasyon, huzursuzluk veya ekstrapiramidal yan etkiler yapabilir, fakat bunlar nadirdir ve geri dönüşlüdür. Hipotansiyon ve aritmi de yapabilir. Metoklopramidin 10 mg düşük dozda kullanılmasının nedeni bu yan etkilerden kaçınmak içindir. 10 mg dozunda ekstrapiramidal semptomlar %0.2 gibi düşük dozda görülmektedir (22). Fujii ve ark. (23) jinekolojik cerrahi geçiren 90 kadın hastada 2.5 mg granisetron, 1.25 mg droperidol ve 10 mg

metoklopramidin POBK'da 24 saatlik etkisini araştırdıkları çalışmada hiçbir yan etki gözlememişlerdir. Biz de çalışmamızda hiçbir hastada yan etki görmedik. Metoklopramidin antiemetik etkinliğinin artırılması amacıyla 10 mg'dan daha yüksek dozlar kullanılmıştır ancak bu dozlarda ekstrapiramidal yan etkilerde artış olabileceği bildirilmiştir (16). Wallenborn ve ark. (13), genel anestezi alan cerrahi hastalarında POBK için metoklopramid etkisini araştırdıkları çalışmada yan etki olarak en sık hipotansiyon ve taşikardi gözlemlemişlerdir. Taşikardi plasebo grubunda %0.9, iv 10 mg metoklopramid grubunda %2, iv 25 mg metoklopramid grubunda %2.4, iv

50 mg metoklopramid grubunda %4.8 bulunmuştur. Hipotansiyon ise plasebo grubunda % 7.9, iv 10 mg metoklopramid grubunda %9.5, iv 25 mg metoklopramid grubunda %11.3, iv 50 mg metoklopramid grubunda 14.3 bulunmuştur.

Sonuç olarak, günübirlik genel anestezi altında diş çekimi yapılan hastalarda, metoklopramid ve plasebo grubu arasında postoperatif bulantı kusma ve ek antiemetik gereksinimi açısından anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Bu hasta grubunda diğer antiemetik ajanlarla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. White PF, Eng MR. Ambulatory (Outpatient) Anesthesia. In: Miller RD, Ericson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, (eds). Miller's Anesthesia, 7th edition. United States of America: Churchill Livingstone, Elsevier, 2010;2419-60.
2. Numazaki M, Fuji Y. Reduction of postoperative emetic episodes and analgesic requirements with dexamethasone in patients scheduled for dental surgery. J Clin Anesth 2005;17(3):182-6.
3. Moreno C, Veiga D, Pereira H, Martinho C, Abelha F. Postoperative nausea and vomiting incidence, characteristics and risk factors- A prospective cohort study. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2013;60 (5):249-56.
4. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2003;105:1615-28.
5. Veyrat-Follet C, Farinotti R, Palmer JL. Physiology of chemotherapy induced emesis and antiemetic therapy. Predictive models for evaluation of new compounds. Drugs 1997;53(2):206-34.
6. Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: Two case reports. Eur J Emerg Med 2005;128(3):117-19.
7. Cantekin K, Yıldırım MD, Delikan E, Cetin S. Postoperative discomfort of dental rehabilitation under general anesthesia. Pak J Med Sci 2014;30(4):784-8.
8. Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: A review. Can J Anesth 2004;51(4):326-41.
9. Kumar G1, Stendall C, Mistry R, et al. A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: Systematic review and meta-analysis. Anaesthesia 2014;69(10):1138-50.
10. Polati E, Verlati G, Finco G, et al. Ondansetron versus metoclopramide in the treatment of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 1997;85(2):395-9.
11. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Prevention of nausea and vomiting in female patients undergoing breast surgery: A comparison with granisetron, properidol, metoclopramide and placebo. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42(4):220-4.
12. Quaynor H, Raeder JC. Incidence and severity of postoperative nausea and vomiting are similar after metoclopramide 20 mg and ondansetron 8 mg given by the end of laparoscopic cholecystectomies. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46(1):109-13.
13. Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomised double blind multicentre trial. Br Med J 2006;333:324-7.
14. Karaman S, Gnşen İ, Ceylan A, et al. The effect of dexketoprofen trometamol on postoperative analgesia and morphine consumption in major gynecologic surgery. Ege Journal of Medicine 2013;52(1):1-6
15. Glhaş N, Durmuş M, Ycel A, ve ark. Total abdominal histerektomilerde intravenz deksketoprofen trometamol, lornoksikam ve parasetamol'n etkinliklerinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Dergisi 2011;39(4):176-81.
16. Henzi J, Walder B, Tramer MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo controlled studies. Br J Anaesth 1999; 83(5):761-71.
17. Adam NV, Stojcic EG, Rasic Z, Cala Z, Mrsic V, Smiljanic A. Comparison of dexamethasone, metoclopramide, and their combination in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2007;21(4):607-12.
18. Mishriky BM, Habib AS. Metoclopramide for nausea and vomiting prophylaxis during and after Caesarean delivery: A systematic review and meta-analysis. British Journal of Anaesthesia 2012;108(3):374-83.
19. Alexander R, Fennelly M. Comparison of ondansetron, metoclopramide and placebo as premedicants to reduce nausea and vomiting after major surgery. Anaesthesia 1997;52(7):695-703.
20. Talesh KT, Motamedy MH, Kahnamouii S. Comparison of ondansetron and metoclopramide antiemetic prophylaxis in maxillofacial surgery patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;111(3):275-7.
21. Entezariasl M, Khoshbaten M, Isazadehfahar K, Akhavanakbari G. Efficacy of metoclopramide and dexamethasone for postoperative nausea and vomiting: a double-blind clinical trial. East Mediterr Health J 2010;16(3):300-3.
22. Jo YY, Kim YB, Yang MR, Chang YJ. Extrapyramidal side effects after metoclopramide administration in a post-anesthesia care unit -A case report-. Korean J Anesthesiol. 2012;63(3):274-6.
23. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Retraction Note to: Prevention of PONV with granisetron, droperidol or metoclopramide in patients with postoperative emesis. Can J Anaesth 2013;60(6):618.

Son beş yıldaki akrep sokması olgularımız

Scorpion stings cases in the last five years

Cengiz YAKINCI² Habip ALMIŞ¹ Ömer DEMİRBAĞ² Eda KAYHAN² Özlem ELKIRAN²

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine 1 Ocak 2008-1 Ağustos 2013 tarihleri arasında başvuran akrep sokması olguları geriye dönük olarak incelendi.

Gereç ve Yöntem: Olgular; demografik, kardiyak tutulum, merkezi sinir sistemi tutulumu, sokma yeri ve yaşadığı bölgeye göre değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 8.7 ± 2.3 olup olguların 50'si (%48.5) kadın, 53'ü (%51.5) ise erkekti. Olguların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında; 0-3 yaş grubunda 15 (%14.5), 4-6 yaş grubunda 23 (%22.3), 7-9 yaş grubunda 23 (%22.3), 10-12 yaş grubunda 13 (%12.6), 13-15 yaş grubunda 17 (%16.5), 16-18 yaş grubunda ise 12 (%11.8) olgu mevcuttu. Olguların tamamı tetanoza karşı aşılandı.

Sonuç: Adıyaman'da, dünyanın en tehlikeli canlıları arasında yer alan sarı akrep (*Leiurus abduhbayrami*) türü, Malatya'da ise kara akrep (*Androctonus crassicauda*) bulunmaktadır. Bu nedenle bölgemizde akrep sokmaları sık görülmekte ve ölümcül seyredebilmektedir. Bu çalışmada, Adıyaman ve Malatya bölgeleri için akrep sokmaları ile ilgili önemli veriler sunulmakta ve sağlık çalışanlarına akrep sokmalarını önleme konusunda yardımcı olunması amaçlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akrep sokması, Adıyaman, çocuk, Malatya.

Abstract

Aim: In this study, 103 cases of scorpion sting cases admitted to Inonu University Medical Center of Turgut Ozal, Department of Pediatrics between 1 January 2008-1 August 2013 were evaluated retrospectively.

Materials and Methods: The cases were evaluated for the demographic data, cardiac involvement, central nervous system involvement and according to the region they live.

Results: The patients' mean age were 8.7 ± 2.3 years, 50 (48.5%) were female and 53 (51.5%) were male. Distribution according to age groups was as follows: 15 (14.5%) in 0-3 age group; 23 in 4-6 age group (22.3%); 23 (22.3%) in 7-9 age group; 13 (12.6%) in 10-12 age group; 17 (16.5%) in 13-15 age group; and 12(11.8%) in 16-18. All of the cases were vaccinated against to tetanus.

Conclusion: The one of the world's most dangerous animals, the yellow scorpion (*Leiurus abduhbayrami*) lives in Adıyaman and the black scorpion (*Androctonus crassicauda*) is available in Malatya. Therefore, scorpion stings are common in our region, and can be fatal. The aim of this study has given important data about scorpion stings in Malatya and Adıyaman region that help healthcare providers take measures to prevent scorpion stings.

Keywords: Scorpion sting, Adıyaman, child, Malatya.

Yazışma Adresi: Habip ALMIŞ

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 08.04.2014 Kabul Tarihi: 21.10.2014

Giriş

Dünya üzerinde 1500'e yakın türü tanımlanmış olan akreplerin özellikle 25 civarında alt türünün insanlar için tehlikeli olduğu bildirilmiştir (1). Akrep sokmaları özellikle tropikal ve subtropikal ülkelerde hala önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (2).

Ülkemizde de özellikle Doğu, Güneydoğu ve Akdeniz bölgesi gibi sıcak iklimi olan bölgelerde sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Akrep sokmalarında her zaman zehirlenme bulguları ortaya çıkmaya bile tüm akrep sokması olguları hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar geliştirebilir. Bu nedenle tüm akrep sokması olguları ciddiyetle ele alınıp yaklaşılmalıdır. Akrep sokmasında klinik bulgular, olgunun kilosuna, yaşına ve ısırık bölgesine bağlı olarak değişiklikler gösterir. Çocuklarda akrep sokmalarının daha ağır seyretmesi özellikle kilolarının düşük olması nedeniyle (3). Ciddi akrep sokmalarında kardiyak tutulum genellikle sol ventrikülün sistolik fonksiyonunda bozulma ile ortaya çıkar. Sonrasında kalp ve dolaşım yetersizliği sonucu pulmoner ödem tablosu gelişir. Kardiyojenik şok ve pulmoner ödem, çocuklarda akrep sokmasına bağlı ölümlerin en sık nedenleridir (4,5). Bu çalışmada, akrep sokması olgularının epidemiyolojik özelliklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümüne 1 Ocak 2008–1 Ağustos 2013 tarihleri arasında başvuran akrep sokması olguları geriye dönük olarak, demografik, kardiyak tutulum, merkezi sinir sistemi tutulumu, sokma yeri ve yaşadığı bölgeye göre değerlendirildi.

İstatistik analiz olarak *SPSS for Windows 16.0* kullanıldı. Değişkenler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak ifade edildi. Tek değişkenli grup olduğundan istatistiksel yöntem uygulanmadı.

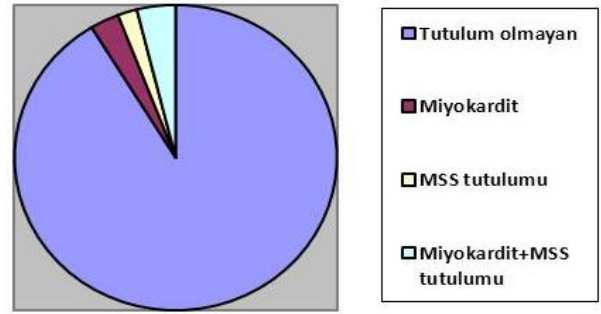
Bulgular

Çalışmamızda geriye dönük olarak incelenen yüz üç akrep sokması olgusunun 53'ü erkek, 50'si kız olup yaş ortalaması 8.7 ± 2.3 yıl idi. Olguların yaş gruplarına göre dağılımında en çok olgu sayısı 4-6 yaş ile 7-9 yaş gruplarında olup bunları 13-15 yaş grubu izlemektedir (Tablo-1). Olguların 76'sı Malatya'dan 21'i Adıyaman'dan 6 olgu ise diğer illerden (Kahramanmaraş, Elazığ) başvurmuştu. Kaybedilen dört (%3.9) olgunun üçü Adıyaman'dan gelmişti. Adıyaman'dan başvuran hastalar arasında mortalite oranı %14.2 Malatya'dan başvuran hastalarda ise bu oran %1.3 olarak saptandı. Diğer illerden başvuran hastalarda mortalite izlenmedi. Olguların üçünde (%2.9) miyokardit, ikisinde (%1.9) merkezi sinir sistemi tutulumu dört (%3.9) olguda ise hem miyokardit hem de merkezi sinir sistemi tutulumu

saptandı (Şekil-1). Hem miyokardit hem de merkezi sinir sistemi tutulumu olan grup prognozu en kötü grup olup bu gruptaki olguların tamamı kaybedildi. On iki (%11.6) olgu yoğun bakım ünitesinde takip gerektirdi. Kaybedilen olgularda akrep sokma yerleri; boyun, göğüs, sol koltuk altı ve el bölgelerindeydi.

Tablo-1. Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.

Yaş grupları	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
0-3 yaş	15	14.5
4-6 yaş	23	22.3
7-9 yaş	23	22.3
10-12 yaş	13	12.6
13-15 yaş	17	16.5
16-18 yaş	12	11.8
Toplam	103	100.0



Şekil-1. Olguların komplikasyon açısından dağılımı.

Tartışma

Ülkemizde özellikle Doğu, Güneydoğu ve Akdeniz bölgelerinde akrep sokması olguları daha sık görülmektedir. Türkiye'de bulunduğu tahmin edilen 13 akrep türünden özellikle ikisinin çok zehirli olduğu ve sistemik etkilere yol açan toksinlere sahip oldukları bildirilmiştir (6,7).

Akrep sokmaları ölüm ve sakatlıklara yol açması nedeniyle özellikle çocukluk çağında önemli bir halk sağlığı problemidir (8).

Uluğ ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada akrep sokması olgularının en sık 6-10 yaşları arasında olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda akrep sokmaları bu bulgularla uyumlu bir şekilde en sık 4-9 yaş arasında (%44.6) izlenmiştir.

Yine ülkemizde Diyarbakır bölgesinde yapılan bir çalışmada akrep sokmaları olgularının daha çok kadınlarda saptandığı bildirilmektedir (10). Çalışmamızda ise erkek çocuklarda daha fazla akrep sokması olgusu saptandı. Bunun nedeni bölgemizde erkek

çocukların oyun çağı döneminden başlayarak daha kolay ev dışına çıkmalarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Boşnak ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada, akrep sokmalarında yoğun bakım ihtiyacı gelişen olgu oranı %38.5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuranların tamamı hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş olup %11.6'sı yoğun bakım ünitesinde izlenmiştir.

Akrep sokmalarında morbidite ve mortalite özellikle nörotoksisite ve kardiyotoksisite sonucunda ortaya çıkar (12,13). Akrep sokması olgularında özellikle 10 yaşın altındaki çocuklarda antivenomun ilk yirmi dört saat içinde verilmesinin mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir. Ülkemizin batı kısımlarında daha az olmak üzere akrep sokmasına bağlı çocuklarda ölüm oranları %5.2-8.3 arasında bildirilmektedir (6,14).

Malatya'da 2001-2007 yılları arasında Kaya ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada akrep sokmasına bağlı mortalite oranı %3.1 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda akrep sokmalarına bağlı ölüm oranı bu oranlarla uyumlu olarak %3.9 olarak saptandı. Kaybedilen olgularımızın çoğunluğu Adıyaman'dan başvurmuştu.

Akrep sokmalarında özellikle Adıyaman'dan gelen vakaların prognozu kötü olmasının nedeni Adıyaman'da, dünyanın en tehlikeli canlıları arasında yer alan Türkiye'nin en zehirli akrebi olan ve 2009 yılından önce *Leiurus quinquestriatus* türüne dahil edilen sarı akrep (*Leiurus abduhbayrami*) türünün bulunmasıdır. Malatya'da ise evlere yakın yaşayan kara akrep (*Androctonus crassicauda*) türü bulunmaktadır. Sarı

akrebin zehri bir saatte insanı öldürebilecek kadar güçlüdür (16-20).

Androctonus crassicauda zehrinin tipik etkileri; sokulan sahada şiddetli ağrı ve his kaybı ile şiddetli nörolojik etkilerle hipertansiyondur. *Androctonus crassicauda* sokma vakalarında beş yaşın altındaki çocuklar ve bütün bebeklerin %20-25'inde yaygın eritem meydana getirir. On bir yaşın altındaki çocukların çoğunda hipertansiyon meydana getirirken, çocuklarda ve bebeklerde irritabilite ve merkezi sinir sistemi belirtileri görülmektedir (21,22).

Bu çalışmamızın kısıtlılıkları; geriye dönük bir çalışma olmasından ve hasta grubumuzun aynı bölgelerden başvurmuş olmasından kaynaklanmaktadır. Bu konuda ülkemizin tüm bölgelerini kapsayan geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akrep sokmalarına karşı korunmada çocuklara anlamaya başladıkları yaştan itibaren böcek, örümcek ve akreplerin tehlikeleri anlatılmalı, dokunulmaması gerektiği konusunda herkes bilgilendirilmelidir. Kırsal alanlarda açık arazide yatılmaması konusunda halk eğitimleri verilmesi yararlı olacaktır.

Sonuç

Çocuklarda akrep sokma olguları erişkinlere göre daha ağır seyrettiğinden mümkün olduğu kadar erken zamanda akrep antivenomunun tekrarlayan dozlarda yapılması gerekir. Akrep bulunan yerleşim bölgelerinin ilaçlanması zehirlenme olgularını azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Adigüzel S, Özkan Ö, İnceoğlu B. Epidemiological and clinical characteristics of scorpionism in children in Sanliurfa, Turkey. *Toxicol* 2007;49(6):875-80.
2. Özkan O, Karaer Z. The scorpion in Turkey. *Turk Bull Hygiene Exp Biol* 2003;60(1):52-62.
3. Bosnak M, Yılmaz HL, Ece A, et al. Severe scorpion envenomation in children: Management in pediatric intensive care unit. *Hum Exp Toxicol* 2009;28(11):721-7.
4. Hering SE, Jurca M, Vichi FL, Azevedo-Marques MM, Cupo P. Reversible cardiomyopathy in patients with severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*: Evolution of enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic alterations. *Ann Trop Paediatr* 1993;13(2):173-82.
5. Cupo P, Figueiredo AB, Filho AP, et al. Acute left ventricular dysfunction of severe scorpion envenomation is related to myocardial perfusion disturbance. *Int J Cardiol* 2007;116(1):98-106.
6. Kekeç Z, Aysarogulları L, İkizceli I, Kurtoglu S, Sözüer E. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi hastaneleri acil servisine başvuran hayvansal zehirlenme olgularının incelenmesi. *Acil Tıp Dergisi* 2003;3(1):45-8.
7. Söker M, Haspolat K. Güneydoğu ve Anadolu bölgesinde çocuklarda akrep sokması: 64 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000;43(1):43-50.
8. Gümüştekin M. Çevresel toksinler: Hayvan ısırma ve sokmaları. *Türkiye Klinikleri Toksikoloji Özel sayısı* 2003;1(1):53-7.
9. Uluğ M, Yaman Y, Yapıcı F, Can-Uluğ N. Scorpion envenomation in children: An analysis of 99 cases. *Turk J Pediatr* 2012;54(2):119-27.
10. Yılmaz F, Arslan ED, Demir A, et al. Epidemiologic and clinical characteristics and outcomes of scorpion sting in the southeastern region of Turkey. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2013;19(5):417-22.
11. Bosnak M, Ece A, Yolbas I, Bosnak V, Kaplan M, Gurkan F. Scorpion sting envenomation in children in southeast Turkey. *Wilderness Environ Med* 2009;20(2):118-24.
12. Karnad DR. Haemodynamic patterns in patients with scorpion envenomations. *Heart* 1998;79(5):485-9.
13. Karakurt C, Koçak G. Akrep sokmasına bağlı toksik miyokardit: Olgu sunumu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;14(1):61-3.

14. Kurt İ, Erpek AG, Kurt MN, Gürel A. Adnan Menderes Üniversitesi'nde izlenen zehirlenme olguları. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2004;5(3):37-40.
15. Kaya S, Karakurt C, Elkıran Ö, Aycan Kaya Ö, Karakuş A, Koçak G. Çocuk acil servisine başvuran yedi yıllık akrep sokması olgularının değerlendirilmesi. Düzce Tıp Dergisi 2013;15(1):11-3.
16. Hershkovich Y, Elitsur Y, Margolis CZ, Barak N, Sofer S, Moses, SW. Criteria map audit of scorpion envenomation in Negev Israel. Toxicon 1985;23(5):845-54.
17. Krifi MN, Kharrat H, Zhgal K, et al. Development of an ELISA envenomed by *Androctonus australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* for the detection of scorpion venoms in sera of humans (Bot): Correlation with clinical severity of envenoming in Tunisia. Toxicon 1998;36(6):887-900.
18. Yağmur EA, Koç H, Kunt KB. Description of a new species of *Leiurus* Ehrenberg, 1828 (Scorpiones: Buthidae) from Southeastern Turkey. Euscorpius 2009;85(1):1-20.
19. Turgut T. Türkiye akrepleri ve Türkiye'de hazırlanmış anti-*Androctonus crassicauda* akrep serumunun paraspesifik etkisi. Türk Hijyen ve Tercübi Biyoloji dergisi 1964;24(2):146-55.
20. Vachon M. A propos de quelques scorpions de Turquie collectes par M. Le Professeur Dr. Curt Kosswing. Rev Fac Sci Univ d'Istanbul 1951;16(4):341-4.
21. Ismail M, Abd-Elsalam MA, al-Ahaidib MS. *Androctonus crassicauda* (oliver) a dangerous unduly neglected scorpion-I pharmacological and clinical studies. Toxicon 1994;32(12):1599-618.
22. Radmanesh M. *Androctonus crassicauda* sting and its clinical study in Iran. J Trop Med Hyg 1990;93(5):323-26.

Correlation of mid-trimester homocysteine, vitamin B12 and folate levels with adverse pregnancy outcomes: A clinical study

İkinci trimester homosistein, B12 vitamini ve folat düzeylerinin olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkisi: Klinik çalışma

Ulku Mete URAL Ayse Filiz AVSAR Nuri DANISMAN Pınar Çağlar AYTAC Baran ALTUAKAR
Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study is to determine if maternal serum levels of folate, vitamin B12 and homocysteine at 20-26 weeks of gestation are associated with subsequent adverse pregnancy outcomes.

Materials and Methods: This prospective study was conducted in a tertiary care center and included 159 pregnant women at 20-26 gestational weeks. Complicated and uncomplicated pregnancy groups were compared in terms of serum levels of folate, vitamin B12, and homocysteine using Mann-Whitney U and t tests. Correlation of homocysteine with vitamin B12 and folate were analyzed with regression analysis.

Results: Of the 159 participants, 32 (20.13%) suffered from pregnancy complications. There were no significant differences in the levels of the midtrimester homocysteine ($p=0.25$) and vitamin B12 ($p=0.19$) between healthy and complicated pregnancy groups. The significant difference in terms of folate levels ($p=0.02$) was considered to be clinically insignificant, since the measured levels were within normal range. There is a statistically significant inverse correlation between homocysteine and vitamin B12 levels ($r = -0.407$, $p=0.013$).

Conclusion: Our results indicate that homocysteine, vitamin B12 and folate concentrations in mid-trimester are not associated with adverse pregnancy outcomes. These findings suggest that these markers seem not to have predictive value for pregnancy complications.

Keywords: Complication, folate, homocysteine, midtrimester, pregnancy, vitamin B12.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gebeliğin 20-26. haftalarında bakılan maternal serum folat, B12 vitamini ve homosistein düzeylerinin gelişebilecek olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu klinik çalışma, üçüncü basamak bir merkezde gebeliğinin 20-26. haftasında olan 159 gebe üzerinde prospektif olarak yapıldı. Gebeliğin takibinde komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar, serum folat, B12 vitamini ve homosistein düzeyleri açısından t test ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Homosisteinin, B12 vitamini ve folat ile korelasyonu için regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Takipte 159 gebenin 32'sinde (%20.13) gebeliğe bağlı komplikasyon gelişti. Normal ve komplike gebelik grupları arasında, ikinci trimesterde bakılan homosistein ($p=0.25$) ve B12 vitamini ($p=0.19$) açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Folat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildimesine ($p=0.02$) rağmen sonuçların normal sınır aralığında olmasından dolayı klinik olarak anlamsız olarak yorumlandı. Homosistein ve B12 vitamini seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ters korelasyon ($r = -0.407$, $p=0.013$) tespit edildi.

Sonuç: Sonuçlarımız, ikinci trimesterde bakılan homosistein, B12 vitamini ve folat düzeylerinin gelişebilecek gebelik komplikasyonları ile ilişkisi olmadığını göstermektedir. Bu bulgulara göre homosistein, B12 vitamini ve folatın gebelik komplikasyonları konusunda prediktif bir değer taşımamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Komplikasyon, folat, homosistein, ikinci trimester, gebelik, B12 vitamini.

Corresponding Author: Ulku Mete URAL

Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

Received: 17.10.2014

Accepted: 03.11.2014

Introduction

Homocysteine, a sulphur-containing amino acid, is derived from the demethylation of methionine during DNA and RNA methylation (1). Hyperhomocysteinemia prevalence in the general population is reported to be 5-7%, while this rate rises to 20-30% in atherosclerosis patients (2). Normal plasma levels of homocysteine vary between 5-15 µM/L. Among the causes of hyperhomocysteinemia are hereditary enzyme deficiencies, systemic diseases (chronic renal failure, acute lymphoblastic leukemia, hyperthyroidism, carcinomas of the breasts and ovaries, systemic lupus erythematosus), use of certain pharmaceuticals (e.g. methotrexate, nitric oxide, phenytoin) and dietary deficiencies (vitamins B6, B12, and folate) (3).

Growing evidence suggests that excessive homocysteinemia may exert pathological effects through oxidative damage and apoptosis. It is plausible that these metabolic events contribute to placental vascular dysfunction and to the maternal endothelial dysfunction that has been linked to adverse pregnancy outcomes (4).

Vascular-related pregnancy complications are a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality. Maternal hyperhomocysteinemia is associated with placenta mediated diseases, such as preeclampsia, spontaneous abortion, intrauterine growth retardation and placental abruption. As diagnosis and treatment of hyperhomocysteinemia is relatively straightforward, monitoring and medical intervention of this condition is expected to either prevent and/or reduce the associated pregnancy complications (5,6).

Elevated homocysteine concentrations can be handled by folate and vitamin B12 supplementation (7). In addition, folate use may improve the endothelial function independent from its impact on homocysteine (8,9). From this point of view, folate and vitamin B12 have been of interest. The aim of the current study is to investigate the predictive potentials of the serum levels of homocysteine, folate and vitamin B12 for midtrimester pregnancy complications. In cases of hyperhomocysteinemia, early diagnosis, prophylactic intervention and appropriate care may prove to be valuable for achievement of a healthy pregnancy outcome.

Materials and Methods

A prospective cohort study was conducted at the obstetrics and gynecology department of our tertiary care center. A total of 159 pregnant women at 20-26 weeks of gestation, were included in the study and followed until delivery after obtaining informed consent. Performance of this study was approved by the local Institutional Review Board.

Blood samples were collected from the antecubital veins of the participants. Following venopuncture and collection of fasting samples, the blood was kept on ice until the separation of plasma, serum and cells within 60 minutes in the laboratory. Samples were centrifuged and serum was separated and stored at -80°C until analysis.

The participants were allocated into two groups depending on the occurrence of complications or otherwise. Parameters of interest (homocysteine, folate and vitamin B12) were measured to determine if there were statistically significant differences, and whether these differences may have predictive values for pregnancy complications appearing after the second trimester.

Plasma levels of homocysteine were measured using the DS30 total homocysteine kit (*Drew Scientific Inc, Dallas, TX, 75237 USA*). Serum vitamin B12 and folate levels were determined by chemiluminescence using the BIO-DPC kit (*Roche Modular E170, Roche Diagnostics Turkey, Sisli, 34394 Istanbul, Turkey*).

Statistical Analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software (version 10.0 for Windows). All differences associated with a chance probability of .05 or less were considered statistically significant. Continuous variables are presented as mean±SD. T-test was used for the comparison of the values for homocysteine, while comparison of vitamin B12, and folate were performed via Mann-Whitney U Test. Correlation of homocysteine levels with vitamin B12, folate, gestational week, birth weight, age, and gravidas were investigated with regression analysis.

Results

Pregnant women were allocated into two groups with respect to the occurrence of complications during the monitoring process in mid-trimester. Of the 159 cases in total, 32 (20.13%) suffered from pregnancy complications. Four (%12.5) premature birth, 2 (%6.3) preeclampsia, 11 (%34.4) oligohydramnios, 1 (%3.1) ablatio placenta, 5 (%15.6) gestational diabetes mellitus, 3 (%9.4) intrauterine death, 4 (%12.5) preterm premature membran rupture, 2 (%6.3) intrauterin growth restriction were reported. Table 1 shows the comparison of normal and complicated pregnancies in terms of age, gravida, parity, number of children alive, and gestational weeks. The average age of complicated pregnant were higher than uncomplicated cases (p=0.01) and the gestational age at birth was significantly lower in complicated patients (p=0.01).

The values for homocysteine, vitamin B12, and folate in two groups are presented in Table-2. The folate levels were 12.7 (3.9-24.0) ng/ml, and 16 (6.9-24.0) ng/ml in

those with normal and complicated pregnancies, respectively, which constitutes a statistically significant difference ($p < 0.05$). However, since folate levels remained within the normal range in both groups, this difference was considered to be clinically insignificant. There was no significant difference between the two groups for the other parameters measured. Data concerning the correlation of homocysteine levels with vitamin B12, folate, gestational weeks, birth weight, age, and gravidas in the study participants is presented in Table 3. There is a statistically significant inverse correlation between homocysteine and vitamin B12 levels ($r = -0.407$ $p < 0.05$). The reverse is also correct in that the higher vitamin B12, the lower the homocysteine levels.

Table-1. Comparison of Normal and Complicated Pregnancies in Terms of Age, Gravida, Parity, Number of Living Children and Gestational Week.

	Normal pregnancy	Complicated pregnancy	p
Age	27.0 ± 5.2	29.8 ± 5.2	0.010*
Gravida	2.0 ± 1.2	2.1 ± 1.4	0.884
Parity	0.8 ± 0.9	0.6 ± 0.9	0.443
Number of living children	0.7 ± 0.9	0.6 ± 0.9	0.594
Gestational weeks	39.1 ± 1.7	37.3 ± 3.7	0.010*

*: Statistically significant, $p < 0.05$.

Table-2. Comparison of Complicated and Uncomplicated Pregnancies for Homocysteine, vitamin B12, Folic Acid and Blood Lipids.

	Normal pregnancy	Complicated pregnancy	p
Homocysteine (µM/L)	7.4 ± 2.6	6.8 ± 2.6	0.247
Vitamin B12 (ng/mL)	172 (129-402)	197 (136-331)	0.189
Folate (ng/mL)	16 (6.9-24.0)	12.7 (3.9-24.0)	0.023*

*: Statistically significant, $p < 0.05$.

Table-3. Correlation of Homocysteine Levels with Vitamin B12, Folate, Gestational Week, Birth Weight, Age and Gravidas in our Series.

	Homocysteine (r)	p
Birth weight	-0.281	0.102
Folate	-0.009	0.960
Vitamin B12	-0.407	0.013*
Age	-0.079	0.642
Gravidas	-0.079	0.646

*: Statistically significant, $p < 0.05$.

Discussion

Placental-related disorders of pregnancy affect around a third of human pregnancies (10). Oxidative stress in utero-placental tissues plays an important role in the

development of placental-related diseases (11). Increased homocysteine levels represent a risk factor in cardiovascular disease, cerebrovascular disease, osteoporosis, renal failure, diabetic microangiopathy, neuropsychiatric disorders and adverse pregnancy outcomes (12,13).

Elevated plasma levels of homocysteine results in vascular endothelial damage. This undesirable effect occurs subsequent to the endothelial toxicity of the free radicals formed by the oxidation of homocysteine and the interference of homocysteine with the coagulation mechanism in a way that facilitates a prothrombotic state and clot formation (14).

Numerous studies investigated the homocysteine and its association with pregnancy and pregnancy-linked complications (15-18). These studies have confirmed that mild hyperhomocysteinemia is associated with vascular-related pregnancy complications, such as pre-eclampsia, recurrent miscarriages and intrauterine growth retardation (19-21). Wouters et al. (22) were the first to report a correlation between repeated hyperhomocysteinemia and intrauterine growth retardation (IUGR). In this study, 14% of the patients with primary repeated IUGR had hyperhomocysteinemia. The essence of the hypothesis is that hyperhomocysteinemia in early pregnancy causes damage to the decidual and chorionic vasculature. De Vries and colleagues determined that there was hyperhomocysteinemia in 38% of women with intrauterine growth retardation and in 11% of those with intrauterine fetal deaths unrelated to pre-eclampsia (23). Leeda et al. (24) performed methionine loading tests on women with intrauterine growth retardation post-partum and found that 19.2% had hyperhomocysteinemia. It has been demonstrated that homocysteine levels are higher in preeclamptic women than those in normal pregnant (25-27).

However, vast majority of the publications in the literature, homocysteine levels in complicated pregnancies were evaluated at the end of pregnancy period or after the complication is clinically obvious. Our study is original in terms of design since we measured plasma homocysteine levels during 20-26 weeks of gestation prior to the existence of complications. We came across no significant differences between normal and complicated cases with regard to levels of homocysteine, vitamin B12 and folate. Therefore, they seemed to have no predictive value for the likelihood of complication development. Similar to our study, Sorensen and colleagues came across no significant difference in the levels of plasma homocysteine in 52 patients with pre-eclampsia and 56 normo-tensive pregnant on the 16th week of gestation (28).

There is a strong correlation between increasing concentrations of homocysteine and decreasing amounts of folate in the plasma. In agreement with previous studies, the folate levels measured during the second trimester were lower in women who developed complications than those who did not. The average folate levels in complicated and uncomplicated pregnancies were 12.7 (3.9-24.0) ng/mL and 16 (6.9-24.0) ng/mL, respectively ($p=0.023$). Even though this difference is statistically significant, it is clinically insignificant because the values still remain within the normal range for both groups. Levels of vitamin B12 showed no significant difference in both groups.

Homocysteinemia treatment varies depending on the cause. The intended levels of homocysteine are accomplished by increasing re-methylation or trans-sulphuration. The cofactors for the enzymes that participate in homocysteine metabolism, cystathionine β -synthase and methyltetrahydrofolate reductase, are vitamin B6, vitamin B12 and folate respectively. Daily supplementation of vitamin B6 (100-250 mg/day), vitamin B12 (1-2 mg/day) and folate (5-10 mg/day) is recommended for acceleration of homocysteine metabolism. In response to multivitamin treatment, levels of homocysteine decline within 2-6 weeks in over 90% of the patients. Dietary modifications may also affect homocysteine levels in the blood (29-30).

Several maternal lifestyle factors, such as smoking, alcohol consumption and folic acid supplement use, and weight as proxy of nutrition and lifestyle, affect the homocysteine, folate and vitamin B12 status. Our results, although observational and only indicative of

causal relations, emphasize the importance of optimizing these pre-conceptional nutrition and lifestyle behaviours.

Limitations of our study are our relatively small series and lack of definite criteria for selection of patients for this method. In addition, some details of history and factors that may influence the outcome may not be completely documented. Due to these restrictions, associations should be interpreted with caution. However, we hope that this study will pioneer not only further studies on this topic and aid in the development of alternative options for diagnosis and management of pregnancy-related complications.

Homocysteinemia is believed to constitute a risk factor for pre-eclampsia and other gestational complications. Since hyperhomocysteinemia is a well-known and treatable condition, the importance of the determination of homocysteine levels becomes apparent in those with a history of obstetric problems such as pre-eclampsia in their previous pregnancies. When homocysteinemia is detected, treatment with folate, vitamins B6 and B12 can be considered for the management of later pregnancies

Conclusion

Our results indicate that levels of folate, vitamin B12 and homocysteine in maternal plasma did not differ significantly at 20-26th weeks of gestation in complicated or uncomplicated cases. Therefore, these substances seem not to have a predictive value for adverse materno-fetal outcomes in the second trimester. Further prospective, randomized, double-blinded clinical trials in larger series may help to unveil their actual diagnostic potential.

References

1. Leach NV, Dronca E, Vesa SC, et al. Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med* 2014;25(8):762-7.
2. Sun Q, Jia X, Gao J, et al. Association of serum homocysteine levels with the severity and calcification of coronary atherosclerotic plaques detected by coronary CT angiography. *Int Angiol* 2014;33(4):316-23.
3. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, De Santo NG. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999;12(4):230-40.
4. Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best practice & research. Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):459-69.
5. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999;20(7):519-529.
6. Furness D, Fenech M, Dekker G, Khong TY, Roberts C, Hague W. Folate, vitamin B12, vitamin B6 and homocysteine: Impact on pregnancy outcome. *Matern Child Nutr* 2013;9(2):155-66.
7. Homocysteine Lowering Trialists Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: A meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005;82(4):806-12.
8. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Lang D, Newcombe RG, Kredan MB. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(7):1196-202.
9. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation* 2002;105(1):22-6.
10. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):747-55.
11. Acilimis YG, Dikensoy E, Kutlar AI, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(1):45-50.
12. Ueland PM, Nygard O, Vollset SE, Refsum H. The Hordaland Homocysteine Studies. *Lipids* 2001;36 Suppl:S33-39.

13. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clinical Chemistry* 2004;50(1):3-32.
14. Micle O, Muresan M, Antal L, Bodog F, Bodog A. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J Med Life* 2012;5(1):68-73.
15. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):781-85.
16. Kim MW, Hong SC, Choi JS, et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(6):520-4.
17. Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JL, Ness RB, Crombleholme WR. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6):1605-11.
18. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondo PH, Yamasaki K, Terzi CA, D'Almeida V. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG* 2002;109(7):784-91.
19. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: The Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000;71(4):962-8.
20. Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Nutrient-gene interactions in early pregnancy: a vascular hypothesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106(2):115-7.
21. Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: The Generation R Study. *BJOG* 2012;119(6):739-51.
22. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia: A risk factor in women with unexpected recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993;60(5):820-5.
23. De Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, Van Geijn HP. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(11):1248-54.
24. Leeda M, Riyazi N, de Vries JI, Jakobs C, van Geijn HP, Dekker GA. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):135-9.
25. Mujawar SA, Patil VW, Daver RG. Study of serum homocysteine, folic acid and vitamin b(12) in patients with preeclampsia. *Indian J Clin Biochem* 2011;26(3):257-60.
26. Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Circulating levels of homocysteine in preeclamptic women. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2011;37(3):106-9.
27. Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Positive correlation between serum levels of adiponectin and homocysteine in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(3):641-6.
28. Sorensen TK, Malinow MR, Williams MA, King IB, Luthy DA. Elevated second trimester serum homocysteine levels and subsequent risk of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48(2):98-103.
29. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, et al. VITATOPS Trial Study Group. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: A prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. *Stroke* 2013;44(8):2232-9.
30. Ciaccio M, Bellia C. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk: Effect of vitamin supplementation in risk reduction. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5(1):30-6.

Guillain Barré syndrome variant with facial diplegia and paresthesias: A case report and review of the literature

Guillain Barré sendromu varyantı fasiyal dipleji ve parestezi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Çetin Kürşad AKPINAR¹ Hakan DOĞRU² Ayşe Oytun BAYRAK² Hüseyin Alparslan ŞAHİN²

¹Vezirkopru State Hospital, Clinic of Neurology, Samsun, Turkey

²Ondokuz Mayıs University, Department of Neurology, Samsun, Turkey

Abstract

Guillain Barré syndrome (GBS) is a disorder characterized by areflexia and progressive ascending lower extremity weakness. Bilateral peripheral facial diplegia and paresthesia is a rare GBS variant in which the preceding infection, auto-antibody positivity and treatment models are still unclear. In this rare variant, no case with an etiology of varicella infection has been reported yet. Here, we report a case with facial diplegia and paresthesia secondary to varicella infection and discuss clinical, electrophysiological and laboratory findings, and review the literature focusing on the latest reports on this disease.

Keywords: Facial diplegia, Guillain-Barré syndrome, varicella.

Öz

Guillain Barré sendromu (GBS), arefleksi ve ilerleyici alt ekstremitte güçsüzlüğü ile karakterize bir hastalıktır. Nadir bir GBS varyantı olan bilateral periferik fasiyal dipleji ve parestezinin, öncül enfeksiyonu, oto-antikorları ve tedavi şekilleri hala bilinmemektedir. Bu nadir varyantın etyolojisinde varisella enfeksiyonu saptanan olgu henüz bildirilmemiştir. Bu yazıda, varisella enfeksiyonuna sekonder gelişen fasiyal dipleji ve parestezi olgusunun klinik, elektrofizyolojik ve laboratuvar bulguları, bu hastalıkla ilgili son yayınlara odaklanarak gözden geçirilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Fasiyal dipleji, Guillain Barré sendromu, suçiçeği.

Introduction

Guillain Barré Syndrome (GBS) is a disorder characterized by areflexia and progressive ascending lower extremity weakness (1). There is always a preceding viral infection. Diagnosis relies on normal cell numbers in the cerebrospinal fluid (CSF) despite clinical findings, electrophysiological investigations and increased CSF protein (1,2). Atypical presentations may cause diagnostic confusion (2). In the course of the disease, 24-60% of cases develop peripheral facial paralysis and of these 0.3-2% are facial diplegia (3,4). In the literature, few GBS variant cases with isolated peripheral facial diplegia, albuminocytologic dissociation in the CSF and normal electro-physiological examination have been reported (4).

In our case, we aimed to discuss the clinical, electrophysiological and laboratory findings of a rare case of facial diplegia and paresthesias, a variant of GBS, with a review of the literature.

Case Report

The patient was a 64-year-old right-handed male presenting with difficulty in closing his eyes, whistling and drinking water for three days. He had referred to the hospital with pain in his left arm spreading to the right and numbness in fingertips of this side. His pain and numbness in the upper extremities had disappeared about twenty days following the initial complaints. The patient described no preceding surgery, immunization or infection history. He had diabetes for three years. Neurological examination revealed bilateral peripheral facial palsy (Figure-1a). The corneal reflex was lost bilaterally. Deep tendon reflexes were normoactive. The patient has given written informed consent for publication of this case report and the accompanying images.

Corresponding Author: Çetin Kürşad AKPINAR
Vezirkopru State Hospital, Clinic of Neurology, Samsun, Turkey

Received: 29.07.2013

Accepted: 05.02.2014



Figure-1. a. Neurological examination revealed a bilateral peripheral facial palsy. **b.** At the ninth month follow-up, facial palsy on the right side was partially recovered.

Superficial and deep sensation was in the normal range. According to the laboratory findings; fasting glucose was 254 mg/dl (70-110), HbA1c was 10.4% (normal range: 4.8-5.9), sedimentation rate was 24 mm/h, CRP was 11.3 mg/L, anti-TPO was 13.3 and anti-thyroglobulin Ab was found to be 10.8. Brucellosis, syphilis and other markers of infection (EBV, HSV, CMV, toxoplasmosis, rubella, measles) were negative in the CSF examination. Varicella IgM and IgG were borderline positive in the serum. Vasculitic and hepatitis markers were negative. Lyme serology was negative and angiotensin converting enzyme level in the CSF was 10 U/L (normal range 8-52 U/L) in the lumbar puncture performed on the fifth day of facial paralysis. Thorax CT was normal. In the electrophysiological examination performed on the seventh day of facial paralysis, the upper and lower extremity nerve conduction studies and needle EMG findings were normal. Severe axonal degeneration was detected in the branches of bilateral facial nerve passing through the frontalis, orbicularis oculi and orbicularis oris muscles. Since CSF protein levels were high and did not contain any cells, serum antiganglioside antibodies were sent to test a possible GBS variant with facial diplegia and paresthesias. Levels of antiGM1 IgM and IgG were borderline high, while the levels of other antibodies were within normal range. Anti-GM1 IgM antibody in CSF was positive. One month later, control laboratory findings revealed normal varicella IgM and positive IgG levels. The patient, whose clinical status was stable except for peripheral facial paralysis, was not initiated a treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg) due to the potential side effects of IVIg.

Spontaneous minimal improvement in closing the left eyelid was observed two weeks after the beginning of the complaints. Exercise program was continued. Due to an improvement in his complaints at the 20th day of hospital follow-up, IVIg treatment at a dose of 0.4 g/kg/day was administered for five days. At the ninth month follow-up, facial paralysis on the right side had partially recovered (Figure-1b).

Discussion

Guillain Barré syndrome is thought to be an autoimmune disease that results in the production of antibodies against antigenic proteins. It may be an autoimmune disease in which antibodies are directed against the peripheral myelin proteins but in some cases axonal structures can become the main target of immune-mediated damage (5-7). Therefore, although GBS is known as an acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP), axonal damage can also occur as a primary pathology. In several studies, presence of antibodies against GQ1b, a glycolipid expressed on axolemmal membrane of the cranial nerves in Miller-Fisher syndrome and polyneuritis, and presence of antibodies against GM1 ganglioside in axonal GBS occurring after *Campylobacter jejuni* infection were shown (5-7).

Bilateral synchronous facial diplegia and paresthesias developing as a variant of GBS are rare neurological findings (2-4). Presence of anti-ganglioside serology supports the diagnosis of GBS variant. GD1a and GQ1b are both present in human facial nerve. Whether GT1a is present in human facial nerve is not known. Patients with GBS and antiGT1a antibody frequently develop facial paralysis (1,6). In our patient, antiGT1a, antiGD1a and antiGQ1b levels were negative. The reason why facial nerve ascribes too much importance to other cranial nerves is not clear yet. In Kuwabara et al.'s study on 54 GBS patients, positive anti-GM1 antibodies were found in 28 (52%) of the patients; 21 had only IgG, four only IgM, and three had both positive. In our case, IgM was high. In his control tests after two months, high antiGM1 IgM levels were also observed in both the serum and CSF.

Normal or increased deep tendon reflexes were observed in some patients with GBS (7). The preserved deep tendon reflexes in our patient may be associated with anti-GM1 positivity. Anti-GM1 antibody was detected in 7 hyperreflexia GBS patients (7). The mechanism causing hyperreflexia in GBS patients is still unclear. It was hypothesized that it may due to the increased motor neuron excitability, preserved senses, affected motor fibers and dysfunction of spinal inhibitory neurons (1,7).

Patients presenting with progressive bilateral facial weakness, distal dominant paresthesia in the extremities, and hypo- or areflexia are also considered to have GBS variant with facial diplegia and paresthesia. The cases of variant GBS, also called as facial diplegia and limb paraesthesia (FDP), have been rarely reported. Susuki et al. (4) made a 7-year retrospective analysis of 8600 patients with GBS. They detected 22 (0.26%) patients whose clinical features were similar to variant GBS facial diplegia and paresthesia. They found

accompanying findings such as ataxia, limb weakness, ophthalmoplegia, bulbar involvement and dysarthria in 12 of the 22 patients. Numbness in the extremities was the initial finding in 19 patients. No concomitant infection was detected in four patients. Significant proportion of antibodies against CMV and EBV were detected in those accompanying an infection. Nerve conduction studies were normal in two cases. Seven patients had also developed facial paralysis. One patient had no concomitant infection but normal nerve conduction studies. Anti-GM2 and GD1b as anti-ganglioside antibody was detected in this patient. All patients had albuminocytologic dissociation (4). Sethi et al. (8) described a GBS variant accompanied by bilateral peripheral facial paralysis and hyperreflexia. Similarly, our case had admitted to the clinic with bilateral simultaneous facial weakness following paresthesia in the arms. CSF findings showed albuminocytologic dissociation. The electrophysiological findings were normal except axonal involvement detected in facial nerves.

In the literature, no case with normal electrophysiological findings in extremities and positive varicella antibody and antiGM1 has been reported. From this point of view, our

case may be the first one representing these features. Bilateral peripheral facial paralysis and paresthesia, a variant of GBS, is a disease whose features such as preceding infection, autoantibody status and treatment are still unclear. Molecular similarities between human ganglioside and microbial lipo-oligosaccharide lead to the development of different types of GBS (1). Whether GBS variants accompanied by isolated facial paralysis need to be treated remains controversial. Anecdotal experiences have been reported in the literature. Worsening in complaints following temporary improvement in weakness and paresthesia after immunotherapy may be associated with immunotherapy (8). Initially, IVIG was not considered in our case but due to progression, IVIG treatment was started after minimal improvement.

In the differential diagnosis of cases admitted with synchronous facial paralysis with no accompanying extremity weakness, facial diplegia and paresthesia variant with GBS should be considered. A detailed electrophysiological investigation and CSF examination should be performed and the patient should be monitored for the risk of progression.

References

1. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366(9497):1653-66.
2. Keane JR. Bilateral seventh nerve palsy: analysis of 43 cases and review of the literature. *Neurology* 1994;44(7):1198-202.
3. Peitersen E. Bell's palsy: The spontaneous course of 2.500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol* 2002;(549):4-30.
4. Susuki K, Koga M, Hirata K, Isogai E, Yuki N. A Guillain-Barré syndrome variant with prominent facial diplegia. *J Neurol* 2009;256(11):1899-905.
5. Yuki N, Ang CW, Koga M, et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre Syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Ann Neurol* 2000;47(3):314-21.
6. Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, Yuki N. Anti-GT1a IgG in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):767-71.
7. Kuwabara S, Ogawara K, Koga M, Mori M, Hattori T, Yuki N. Hyperreflexia in Guillain Barre syndrome: Relation with acute motor axonal neuropathy and anti-GM1 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(2):180-4.
8. Sethi NK, Torgovnick J, Arsura E, Johnston A, Buescher E. Facial diplegia with hyperreflexia-a mild Guillain-Barré syndrome variant, to treat or not to treat? *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2007;10(2):9.

Geç çocuklukta tanı konulan konjenital bir anomali: Morgagni hernisi**A congenital anomaly diagnosed in late childhood: Morgagni hernia**Abdulgani GÜLYÜZ¹ Mehmet TEKİN² Çapan KONCA² Muhammed İkbal YETİŞ³ Mehmet DEMİRCAN³¹Özel Sevgi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Malatya, Türkiye²Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye**Öz**

Morgagni hernisi nadir görülen bir konjenital diyafragmatik herni türüdür ve çoğunlukla minimal bulgularla seyrettiği için ancak ileri yaşlarda tanı konulabilmektedir. Birçok olgu asemptomatik olduğu için, Morgagni hernisi literatürde söylendiğinden daha sık olabilir. Bu herniler bebek ve çocuklarda daha az görülmektedir. Çocuklarda majör bulgu tekrarlayan akciğer enfeksiyonları olmakla beraber nadiren yenidoğan döneminde akut solunum yetmezliği ile de karşımıza çıkabilmektedir. Yan grafi ile tanı konulabilir ve toraks tomografisi ile tanı kesinleştirilir. Genellikle asemptomatik seyretse de ileride gelişebilecek komplikasyonları önlemek amacıyla cerrahi onarım önerilmektedir. Burada iki hafta boyunca öksürük şikayeti bulunan ve Morgagni hernisi tanısı konan 14 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Geç çocukluk, Morgagni hernisi, radyografi.

Abstract

Morgagni hernia is an uncommon type of congenital diaphragmatic hernia and usually diagnosed in older ages with minimal symptoms. However, hernia of Morgagni may be more frequent than the literature suggests since most cases are asymptomatic. These hernias are uncommon in infants and children. In children, the majority present with repeated pulmonary infections; rarely it might present in the neonatal period as acute respiratory distress syndrome. It is diagnosed with lateral chest radiography and confirmed with computerized tomography. Although most of these hernias are asymptomatic, surgical repair is recommended to avoid future complications. Herein we report a 14 year-old boy with Morgagni hernia which was diagnosed after two weeks ongoing cough.

Keywords: Late childhood, Morgagni hernia, radiography.

Giriş

Morgagni hernisi nadir görülen bir diyafragmatik herni türüdür (1). Çoğunlukla erişkin dönemde saptanan ve bu yaşlarda semptomsuz olan ya da kusma, ishal, kabızlık, şişkinlik gibi atipik semptomlarla seyredabilen bir doğumsal anomalidir (2). Çocuklarda saptanan olgularda ise genellikle solunum yolu problemleri ön plandadır. Doğumsal anomaliler sıklıkla yenidoğan döneminde bulgu verdiğinden daha sonraki dönemlerde şüpheli olunmadığı takdirde rahatlıkla atlanabilmektedirler.

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakımda yatan ancak daha sonra tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü bulunmayan 14 yaşındaki hastanın iki haftadır geçmeyen öksürük şikayeti nedeniyle yapılan radyolojik inceleme ile Morgagni hernisi tanısı kondu.

Bu olgu, özellikle şüpheli akciğer lezyonlarının varlığında yan akciğer grafisi çekilmesi konusunda çocuklarla ilgilenen hekimlerin dikkatini çekmek amacıyla sunuldu.

Olgu Sunumu

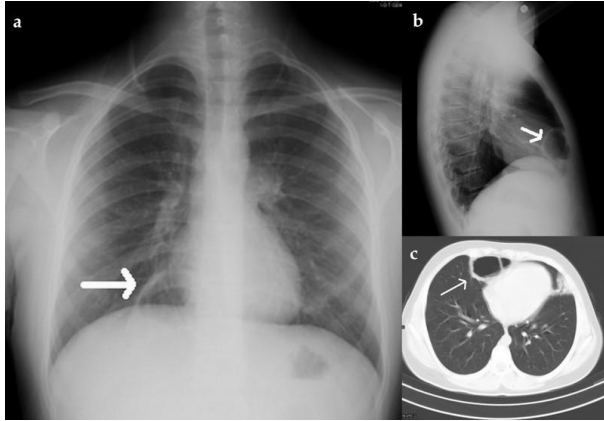
On dört yaşında erkek hasta, bir haftadır devam eden öksürük, göğüs ağrısı, hafif ateş, kırgınlık şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış, sık tekrarlayan tonsillit ve uzun zamandır devam eden kabızlık şikayeti mevcuttu. Daha önce geçirilmiş bir akciğer enfeksiyonu öyküsü yoktu. Aile öyküsünde özellik saptanmadı. Hastanın boy ve kilosu %50 persantilde olup tansiyon arteriyel 112/74 mmHg idi. Fizik incelemede; farenks hiperemik, kalp sesleri normal, ritmik; üfürüm duyulmadı, solunum seslerinde kabalaşma, yer yer kaba raller, ekspiryumda hafif uzama izlendi. Akut bronşit tanısı ile makrolid grubu antibiyotik ve bronkodilatör başlanan hasta ayaktan tedavi ile gönderildi. Bir hafta sonra öksürük şikayeti

Yazışma Adresi: Mehmet TEKİN

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 09.01.2014 Kabul Tarihi: 21.03.2014

geçmediği için tekrar polikliniğimize başvuran hastanın göğüs ön bölümünde, sağ altta solunum seslerinin azaldığı gözlemlendi, bunun üzerine akciğer grafisi çekildi. Ön-arka akciğer grafisinde sağ parakardiyal bölgede demarkasyon hattı izlenen hastadan konjenital diyafragma hernisi, pnömoni, akciğerde kitle, atelektazi ön tanıları ile yan akciğer grafisi istendi (Şekil-1a). Tam kan sayımında lökosit değeri 12500 mm³/L, CRP 2.58 mg/dL, sedimentasyon hızı 22 mm/h bulundu. Yan akciğer grafisinde poststernal bölgede, içinde barsak anslarının seçildiği düzgün sınırlı kitle saptanması üzerine diyafragma hernisi ön tanısıyla toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) istendi (Şekil-1b). Toraks BT'de mediasten ön bölgedeki poststernal düzgün sınırlı kitlenin Morgagni hernisi ile uyumlu olduğu bildirildi (Şekil-1c). Hasta Çocuk Cerrahisi polikliniğine yönlendirildi. Çocuk Cerrahisi tarafından transabdominal laparoskopik yöntemle opere edildi.



Şekil-1. a. Ön-arka akciğer grafisinde sağ parakardiyal bölgede demarkasyon hattı. b. Yan akciğer grafisinde sternum arkasında içinde barsak anslarının izlendiği herni kesesi. c. Akciğer tomografisinde sağ akciğerde sternum arkasında içinde barsak ansları bulunan herni kesesi.

Tartışma

Konjenital diyafragma hernileri 2000 ile 5000 doğumda bir görülmekte ve bunların ancak %2-6'sını Morgagni hernileri oluşturmaktadır (1). Morgagni hernisi ilk kez 1769 yılında İtalyan bir anatomist olan Giovanni Battista Morgagni tarafından yapılan bir otopside tanımlanmıştır (3). En sık görülen diyafragmatik herni türü olan Bochdalek hernisinde defekt posterior bölgede iken Morgagni hernisinde anterior bölgede oluşmaktadır. Diyafragmanın transvers septumunun sternuma yapışma bölgesindeki zayıflıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Lev-Chelouche ve ark (4), bu nedenle hastalığın çocuklarda daha az görüldüğünü ve obesite, gebelik gibi karın içi basıncın arttığı ilerleyen yaşlarda daha sık ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. Retrosternal bölgede oluşan bu hernilerin %90'ı sağ tarafta görülmektedir.

Bochdalek hernisi genellikle yenidoğan döneminde ağır solunum sıkıntısı ile bulgu verirken Morgagni hernisi semptomsuz seyretmekte ve çoğunlukla erişkin dönemde obezite, kronik öksürük, kronik kabızlık, gebelik gibi karın içi basıncın arttığı durumlarda bulgu vermektedir. Erişkinlerde semptomlar genellikle atipik olup kusma, karın ağrısı, şişkinlik gibi daha çok gastrointestinal sistemle ilgili bulgular olup çoğunlukla başka nedenlerle çekilmiş grafilerde tesadüfen tanı konmaktadır (5). Çocuklarda %50 oranında subakut seyretmekte ve daha çok tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile karşımıza çıkmaktadır (6). Morgagni hernisi bulunan hastalarda Down sendromu, Noonan sendromu, konjenital kalp hastalıkları, mental retardasyon ve genitouriner anomalilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (5). Ön-arka akciğer grafisinde sağ ya da sol parakardiyal bölgede düzgün sınırlı kitle imajı vermekte ancak herni kesesinin içinde kolon, mide, karaciğer bulunmasına göre görüntü değişebilmektedir. Yan grafiler tanı konmasında oldukça faydalı olup retrosternal bölgedeki düzgün sınırlı lezyon kolaylıkla seçilebilmektedir. Baryumlu grafiler, toraks BT, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme de kullanılabilirle beraber günümüzde daha çok toraks BT ile tanı kesinleştirilmektedir (7). Ayırıcı tanıda mediastinal kitle, pnömoni, atelektazi, pnömotoraks düşünülmelidir. Biçer ve ark. (8), bir çocukta akciğer grafisinde pnömotoraks saptadıklarını ve ayırıcı tanı için yapılan ultrasonografide hastalarına Morgagni hernisi tanısı konulduğunu bildirmişlerdir. Tedavisiz olgularda akut barsak obstrüksiyonu, inkarserasyon, barsak perforasyonu gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (9). Tedavisi cerrahidir. Semptomsuz olgularda operasyon tartışmalı olmakla beraber ileride gelişebilecek barsak obstrüksiyonu gibi komplikasyonları önlemek amacıyla tüm olgularda cerrahi müdahale önerilmektedir. Son dönemde transabdominal laparoskopik yöntemler tercih edilmektedir (10).

Morgagni hernisi konjenital bir herni olmasına rağmen, bizim olgumuzda da literatürde gösterildiği gibi bulgular geç dönemde ortaya çıkmış, hatta yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakımda kaldığı halde herni ile ilgili herhangi bir bulguya rastlanmadığı anlaşılmıştır. Çocuklarda sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının görüldüğü bildirilmekle beraber, hastamızda daha önce akciğer enfeksiyonu öyküsü bulunmamakta idi. Hastamızda literatürde bildirildiği gibi karın içi basıncı arttıran bir olayın, yani kabızlığa bağlı şiddetli ıkınma nedeniyle herninin bulgu verdiğini düşünmekteyiz. Yine literatüre uygun olarak ön-arka akciğer grafisinde sağ parakardiyal bölgedeki demarkasyon hattını daha iyi değerlendirmek için yan akciğer grafisi çekildi ve içinde barsak anslarının bulunduğu herniasyon kolaylıkla saptandı, arkasından toraks BT ile tanı kesinleştirildi.

Konjenital anomaliler çoğunlukla yenidoğan döneminde bulgu verdiklerinden yaşamın daha sonraki dönemle-

rinde genellikle akla getirilmemektedirler. Morgagni hernisi çoğunlukla asemptomatik olduğu için gerçek sıklığı sanılandan çok daha fazla olabilir. Diyafragma hernilerinde kese içerisindeki lezyona göre görünüm çok değiştiğinden özellikle parakardiak bölgede izlenen

lezyonların dikkatle incelenmesi ve mutlaka yan akciğer grafisi ile şüpheli lezyonların morgagni hernisi açısından değerlendirilmesi hem ucuz hem de hızlı ve kolay ulaşılabilir bir tanı yöntemi olarak önemini korumaktadır.

Kaynaklar

1. Loong TP, Kocher HM. Clinical presentation and operative repair of hernia of Morgagni. *Postgrad Med J* 2005;81(951):41-4.
2. Horton JD, Hofmann LJ, Hetz SP. Presentation and management of Morgagni hernias in adults: A review of 298 cases. *Surg Endosc* 2008;22(6):1413-20.
3. Pokorny WJ, McGill CW, Harberg FJ. Morgagni hernias during infancy: Presentation and associated anomalies. *J Pediatr Surg* 1984;19(4):394-7.
4. Lev-Chelouche D, Ravid A, Michowitz M, Klausner JM, Kluger Y. Morgagni hernia: Unique presentations in elderly patients. *J Clin Gastroenterol* 1999;28(1):81-2.
5. Aghajanzadeh M, Khadem S, Khajeh Jahromi S, Gorabi HE, Ebrahimi H, Maafi AA. Clinical presentation and operative repair of Morgagni hernia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15(4):608-11.
6. Eren S, Ciris F. Diaphragmatic hernia: Diagnostic approaches with review of the literature. *Eur J Radiol* 2005;54(3):448-59.
7. Abraham V, Myla Y, Verghese S, Chandran BS. Morgagni-Larrey hernia - a review of 20 cases. *Indian J Surg* 2012;74(5):391-5.
8. Biçer S, Doğan A, Uzuner S ve ark. Pnömotoraks olarak yanlış tanı alan bir konjenital diyafragma hernisi olgusu. *İst Tıp Fak Derg* 2006;69(2):49-51.
9. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Morgagni hernia in adults: Result in 7 patients. *Scand J Surg* 2004;93(1):77-81.
10. Van Niekerk ML. Laparoscopic Morgagni hernia repair using single-site umbilical and full-thickness abdominal wall repair: Technical report of two cases. *Afr J Paediatr Surg* 2013;10(1):55-7.

Holt-Oram sendromu: Nadir bir olgu sunumu**The Holt-Oram syndrome: Report of a rare case**

Onur IŞIK Muhammet AKYÜZ Mehmet Fatih AYIK Yüksel ATAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Holt-Oram sendromu (HOS) üst ekstremité iskelet ve kalp anormallikleri ile seyreden bir konjenital otozomal kalıtsal bir hastalıktır. Bu sendrom ilk kez 1960 yılında Mary Clayton Holt ve Samuel Oram tarafından, bir ailenin 4 soyağacındaki bireylerde otozomal dominant geçiş gösteren konjenital kalp hastalığı ve otozomal üst ekstremité iskelet deformiteleri varlığı olarak tanımlanmıştır. HOS kardiyak bozukluklar ve başparmak aplazi ya da hipoplazisi şeklinde çeşitli formları içermektedir. İnsidansı 100.000 doğumda 1 olarak tahmin edilmektedir. Literatürde, bu sendrom atriyo-digital sendromu, kalp-el sendromu, üst ekstremité-kardiyovasküler sendrom, kalp-bacak sendromu veya kardiyomelik sendrom olarak da adlandırılmaktadır. Burada çok sayıda üst ekstremité iskelet deformitesi ve atriyal septal defekt varlığı olan 12 yaşındaki erkek Holt-Oram sendromu olgusu sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Holt Oram sendromu, kardiyak defekt.

Abstract

The Holt-Oram Syndrome (HOS) is a congenital autosomal hereditary disease characterized by abnormalities of the upper limb skeleton and the heart. This syndrome was first described in 1960 by Mary Clayton Holt and Samuel Oram from the members of a family with congenital heart disease and skeletal deformities on upper extremities with autosomal dominant transmission. It includes a set of cardiac disorders and thumb aplasia or hypoplasia which may arise in variety forms. The incidence of HOS is estimated at 1:100.000 births. In the literature, this syndrome is also named as atrioidigital syndrome, heart-hand syndrome, upper limb-cardiovascular syndrome, cardiac-limb syndrome or cardiomelic syndrome. Herein we present a HOS in a 12-year-old male that has multiple upper limb deformities and atrial septal defect.

Keywords: Holt-Oram syndrome, cardiac defect.

Giriş

Holt-Oram sendromu, otozomal dominant kalıtımı olan iskelet sistemi displazisi ve konjenital kardiyak anomaliler ile seyreden herediter bir hastalıktır (1). Sendrom ilk kez 1960 yılında Mary Clayton Holt ve Samuel Oram tarafından bir ailenin 4 soyağacındaki bireylerde atriyal septal defekt (ASD) ve el başparmaklarda içe dönüklüğün ortaya konması sonrası ASD, iletim defektleri ve el malformasyonlarının oluşturduğu bir triad olarak tanımlanmıştır (2). Literatürde Holt-Oram sendromu (HOS) atriyo-digital displazi, kalp-el sendromu, üst ekstremité-kardiyovasküler sendrom, kardiyak ekstremité sendromu, kardiyomelik sendrom olarak da adlandırılmaktadır (3).

Bu olgu sunumunda, kliniğimizde HOS tanısı konmuş ve düzeltici kalp ameliyatı yapılmış bir olguyu nadir rastlanması nedeniyle tartıştık.

Olgu Sunumu

On iki yaşında erkek hasta, rutin kontrolleri sırasında saptanan üfürüm nedeniyle kliniğimize sevk edilmiş. Hastanın öyküsünde her iki elden ikişer kez geçirdiği ortopedik operasyonlar dışında anlamlı bulgu yoktu. Bu ortopedik operasyonlar 1. ve 2. parmaklardaki sindaktili anomalisinin tedavisi amacıyla yapılmıştı. Aile soyağacı sorgusunda anlamlı öyküsü saptanmadı. Fizik incelemesinde ön sternal yüzde duyulan 3/6 şiddetinde ejeksiyon üfürümü ve 2. kalp sesi çiftleşmesi dışında doğaldı. Kas ve iskelet sistemi muayenesinde sol omuz hareketlerinde kısıtlılık ve çöküklük, sağ ve sol başparmakların tenar kaslarında hipoplazi olduğu, ek olarak parmakların cerrahi müdahale ile başarılı şekilde ayrılmış olmasına rağmen elin fonksiyonelliğine katkı

Yazışma Adresi: Onur IŞIK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 28.02.2014 Kabul Tarihi: 01.04.2014

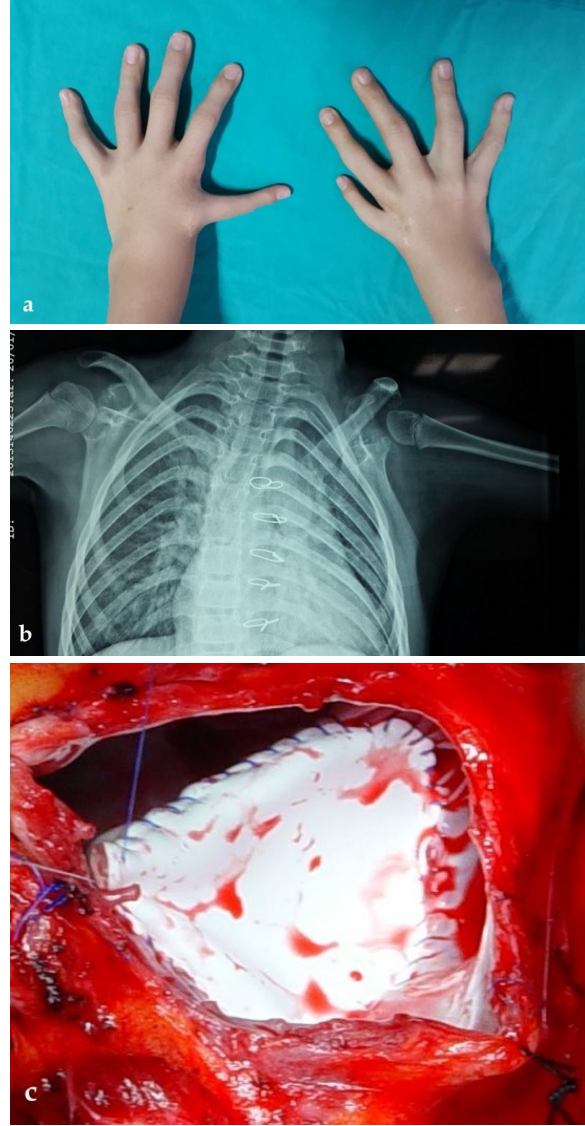
sağlamadığı saptandı (Şekil-1a). Elektrokardiyografik incelemede; normal sinüs ritmi, sağ aks deviasyonu ve sağ dal bloğu görüldü. Akciğer grafisinde; levokardi, sağ ventrikül hipertrofisine bağlı kardiyotorasik oranda hafif artma ve pulmoner parankimde hafif pulmoner hipertansiyona sekonder değişimler şeklinde raporlandı. Hematolojik testlerin tamamı normal sınırlar içindeydi. Her iki üst ekstremitenin radyografisinde radius ve ulnanın herhangi bir patolojisine rastlanmamasına rağmen her iki elde 1. metakarpal kemiğin ileri hipoplazisi ve falangiyal kemiklerin hipoplazisi gözlemlendi (Şekil-1b). Ayrıca sol humerus başı ve korpus hipoplazisi de dikkati çekmekteydi. İki boyutlu transtorasik ekokardiyografi sonucu 18 mm geniş sekundum tipte ASD, birinci derece triküspid yetmezliği, sağ atriyum ve ventrikülün hafif dilatasyonu, akım artmasına bağlı olarak pulmoner valvüler seviyede maksimum 30 mmHg ölçülen darlık şeklinde rapor edildi. Pulmoner / sistemik akımlar oranı 2.3 olarak saptanması üzerine kalp cerrahisi-kardiyoloji konseyinde tartışılan hastanın defekt etrafında yeterli rimi olmaması nedeniyle perkütan girişime uygun görülmemesi üzerine, tam düzeltim ameliyatı yapılmasına karar verildi. Bu ameliyat, median sternotomi sonrası aortik-bikaval kanülasyon tekniğiyle orta dereceli hipotermi altında kardiyopulmoner bypass kullanılarak gerçekleştirildi. Antegrad kan kardiyoplejisi kullanılarak diastolik arrest sağlandıktan sonra sağ atriyotomi yapılması ardından defekt sentetik yama kullanılarak kapatıldı (Şekil-1c). Sorunsuz geçen iyileşme periyodu ardından genel pediatri, pediatrik kardiyoloji ve ortopedi klinikleri tarafından klinik izlemi önerilerek çıkarıldı.

Tartışma

HOS otozomal dominant kalıtıma sahip üst ekstremiteler kemik yapı ve kalp anomalileri ile karakterize bir sendromdur. İnsidansı 100.000 canlı doğumda birdir (4). Nesilden nesile aktarım gösteren bu sendromun otozomal dominant kalıtımından dolayı penetrasyonu tamdır. Bu nedenle sendrom tanısı konduktan sonra hasta ailesinin bu yönden incelenmesi gereklidir. Ailesinde hastalık olmayan bireylerde görülen hastalık, literatürde yeni mutasyon olarak değerlendirilmektedir (5). Hastamızın 1. derece akrabalarının öyküsünde ve muayenelerinde sendromun komponentlerinden herhangi birine rastlanmaması üzerine hastamızdaki genetik durumu yeni mutasyon olarak düşündük.

Sendromun ana bileşenlerinden biri olan üst ekstremiteler displazileri başparmak hipoplazisi, klinodaktili, bradidaktili, trifalangiyal başparmak, karpal kemik dismorfizmi, ulna kısalığı, humerus kısalığı veya hipoplazisi (olgumuzda da gördüğümüz gibi), radius yokluğundan en ağır form olarak kabul edilen fokomeliye kadar değişik bir yelpazede görülebilir (6). Bu anomaliler bilateral ya da ünilateral olabilmektedir. Ünilateral

olgularda etkilenen taraf sıklıkla soldur. Hastamızda ellerdeki etkilenme bilateral olmasına karşın humerus patolojisi ünilateral ve sol taraflıydı.



Şekil-1. a. Holt-Oram Sendromunda her iki el deformitesi, ortopedik operasyon ile ayrılan hipoplazik başparmaklar. b. Akciğer grafisinde sol klavikula, humerus başı ve humerus korpusunda izlenen hipoplazi. c. Sağ atriyotomi sonrası görülen sekundum tipte ASD.

Sendromun bir diğer ve genellikle hastaların mortalite ve morbiditesini belirleyen komponent konjenital kardiyak malformasyonlardır. Bu konjenital defektler arasında ASD'ler %60 ile en geniş yeri tutmasına rağmen bu hasta grubunun %18 kadarında geniş bir yelpazede kompleks konjenital kalp hastalıkları görülebilir. Ek olarak kalp hastalığının ciddiyetiyle üst ekstremiteler deformitesinin ciddiyeti arasında herhangi bir bağ bulunamamıştır (7). Literatüre uygun olarak hastamızda sekundum tipte geniş ASD mevcuttu.

Holt ve Oram, literatüre kazandırdıkları ilk yazılarında bu hasta grubunda tanımlanamayan atriyal aritmilerin

olduğunu belirtmişlerdir. Bu tarihten itibaren literatürde sinüs arrest, çeşitli derecelerde atriyoventriküler blok, sağ dal bloğu, sinüs nod disfonksiyonu, supraventriküler taşikardi ve Wolf-Parkinson-White sendromu görüldüğü belirtilmiştir (8,9). Olgumuzda ise klinik izlemi uygun görülen sağ dal bloğu mevcuttu. HOS sendromlu hastalarda aritmi görülme sıklığı kardiyak defektlerin düzeltici ameliyatlarından sonra daha sık görülebilmekte, bu durum altta yatan kromozomal anormalliğe bağlı olduğunu düşündürmektedir (10). Hastamızda ameliyat öncesi değerlendirmede saptanmış olan sağ dal bloğu ameliyattan sonra klinik izleme uygun medikal çerçeve içinde seyretti ve herhangi bir diğer aritmeye rastlanmadı. Bu sendrom ile karışması muhtemel hastalıklar arasında trombositopeni ve radius aplazisi (*thrombocytopenia*

absent radii, TAR) sendromu, Robert sendromu, Talidomid embriyopatisi ve Fanconi anemisi bulunmaktadır. Bu hastalıklardan HOS'nin ayırıcı tanısının yapılmasında hematolojik anormallik olmaması, başparmak yokluğu veya hipoplazisiyle birlikte seyretmesi ve aile öyküsünün olması önemlidir.

Bu sendromun komponentlerinin klinisyenler tarafından tanınmasının farklı disiplinlerde çalışan tıbbi genetik, ortopedi, genel pediatri, pediatrik kardiyoloji ve kalp cerrahisinin multidisipliner bir yaklaşımla hastalarını değerlendirmesini ve en yüksek seviyede hasta yararını sağlamasında önemi büyüktür. Ayrıca bu tanının konduğu hastaların birinci derece akrabaları, kardiyak iletim bozuklukları, konjenital kardiyak defektler ve üst ekstremitte deformiteleri yönünden araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Brockhoff CJ, Kober H, Tsilimingas F, Dapper F, Münzel T, Meinertz T. Holt-Oram syndrome. *Circulation* 1999;99(10):1395-6.
2. Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J* 1960;22(2):236-42.
3. Özlem M Bostan, Ergün Çil. Fallot tetralojisi ile birlikte Holt Oram sendromu. *Türk Kardiyal Dern Arş* 1999;27(2):124-6.
4. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human TBX5 cause limb and cardiac malformation in Holt Oram syndrome. *Nat Genet* 1997;15(1):30-5.
5. Hurst J A, Hall C M, Braitser M. The Holt Oram syndrome. *J Med Genet* 1991;28(6):406-10.
6. James MA, Mc Carroll HR, Manske PR. Characteristics of patients with hypoplastic thumbs. *J Hand Surg Am* 1996;21(1):104-13.
7. Sletten LJ, Pierpont ME. Variation in severity of cardiac disease in Holt Oram syndrome. *Am J Med Genet* 1996;65(2):128-32.
8. Starke H, Schimke RN, Dunn M. Upper limb cardiac syndrome: A family study. *Am J Cardiol* 1967;19(4):588-92.
9. Zhang KZ, Sun QB, Cheng TO. Holt Oram syndrome in China: A collective review of 18 cases. *Am Heart J* 1986;111(3):572-7.
10. Sealy WC, Farmer JC, Young WG, Brown IW. Atrial dysrhythmia and atrial secundum defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;57(2):245-50.

Matür kistik teratom zemininde gelişmiş sigmoid kolona fistülize olan skuamöz hücreli karsinom

Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma fistulised to sigmoid colon

Sevinç ŞAHİN¹ Elif KILIÇ² Selda SEÇKİN¹ Sezer KULAÇOĞLU²

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Matür kistik teratom overin en sık germ hücreli tümörü olup genellikle reproduktif çağda görülmektedir. Matür kistik teratom benign bir tümör olmasına rağmen nadiren (%1-2 oranında) malign transformasyon gösterebilmekte ve genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Matür kistik teratomda görülen en sık malign transformasyon skuamöz hücreli karsinomdur (%70-80). Malign transformasyon gösteren matür kistik teratom lokal invazyon ve peritoneal ekim yolu ile komşu organlara yayılım gösterebilmekte ve etkilenen organlara ait klinik semptom verebilmektedir. Biz burada 82 yaşında hastaya ait kolona fistülizasyon gösteren matür kistik teratom zemininde gelişmiş bir skuamöz hücreli karsinom olgusunu sunuyoruz.

Anahtar Sözcükler: Malign transformasyon, matür kistik teratom, over.

Abstract

Mature cystic teratoma is the most common germ cell tumor of the ovary that generally occurs during reproductive period. Although mature cystic teratoma is a benign tumor, rarely (1-2%) it may show malignant transformation and it is usually observed in older ages. Squamous cell carcinoma is the most common malignant transformation (70-80%). Mature cystic teratoma with malignant transformation may show dissemination by peritoneal seeding or local invasion to the adjacent organs and presents with clinical symptoms of the affected organs. Herein, we report a case of a squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma fistulised to sigmoid colon in a 82-year-old patient.

Keywords: Malignant transformation, mature cystic teratoma, ovary.

Giriş

Dermoid kist olarak da adlandırılan matür kistik teratom (MKT) overin en sık görülen germ hücreli tümörü olup, tüm over tümörlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır (1). Genellikle reproduktif çağda görülmektedir. Sıklıkla karın ağrısı ve karında kitle ile prezente olmakla birlikte asemptomatik seyreden olgular da az değildir (1). MKT benign bir tümör olmakla birlikte nadiren (%1-2 oranında) malign transformasyon gösterebilmekte ve bu durum genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır (1,2) MKT'de en sık izlenen malign transformasyon skuamöz hücreli karsinom (SHK) olup %70-80 oranında görülmektedir (1).

Literatürde adenokarsinom, melanom, karsinoid tümör, küçük hücreli karsinom ve sarkomlara da transformasyon bildirilmektedir (1,3). Malign transformasyon gösteren MKT lokal invazyon ve peritoneal ekim yolu ile komşu organlara yayılım gösterebilmekte ve etkilenen organlara ait klinik semptom verebilmektedir (3,5).

Olgu Sunumu

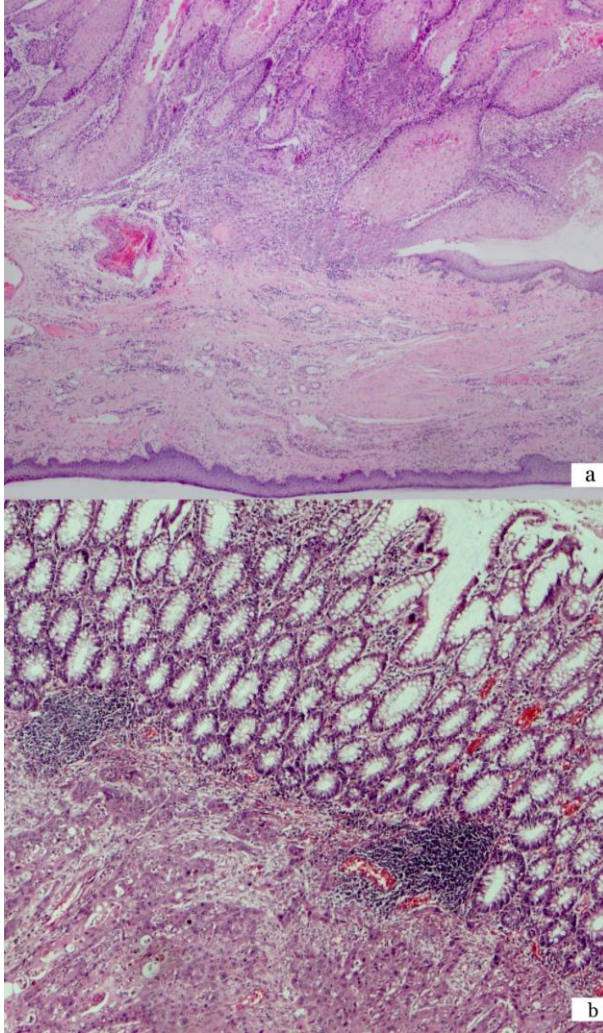
Akut karın tablosu ile kliniğe başvuran 82 yaşında kadın hastaya yapılan abdominal ultrasonografide sol overde yaklaşık 8.5 cm uzun eksene sahip kistik lezyon izlendi. Operasyonda sol overde izlenen kistik lezyonun sigmoid kolona fistülize olduğu gözlemlendi ve sol salpingo-ooferektomi ile sigmoid kolon rezeksiyonu yapıldı. Operasyon materyali makroskopik olarak 13x12x11 cm ölçülerinde kistik görünümde over dokusu ve overe yapışık halde 10 cm uzunluğunda peritoneal yüzeyi düzensiz kolon segmenti içermekteydi. Over dokusuna ait kesitlerde içi kıl ve kahverengi viskoz sıvı ile dolu

Yazışma Adresi: Sevinç ŞAHİN

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 12.02.2014 Kabul Tarihi: 08.04.2014

kistik lezyon gözlemlendi. Histopatolojik incelemede over dokusunda iyi diferansiyel skuamöz hücreli karsinoma transforme alanlar bulundu, deri ve deri ekleri içeren MKT saptandı (Şekil-1a). Kolon duvarında da fistülizasyona yol açan tam kat tümöral invazyon gözlemlendi (Şekil-1b). Hasta operasyondan kısa süre sonra gelişen intraabdominal abse tedavisi sırasında hayatını kaybetti.



Şekil-1.a. Overe ait kesitlerde matür kistik teratomdan skuamöz hücreli karsinoma transformasyon gösteren alan, (Hematoksilen-Eosin, x40). **b.** Kolon duvarını infiltr eden skuamöz hücreli karsinom, (Hematoksilen-Eosin, x40).

Tartışma

MKT'de SHK gelişmesi çok nadir (%1-2) bir durumdur. Bu nedenle SHK gelişen MKT'ye yönelik tanı ve tedavi yaklaşımları konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Ek olarak malign transformasyon riskini öngörebilecek henüz net bir bulgu veya yöntem mevcut değildir (3,4). Ancak literatürde tümör çapının 9.9 cm'den büyük olmasının %86 oranında malignite açısından sensitif olduğu bildirilmiştir (6).

SHK gelişen MKT sıklıkla 40-60 yaş arasında pik yaparken ortalama 52 yaşında görülmektedir. Pek çok yayında ileri yaşın (≥ 45 yaş) malign transformasyon ile korele olduğu bildirilmektedir (4,6). Malign transformasyonun özellikle ileri yaşta görülmesinde reproduktif çağda gelişen MKT'lerin karın içerisinde uzun süreli varlığına bağlı ortaya çıkan birtakım metaplastik ve karsinojenik mekanizmaların etkisi olduğu düşünülmektedir (5).

Bazı tümör belirteçleri preoperatif tanı ve rekürrensler açısından klinik takip amacı ile kullanılmaktadır. Yüksek serum CEA düzeyinin tarama testi olarak kullanılabilir en iyi yöntem olduğu bildirilmektedir (1,6). Bunu serum SCC düzeyi takip etmekte, CA-19.9 ve CA-125 düzeylerinin ise nonspesifik olduğu belirtilmektedir (1).

MKT, içerdiği yağ dokusu, kemik, diş ve kıkırdak gibi yapılar nedeni ile BT ve MR gibi radyolojik tetkikler ile kolaylıkla tanınabilmektedir. Ancak malign transformasyonu kesin gösteren bir radyolojik yöntem mevcut değildir. Literatürde pek çok çalışmada doppler USG bulgularının maligniteyi göstermede faydalı olduğu bildirilmektedir (1,7,8). Ancak, malign transformasyonun tanısında BT ve MR görüntüleme yöntemlerinin kullanımı net değildir (3,4). MKT'nin erken teşhisinde reproduktif çağdaki kadınların düzenli pelvik ultrasonografi takibinde olmasının ve özellikle postmenapozal dönemde saptanan MKT'lerin bekletilmeden eksizyonunun malign transformasyonu ve buna bağlı mortaliteyi azaltacağı aşikardır. Malign transformasyon gösteren MKT asemptomatiktir ya da pelvik ağrı, karında şişlik veya kitle gibi nonspesifik bulgulara neden olmaktadır. Ayrıca olgumuzda olduğu gibi, çoğunlukla lokal invazyon ve peritoneal ekim yolu ile komşu organlara (mesane, vajina, kolon, rektum ve ince barsak, vb.) yayılım gösterebilmekte ve etkilenen organlara ait klinik semptom verebilmektedir (3,5).

SHK gelişen MKT genellikle kötü prognozlu olup, hastanın klinik evresine göre yaşam süresi değişmektedir. Kikkawa ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları, evre I tümörlerde %95, evre II tümörlerde %80, evre III ve evre IV tümörlerde ise %0 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastanın yaşı, tümörün derecesi, vasküler invazyon, ovaryan kapsül invazyonu, rüptür, çevre dokuya yayılım ve asit oluşumu da prognozu etkileyen diğer faktörler olarak bilinmektedir (1).

Malign transformasyon gösteren MKT için esas tedavi yaklaşımı cerrahidir. Evre IA tümörlerde, özellikle fertilitenin korunması istenen nullipar genç kadınlarda konservatif tek taraflı salpingo-ooforektomi uygulanmaktadır. Ancak postmenapozal kadınlarda total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapılmaktadır ve postoperatif kemoterapi (platin/taksan grubu ilaçlar) ve/veya radyoterapi eklenmesi önerilmektedir (9).

Ancak SHK gelişen MKT nadir görüldüğünden literatürde postoperatif adjuvan tedavi yöntemlerinin etkisi net değildir.

Sonuç olarak, benign bir tümör olan MKT içinde nadiren (SHK başta olmak üzere) malign transformasyon geliş-

bileceği unutulmamalıdır. Malign transformasyonu kesin öngörebilecek bir yöntem veya bulgu olmamasına rağmen özellikle serum CEA yüksekliğinin eşlik ettiği, ileri yaşta görülen büyük çaplı MKT'lerin yüksek malign transformasyon riski taşıdığı akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Avcı S, Selcukbiricik F, Bilici A, Özkan G, Özağar AA, Borlu F. Squamous cell carcinoma arising in a mature cystic teratoma. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012;314535. doi:10.1155/2012.
2. Dos Santos L, Mok E, Iasonos A, Park K, et al. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: A case series and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):321-24.
3. Song W, Conner M. Squamous cell carcinoma arising within a mature cystic teratoma with invasion into the adjacent small intestine: A case report. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31(3):272-75.
4. Balık G, Üstüner I, Bedir R, Ural ÜM, Kağıtçı M, Güvendağ Güven ES. Appendix and uterus metastasis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;474891, doi:10.1155/2013/474891.
5. Badmos KB, İbrahim OK, Aboyaji AP, Omotayo JA. Squamous cell carcinoma arising in a mature cystic ovarian teratoma with bladder invasion: A case report. *Afr Health Sci* 2011;11(2):285-87.
6. Kikkawa F, Ishikawa H, Tamakoshi K, et al. Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A clinicopathologic analysis. *Obstet Gynecol* 1997;89(6):1017-22.
7. Emoto M, Obama H, Horiuchi S, et al. Transvaginal color doppler ultrasonic characterization of benign and malignant ovarian cystic teratomas and comparison with serum squamous cell carcinoma antigen. *Cancer* 2000;88(10):2298-304.
8. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: Tumor types and imaging characteristics. *Radiographics* 2001;21(2):475-90.
9. Chaudhry S, Rubina H. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma (dermoid cyst) - a rare presentation. *J Pak Med Assoc* 2013;1(1):521-23.

Aneurysmal bone cyst of petrous bone associated with sixth cranial nerve palsy and fatal outcome

Altıncı kraniyal sinir felci oluşturan ve ölümlü sonuçlanan petröz kemik yerleşimli anevrizmal kemik kisti

Merve GÜRİSOY¹ Fazıl GELAL¹ Nurullah YÜCEER² Türkan REZANKO ATASEVER³

¹Izmir Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, Izmir, Turkey

²Izmir Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, Izmir, Turkey

³Izmir Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Pathology, Izmir, Turkey

Abstract

Aneurysmal bone cysts are benign but locally aggressive bone tumors often located in vertebrae, long tubular bones and flat bones. A small percentage of aneurysmal bone cysts arise from the skull base. We aimed to present a rare case of aneurysmal bone cyst located in the petrous portion of the temporal bone in a 13-year-old boy. It was unique because it was the only case with early aggressive recurrence and fatal outcome and also was the only patient in this entity who had sixth cranial nerve palsy as the only presenting symptom. Although rare, petrous apex aneurysmal bone cyst should be considered in the differential diagnosis of isolated or coexistent sixth nerve palsy or a petrous apex mass, especially in the presence of typical MRI findings.

Keywords: Aneurysmal bone cysts, petrous bone, sixth cranial nerve palsy.

Öz

Anevrizmal kemik kistleri sıklıkla vertebra, uzun tübüler ve yassı kemiklerde yerleşen, benign fakat lokal agresif tümörlerdir. Anevrizmal kemik kistlerinin küçük bir yüzdesi kafa tabanından kaynaklanır. Biz burada, 13 yaşında bir erkek olguda, temporal kemiğin petröz kısmında yerleşmiş nadir bir anevrizmal kemik kisti olgusunu sunmayı amaçladık. Erken agresif rekürrens göstermesi ve ölümlü sonuçlanması nedeniyle eşsiz bir olguydu, ayrıca tek başvuru yakınması 6. kraniyal sinir felci olan bu gruptaki tek hasta idi. Petröz apeks yerleşimli anevrizmal kemik kisti, nadir olmasına rağmen, özellikle tipik MR görüntüleme bulgularının varlığında, izole ya da eşlikçi 6. kraniyal sinir felcinin ve petröz apeks kitlelerinin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler: Anevrizmal kemik kisti, petröz kemik, altıncı kraniyal sinir felci.

Introduction

Aneurysmal bone cysts (ABC) are rapidly growing, benign, lytic, expansive lesions with well-known histology but obscure pathophysiology (1). They are more commonly located in vertebrae, long tubular bones and flat bones and are usually detected in the first two decades of life (2). ABC arising from the skull base is a rare condition with an incidence of 3-6% of all ABC cases and ABC located in the petrous portion of temporal bone is extremely rare (3). Magnetic resonance imaging (MRI) is the method of choice in the diagnosis, which usually shows a well-defined multiloculated lesion with fluid-fluid levels and heterogenous internal enhancement.

Complete surgical removal is the best treatment option and is curative in most cases (5). Recurrence of temporal bone ABC is rare.

We present an additional case of ABC located in the petrous portion of the temporal bone in a 13-year-old boy. Our case report differs from the other reports in that 6th cranial nerve palsy was the only symptom at presentation; and that after complete removal of the tumor it recurred and caused the death of the patient.

Case Report

A 13-year-old boy presented to our hospital complaining of double vision that had been present for approximately one month. Neurologic examination showed diplopia and limited abduction of his left eye showing 6th cranial nerve palsy while he was otherwise normal. Cranial and temporal bone computed tomography (CT) showed an approximately 2 cm expansive, lytic and destructive

Corresponding Author: Merve GÜRİSOY

Izmir Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, Izmir, Turkey

Received: 11.03.2014

Accepted: 09.04.2014

lesion located in the petrous apex of the left temporal bone. There were high and low density areas and punctate calcifications within the lesion (Fig-1a). MRI with TSE T2W axial, TSE T1W axial and postcontrast T1W axial images revealed a well-defined multiloculated cystic mass in the petrous portion of the temporal bone. There were multiple cysts with fluid-fluid levels (Figure-1b, arrow), surrounded by thin, T2 hypointense septae. Fluid-fluid levels and hyperintensity on T1W images within the tumor probably represented hemorrhage. The mass showed heterogenous internal enhancement on postcontrast scan. Depending on CT and MRI findings, this was diagnosed to be a benign mass and a suggestion of an ABC was made, although location was unusual. He underwent operation. The surgeons discovered a bony defect on the petrous apex covered by a membrane. On opening the membrane, they found a semisolid hemorrhagic mass with cavitation and a gross total excision was performed. On histopathologic examination, the diagnosis of ABC was made (Figure-1c), although an area, suspicious for osteoblastoma was detected. The pathologists were not sure whether it was a primary ABC or an ABC arising from a pre-existing lesion such as osteoblastoma.

Postoperative CT showed no residual tumor. As his complaints regressed postoperatively, he was discharged. In the fifth postoperative week, he came back with nausea and vomiting. MRI showed that the tumor, consisting of hemorrhagic cysts with fluid-fluid levels, had enlarged when compared to its size before the operation (Figure-1d). There was also peritumoral edema, mass effect on the 4th ventricle, brain stem and mesencephalon. He refused further treatment (reoperation or radiotherapy). In the ninth postoperative week, he was hospitalized due to progression of his symptoms. A repeat MRI showed that the tumor was even larger and more aggressive than it was in the previous MRI (Figure-1e). Increasing mass effect on the 4th ventricle and brain stem caused obstructive hydrocephalus. Reoperation was not accomplished due to accompanying neurologic, cardiovascular and pulmonary problems and the patient died two weeks after hospitalization.

Discussion

Aneurysmal bone cysts are benign, but locally aggressive bone tumors, consisting of thin-walled blood-filled cysts lined by connective tissue with giant cells and trabecular bone. They are typically found eccentrically in long bone metaphyses and posterior elements of vertebrae (3). ABC located in the petrous portion of temporal bone is extremely rare. The age of our patient is compatible with the fact that ABCs are usually encountered in the first two decades of life (2,3).

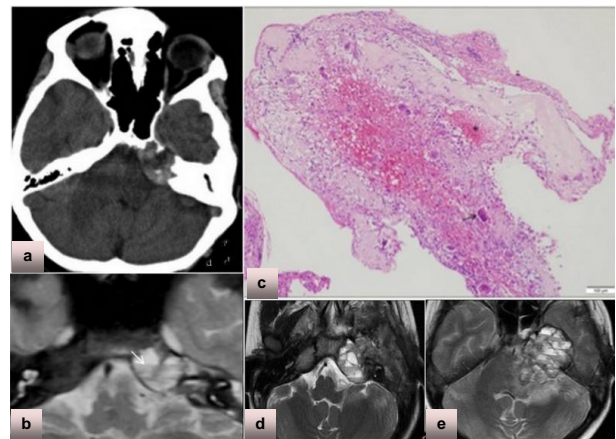


Figure-1. a. Cranial CT axial image shows an approximately 2 cm expansile, lytic and destructive lesion, with heterogenous density and punctate calcifications. b. MRI TSE T2W axial image reveals a well defined multiloculated cystic mass in the petrous portion of the temporal bone. c. The wall of the cyst lines blood-filled spaces (asterisk) and is composed of thick septa with multinucleated giant cells (arrow) (hematoxylin-eosin). d. Follow up MRI in the fifth postoperative week. TSE T2 axial image shows that the tumor enlarged when compared to its size before operation. e. MRI in the ninth postoperative week. TSE T2W axial image reveals that the tumor is larger and more aggressive. Increasing mass effect on the 4th ventricle and brain stem caused obstructive hydrocephalus.

Temporal bone ABCs most commonly present as swelling in the temporal region (6). Other symptoms such as hearing loss, 3rd-5th and 7th cranial nerve paralysis, headache, decreased vision, ptosis and even seizure, intracranial hemorrhage and recurrent meningitis have been reported. Our case differs from the other reports in that 6th cranial nerve palsy was the only symptom at presentation. This can be explained by the small size of the tumor and its location in the petrous apex. The portion of the abducent nerve passing through Dorello's canal at the petrous apex was probably affected by the tumor. Our patient did not have swelling in the temporal region, since the tumor was located in the petrous apex, deep in the temporal bone, as opposed to more common locations like superficial mastoid bone. Nevertheless, most of these symptoms, including pyramidal findings and obstructive hydrocephalus developed in our patient after recurrence, due to tumor growth toward the cerebellum, brain stem, temporal lobe and basal cisterna.

Abducent nerve palsy is associated with hypertension, diabetes, trauma, multiple sclerosis, neoplasm etc. while in one quarter of cases the cause remains undetermined (7). Neoplasms constitute a much less frequent cause of sixth nerve palsy than hypertension or diabetes. The differential diagnosis of a petrous apex lesion include pseudolesions (asymmetric marrow space development), infectious and inflammatory pathologies (cholesterol granuloma, cholesteatoma, mucocele),

vascular lesions (arteriovenous malformation), dysplasias and neoplasms (8). As our case report indicates, petrous apex ABC, although rare, should be considered in the differential diagnosis of isolated or coexistent sixth nerve palsy or a petrous apex mass, especially in the presence of typical MRI findings.

Computed tomography shows that the lesion is intradiploic with expansion of the bone and thinning of bony tables. MRI is the method of choice in the diagnosis showing an expansive, well defined multiloculated cystic mass with hypointense peripheral rim and internal septations. Fluid-fluid levels are characteristic but not specific findings for ABCs, which can also be seen in other lesions like giant cell tumor, osteoblastoma, telangiectatic osteosarcoma, chondroblastoma, solitary bone cyst and fibrous dysplasia (9). The cysts have heterogenous signal due to blood products of varying ages. Heterogenous internal enhancement is noted on postcontrast scans. While the typical CT finding for ABC is preservation of bony tables, the tumor in our case was expansive and destructive; inner and outer tables were not discerned. MRI findings were typical for ABC, although internal enhancement was more intense than expected, especially on follow up MRI images when the tumor recurred. Intensely enhancing tissue that is of low signal intensity on T2W images surrounding cystic spaces have been described as fibrous elements, which are thought to be more abundant in the more cellular or solid variant of ABCs (4). The tumor in our patient can be considered to be a more solid variant of ABC, especially after recurrence.

Recurrence of ABC of the calvaria is rare, whereas recurrence of ABC of other bones may be as high as 50% (4,10). Recurrence has been related to younger age, larger tumor, presence of mitosis, incomplete surgical removal and dural involvement. The success of

surgery is strongly associated with the rate of recurrence; while total excision is curative in most cases, simple curettage and subtotal excision may exhibit high recurrence rates varying from 20% to 50%. Our patient represents the only case of temporal bone ABC with early aggressive recurrence and fatal outcome, the reasons for which are not clear to us. Although gross total excision had been performed with no residual tumor on postoperative CT, one might retrospectively argue that a small residual tumor, undetectable by CT in the postoperative bed, could have caused recurrence. ABC is either primary or secondary to a preexisting lesion like giant cell tumor, osteoblastoma, chondroblastoma, nonossifying fibroma, angioma, fibrous dysplasia etc. Presence of a preexisting lesion has been reported to increase the likelihood of recurrence. No clear underlying lesion was found in our case, although an area suspicious for osteoblastoma was noticed.

Radiotherapy has not been used as a treatment option in the past because of risk of malignant transformation. It is now advocated for cases that are not suitable for surgery, and cases with recurrent or residual tumor (10). Radiotherapy was not used in our patient, which could have probably provided a better outcome. We suggest that when there is any suspicion that surgical removal is incomplete, radiotherapy should be added to treatment regime to prevent recurrence and unfavorable outcome.

In conclusion, we present an ABC of the petrous bone, representing the 6th case in this location. It differs from the previous reports in that sixth cranial nerve palsy was the only symptom at presentation. Petrous apex ABC, although rare, should be considered in the differential diagnosis of isolated or coexistent sixth nerve palsy or a petrous apex mass, especially in the presence of typical MRI findings.

References

1. Jaffe HL, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst: With emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance, and the pathogenesis. *Arch Surg* 1942;44(6):1004-25.
2. De Silva MV, Raby N, Reid R. Fibromyxoid areas and immature osteoid are associated with recurrence of primary aneurysmal bone cysts. *Histopathology* 2003;43(2):180-8.
3. Lackmann GM, Tollner U. Aneurysmal cyst of the petrosal bone. *Arch Dis Child* 1993;69(2):241-2.
4. Buxi TB, Sud S, Vohra R, Sud A, Singh S. Aneurysmal bone cyst of the temporal bone. *Australas Radiol* 2004;48(2):251-5.
5. Tuna H, Karatas A, Yilmaz ER, Yagmurlu Y, Ereku S. Aneurysmal bone cyst of the temporal bone: Case report. *Surg Neurol* 2003;60(6):571-4.
6. Vergel de Dios AM, Bond JR, Shives TC, McLeod RA, Unni KK. Aneurysmal bone cyst: A clinicopathologic study of 238 cases. *Cancer* 1992;69(12):2921-31.
7. Patel SV, Mutyala S, Leske DA, Hodge DO, Holmes JM. Incidence, associations and evaluation of sixth nerve palsy using a population-based method. *Ophthalmology* 2004;111(2):369-75.
8. Connor SEJ, Leung R, Natas S. Imaging of the petrous apex: A pictorial review. *Br J Radiol* 2008;81(965):427-35.
9. Tsai JC, Dalinka MK, Fallon MD, Zlatkin M, Kressel H. Fluid-fluid level: A nonspecific findings in tumors of bone and soft tissue. *Radiology* 1990;175(3):779-82.
10. Sayama CM, MacDonald JD. Aneurysmal bone cyst of the petrous bone: Case presentation and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 2010;46(4):308-12.

Concomitant resection of isolated adrenal metastasis in a gastric cancer patient

Gastrik kanser hastasında izole adrenal metastazın eş zamanlı rezeksiyonu

Uygar DEMİR Pınar YAZICI Mehmet MIHMANLI

Sisli Etfal Research and Training Hospital, Clinic of General Surgery, Istanbul, Turkey

Abstract

Metastasis of gastric adenocarcinoma to the adrenal gland is rare. In the literature, adrenal gland metastasis has been reported generally during postoperative follow-up. We aimed to discuss a gastric cancer case with left adrenal gland metastasis diagnosed preoperatively and the simultaneous surgical resection of the gland during total gastrectomy with D2 dissection. A preoperative abdominal computed tomography (CT) scan revealed thickening of the adrenal gland in a 65-year-old male patient diagnosed with gastric adenocarcinoma located at the cardia. A positron emission tomography/computed tomography (PET-CT) scan was performed and showed an isolated adrenal metastasis. Total gastrectomy with D2 lymph node dissection and simultaneous left adrenalectomy were performed. The histopathological examination revealed gastric tumor extending to the serosa (T4), 15 out of 43 lymph nodes positive (N3), adrenal gland metastasis (M1); thus stage 4 disease. There has been no metastasis in the 15-month follow-up period. Although management of metastasis in gastric carcinoma is controversial, we suggest the evaluation of the resection potential of isolated metastases in gastric cancer as performed in many other types of cancer.

Keywords: Adrenal metastasis, gastric cancer, surgical treatment.

Öz

Gastrik adenokarsinomun adrenal beze metastazı nadirdir. Literatürde adrenal metastaz genellikle postoperatif takip sürecinde bildirilmiştir. Biz preoperatif adrenal metastaz saptanan mide kanseri olgusunda total gastrektomi ve D2 diseksiyon ile eş zamanlı adrenalectomi uygulanan olguyu tartışmayı amaçladık. Altmışbeş yaşında kardial yerleşimli gastrik adenokarsinom olan erkek hastanın yapılan preoperatif batin bilgisayarlı tomografisinde adrenal bezde kalınlaşma saptanması üzerine pozitron emisyon tomografisi ile tarama yapıldı ve izole adrenal metastaz lehine yorumlandı. Hastaya total gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu yanı sıra eş zamanlı sol adrenalectomi uygulandı. Histopatolojik inceleme sonucu tümör (T4), 43'te 15 lenf düğümleri pozitif (N3), ve adrenal metastaz (M1 sonrası evre 4 hastalık olarak raporlandı. Onbeş aylık takip periyodunda metastaz izlenmedi. Mide kanserinin metastaz yönetimi halen tartışmalı olsa da izole uzak metastazların birçok kanser türünde olduğu gibi mide kanserinde de rezeksiyon açısından değerlendirilmesi için uygun olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Gastrik kanser, adrenal metastaz, cerrahi tedavi.

Introduction

The adrenal gland is among the most common metastasis sites of tumors. The presence of metastases almost always influences the choice of treatment. Almost one in four patients with a previously diagnosed extra-adrenal malignancy is reported to have adrenal spread at autopsy (1,2). Metastasis of gastric adenocarcinoma to the adrenal gland is rare and generally reported in the postoperative follow up period.

Although the first line of treatment for adrenal metastasis, particularly isolated masses, is surgical, this option is rarely applicable for metastasis of gastric tumors as it usually coexists with multiple synchronous metastases at other sites (2,3).

In this study, we report a gastric cancer patient diagnosed preoperatively with isolated adrenal metastasis and treated surgically during the main surgical procedure.

Case Report

A 65 year-old male patient was admitted to our hospital with epigastric pain, weight loss and dysphagia. His physical examination and surgical history were nonspecific. He had a smoking history of 40 pack-years

Corresponding Author: Pınar YAZICI

Sisli Etfal Research and Training Hospital, Clinic of General Surgery, Istanbul, Turkey

Received: 24.02.2014

Accepted: 17.04.2014

and was a social drinker. His laboratory results were normal, except for an elevated CA-125 level of 181.4 U/ml (range: ≤35 u/ml).

Endoscopic examination showed a tumoral mass located at the gastroesophageal junction, which was subsequently diagnosed as gastric adenocarcinoma. In addition to gastric findings, computed tomography (CT) of the abdomen showed thickening of left adrenal gland measuring 62x43x30mm, which was suspicious for metastatic disease (Figure-1a). As a staging work-up, a positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scan revealed a hypermetabolic focus in the left adrenal gland with a maximum SUV of 7.5, suspicious for metastatic disease. The serum cortisol value and adrenocorticotropic hormone level were 24 ug/dL (normal range: 7-25 ug/dL) and 10.2 pg/dL (normal range: 5-27 pg/dL), respectively

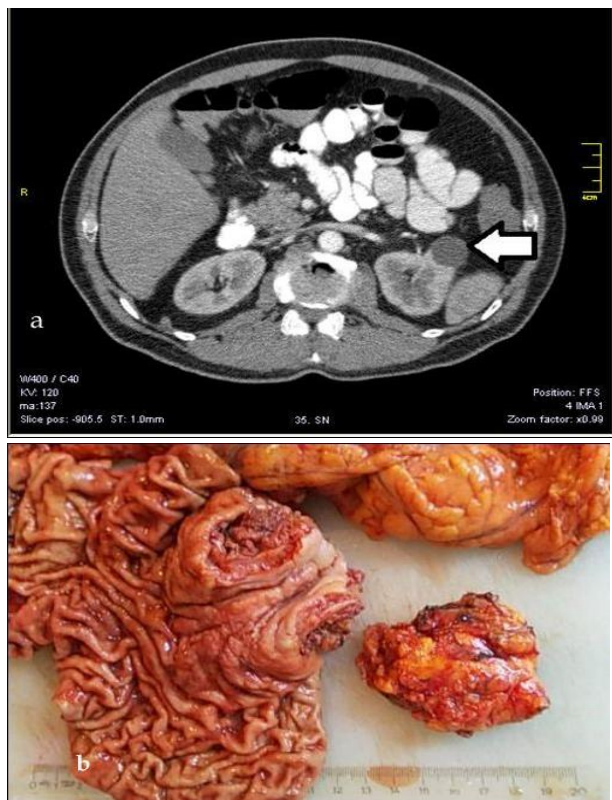


Figure-1. a. Abdominal CT revealed an adrenal mass suspected with metastasis (white arrow) **b.** Gastric tumor (left) and adrenal metastasis (right separated mass) after resection.

Laparotomy revealed gastric cardia cancer. Total gastrectomy with D2 lymph node dissection and left adrenalectomy were performed (Figure-1b). His postoperative period was uneventful. He was discharged on the seventh postoperative day. Histopathological examination revealed that the tumor had extension to the serosa (T4) and 15 of 43 lymph nodes removed were positive (N3). He was diagnosed with stage 4 disease

with adrenal gland metastasis (M1). Adjuvant therapy was given after surgery. No recurrence was detected in the follow-up period of 15 months.

The patient has given written informed consent for publication of this case report and the accompanying images.

Discussion

Adrenal metastasis most commonly originates from cancers of the lung (35%), stomach (14%), the esophagus (12%) and the liver/bile ducts (10%) (1,3). Postmortem investigations report that 16%–18% of patients dying of gastric cancer have adrenal involvement (3).

Adrenal metastases occur bilaterally in almost 50% of patients (2), while it was located only on the left adrenal gland in our patient. Furthermore, many of the metastatic adrenal lesions in the literature had occurred shortly after the detection of the primary tumor, with an average latent period of seven months (2), in contrast to our patient who had adrenal metastasis concomitantly detected with gastric tumor.

Management of metastatic gastric carcinoma is controversial. Adjacent organ resections in patients with distant metastasis were applied as palliative procedures. Although adrenalectomy for a metastatic tumor showed poor prognosis with overall 5-year survival between 13% and 29%, patients with surgically removed adrenal metastases had longer survival than those without adrenalectomy (2-5). Mokuno et al. (3) reported a case with long-term survival after the removal of meta-chronous bilateral adrenal metastases of gastric cancer.

Adrenalectomy can be applied safely to solitary, resectable lesions, and prolonged survival can be achieved in such selected patients (4). Fumagalli et al. and Dellaportas et al. reported that particularly those with adenocarcinoma of the esophagogastric junction benefit from adrenalectomy in case of the only site of metastasis beyond lymphnodal disease (6,7). Chemotherapy should also be considered before adrenalectomy but, due to the severity of the symptoms related to dysphagia, we planned the surgical intervention as early as possible for this patient. Kim SH et al. recommended adrenalectomy for patients with completely resectable lesions and reported a disease free interval greater than 6 months. In the present case, the tumor was appropriate for R0 resection and operative load (4).

In the literature, in case of detection of adrenal metastasis during the follow-up period, resection of adrenal metastasis is reported as an effective treatment option, which can prolong the survival rate (3,4,8). As most of the reports published include case reports, it is quite hard to conclude and further large series are required to make a consensus for treatment of isolated metastasis of gastric cancer.

In this case, we diagnosed isolated adrenal metastasis of gastric adenocarcinoma in the preoperative evaluation period. We planned to perform concomitant left adrenalectomy with radical gastrectomy. Adrenal

metastasectomy for isolated metastatic lesions can potentially aid in achieving long-term survival in a highly selected group of patients.

References

1. Lochhart ME, Smith JK, Kenney PJ. Imaging of adrenal masses. *Eur J Radiol* 2002; 41(2):95-112.
2. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: A 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(1):95-101.
3. Mokuno Y, Katayama M, Ogura Y, Kimura K, Koh K. Long-term survival after resection of metachronous bilateral adrenal metastases of mucinous gastric carcinoma: Report of a case. *Surg Today* 2006;36(6):554-8.
4. Kim SH, Brennan MF, Russo P, Burt ME, Coit DG. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer* 1998;82(2):389-94.
5. Sarela AI, Murphy I, Coit DG, Conlon KCP. Metastasis to the adrenal gland: The emerging role of laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol* 2003;10(10):1191-6.
6. Fumagalli U, de Carli S, de Pascale S, Rimassa L, Bignardi M, Rosati R. Adrenal metastases from adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Adrenalectomy and long-term survival. *Updates Surg* 2010;62(1):63-7.
7. Dellaportas D, Lykoudis P, Gkiokas G, Polymeneas G, Kondi-Pafiti A, Voros D. Solitary adrenal metastasis from esophageal adenocarcinoma: A case report and review of the literature. *Case Rep Med* 2011;2011:487875. doi: 10.1155/2011/487875.
8. Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A. Surgical management of adrenal metastases. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397(2):179-94.

Embriyoner gelişimde transkripsiyonel ağlar ve hücre sinyalleri

Transcriptional networks and cell signals in embryonic development

Eda AÇIKGÖZ Hüseyin AKTUĞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Fare blastokistindeki üç germ tabakasının oluşumu, hücrelerin gelişim sürecinin erken dönemindeki davranışlarını, hangi iç ve dış etkenlerin bu süreçte rol oynadığı ve bunlar arasındaki etkileşimleri çalışmak için önemli bir model sistemi sağlamaktadır. Stabil polarize dış epitelin oluşmasıyla birlikte, erken yarıklanma aşamasının iç ve dış hücreleri arasındaki sinyal farklılıkları iç hücre kitlesi (ICM), embriyoblast ve trofoektodermin kurulmasına yol açar. Embriyonik gelişim aşamalarında gerçekleşen hücre polaritesi, hücre pozisyonu, lokal mikroçevre etkileri, transkripsiyonel faktörler ve bunların karşılıklı etkileşimlerini içeren süreçler hücre kaderinin belirlenmesinde rol oynamaktadır. Bu süre içerisinde fare gelişiminin yavaş ilerlemesi, kültür embriyo yeteneği, canlı hücre görüntüleme araçlarının geliştirilmesi ve gen ekspresyonlarını modifiye edebilme yeteneği bu süreçlerin aydınlatılabilmesini sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Blastokist, epiblast, germ tabakaları, soy özellikleri.

Abstract

The formation of the three lineages of the mouse blastocyst provides an important model system to study behavior of cells in the early stage of the development process, internal and external factors which play a role in this process and the interaction between them. With the establishment of a stable polarized outer epithelium, the signal differences between the inner and outer cells of the early cleavage stages lead to the establishment of the inner cell mass (embryoblast) and the trophectoderm. Events in the stages of embryonic development including cell polarity, cell position, effects of local microenvironment, transcriptional factors and their interaction processes are involved in determining cell fate. The slow pace of development of the mouse during this time, the ability to culture embryos, the development of tools for live cell imaging and the ability to modify the expression of genes that enable the elucidation of the process.

Keywords: Blastocyst, epiblast, germ layers, lineage specification.

Giriş

Memeli blastokist gelişimi, hücresel morfolojiler ve hücre kaderi arasındaki ilişkiyi incelemek için mükemmel bir model sistemi sağlar. Farelerde gelişimin ilk dört günü boyunca, tek hücreli zigot kompakt hücre grubunu kapsayan sıvı dolu epitel vezikülü oluşturmak için bir dizi değişikliğe uğrar. Gelişimin geç blastokist aşamasında, dış epitel daha sonra plasentanın trofoblast tabakalarını ve trofoblast dev hücrelerini oluşturacak olan trofoektodermi oluşturmak için karardır. İç hücre kitlesi içinde, primitif endoderm (PE) ve epiblast (EPI) olmak üzere iki ayrı hücreye ayrımı söz konusudur.

Epiblast hücreleri fetüsün primer germ tabakalarının tümünün ve onun ekstraembriyonik membranlarını oluşturacak olan blastokistin pluripotent hücre hatlarını oluşturmakta iken, primitif endoderm ise temelde ekstraembriyonik yolk kesesinin endoderm tabakasını oluşturmaktadır (1). Kimerik embriyolar kullanarak yapılan kapsamlı soy analizleri ve deneysel çalışmalar uzun yıllar boyunca tam da bu hücre tiplerinin muhtemel kaderlerinin belirlenmesi için kullanılmıştır. Tüm hücreler bütün üç hücre tiplerini oluşturabilme yeteneğine sahipken, hücre kaderindeki kısıtlama sekiz hücreli aşamada 48 saatlik zaman periyodunda gerçekleşmektedir. Bu derlemede, embriyo gelişimindeki transkripsiyonel ağlar, hücre sinyalleri altında yatan moleküler mekanizmaların bugün için en güncel ve kapsamlı olanlarından söz edilecektir.

Yazışma Adresi: Eda AÇIKGÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 27.02.2014 Kabul Tarihi: 24.03.2014

Blastokist İçinde Köken Özelleşmesi ve Transkripsiyonel Ağın Kontrolü

Blastokist içindeki köken özelleşmesi için gerekli olan transkripsiyonel faktörlerin düzenleyici etkileşimlerinin tespit edilmesinde son yıllarda dikkate değer ilerlemeler kaydedilmiştir. Pre-implantasyon sırasında hücre kaderinin bilinen aşamalı kısıtlamaları ile uyumlu olarak birçok transkripsiyon faktör (TFs) erken gelişim boyunca geniş bir şekilde ifade edilmekte iken, daha sonrası aşamalarda sadece kökene özgün hale gelmektedir. Örneğin Oct4 faktörünün transkripsiyonu, oositin tüm hücrelerinde belirgin olmakla birlikte embriyonik 3.5 gün sonra sadece iç hücre kitlesi (ICM) ile sınırlı kalmaktadır (2,3). Buna ek olarak embriyonik kök hücrelerdeki Oct4 kaybı trofoblastik kök hücrelere farklılaşmaya yol açmaktadır (4).

Blastokist spesifikasyonunda etkili olduğu gösterilen proteinlerden birisi de oosit kökenli olduğu gösterilen ve bir transkripsiyon faktörü olan Cdx2'dir. Cdx2 ekspresyonu sekiz hücreli aşamada embriyonun çoğu hücrelerinde düşük seviyelerde başlatılır ancak Oct4 ICM ile sınırlandırıldığında geç morula/erken blastokist aşamasında ifadesi sadece dış trofoektoderm (TE) hücreleri ile sınırlandırılır (3,5). Cdx2 mutant embriyolarda, blastokist dış epitelini kaybeder, morfolojik bütünlük bozulur ve TE hücreleri farklılaşamazlar (6). Bu aşamada etkili olduğu gösterilen diğer TFs'ler Tead4, GATA3 ve Eomes'tir. Tead4 mutant embriyolarda, Cdx2 ekspresyonunun tamamen ortadan kalktığı ve embriyoların fonksiyonel TE oluşturmada başarısız oldukları gösterilmiştir (7,8). Neticede, embriyoda Cdx2 ifadesinin yüksek veya düşük olmasına bağlı olarak sırasıyla TE veya ICM yönüne doğru ilerlemesi beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Blastokist oluşumundan önce, Cdx2 ve Eomes gibi TE-spesifik faktörler morulanın dış hücrelerinde sınırlı olmaktadır. Ancak, ICM'nin pluripotent hücrelerinin belirlenmesi için gerekli olduğu bilinen Oct4 (9), Sox2 (10,8) ve Nanog (11,12) yarıklanma süresince her hücrede ifade edilmekte iken, blastokist aşamasından sonra sadece ICM hücrelerinde ifadesi devam etmektedir. Bu kısıtlanma, Cdx2'ye bağlıdır. Cdx2 mutantlarda, Oct4 ve Nanog TE hücrelerinde ifade edilmektedir (5). Böylece blastokist köken spesifikasyonu TE hedeflerinin aktivasyonu ile başlar ve dış kısımdaki hücrelerde ICM kimliği baskılanır. Daha sonra, pluripotent kökenlerindeki Oct4/Sox2/Nanog ile TE hedeflerinin baskılanması Oct4 ve Cdx2 (13,14) genlerinin bilinen otoregülasyon özellikleri ile birlikte köken kimliğinin sürdürülmesi sağlanır.

Pre-implantasyon Embriyolarında Morfogenezis, Hücre Sinyali ve Köken Tahsisi Arasındaki İlişki

Gelişmekte olan embriyodaki hücrelerin pozisyonu (konum) ve/veya hücre polarizasyonu onların ICM veya

TE hücre yapılarına katılma sürecini etkilemektedir. Başlangıçta yarıklanma sırasında, tüm blastomerler morfolojik ve potansiyel olarak aynı özelliklere sahiptir. Ancak, sekiz hücre aşamasında kompaktlaşma ve polarizasyon olayları gerçekleşmektedir (15). E-kaderin bağımlı interselüler adezyon ile birlikte hücreler atipik protein kinaz C (aPKC) (16), polarite protein Par3 (17) ve apikal membran protein ezrin (18) gibi proteinlerce zengin apikal alan kazanırlar. Ancak, Lgl (lethal giant larva homolog) ve PAR polarite protein Par1 gibi moleküller her blastomerin bazolateral bölgesinde lokalize olmaktadır (19). Adherens junction ve daha sonra hücreler arasındaki tight junction bağlantıları polarize epitelyum oluşturmak için blastomerleri apikal ve bazolateral domainlere ayırmaktadır. Hücreler sekizden 16 hücre aşamasına bölündüğünde ve 16-32 hücre aşamasında dış hücreler bu polarize fenotipi sürdürürler ancak, kütle çekimindeki hücreler apikal özelliklerini kaybederler ve morfolojik olarak apolar olurlar. Dış polarize epitel TE oluşturmak için devam ederken, iç kısımda konumlanan apolar hücreler ise ICM oluştururlar. Bu nedenle araştırmacılar embriyodaki hücrelerin konumunun onun kaderini belirlediğini düşünmektedirler. Bu olay, "iç-dış hipotez" veya "konum hipotezi" olarak ifade edilmektedir. Blastomerler mitotik ağın apikal alana paralel veya dik konumlanmasına bağlı olarak simetrik veya asimetric olarak bölünürler. Simetrik bölünmeler neticesinde iki polar hücre oluşmakta iken, asimetric bölünmede ise bir dış polar ve iç apolar hücre oluşur (20). Dış hücrelerde polar fenotipin oluşumu ile Cdx2 ifadesi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (3,21). Cdx2 hücrenin kutuplaşarak bölünmesini kontrol altında tutan faktörlerden birisi olup ifadesi büyük oranda 8-16 hücre aşamasında artmaktadır. Cdx2 ekspresyonu ve TE oluşumu transkripsiyon faktörü olan Tead4 ve onun koaktivatör partneri olan Yap1'e bağlı olarak gelişmektedir (7,8). Tead4 ve Yap1 pre-implante embriyoların tüm hücrelerinde ifade edilmekte iken, Yap1 Cdx2 ifadesi ile çakışık olarak gelişmekte olan dış hücrelerin nükleusunda lokalize olmaktadır (22). Yap1 fosforilasyonu Lats1/2 kinaz aktivitesine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Yap1, sekiz hücreli aşamada tüm hücrelerin nükleusunda ve zayıf olarak da sitoplazmalarında bulunmaktadır. Geç morula aşamasında, embriyonun dış hücrelerinde Lats1/2'nin inaktive olmasına ve Yap1'e bağlanamamasına bağlı olarak nükleus içerisine girmekte ve burada bulunan Tead4'e bağlanmasına bağlı olarak aktif bir kompleks oluşur ve bu oluşan kompleks Cdx2 ifadesinin artmasını sağlamaktadır. İç hücrelerde ise Lats kinaz aktivasyonuna bağlı olarak Yap1'in nükleus içine girmesi engellenir. Yap1'in nükleus içine giremediğinden dolayı iç hücrelerde Cdx2 ifadesinin engellenir. Neticede dış hücrelerde Cdx2 aktivitesi bulunmakta iken, iç hücrelerde bu proteinin aktivitesi baskılanır (1,22).

Epiblast (EPI) ve Primitif Endodermin (PrE) Segregasyonu

Pre-implantasyon fare gelişimi sırasında, ICM, epiblast (EPI) ve primitif endoderm (PrE) olmak üzere iki farklı hücre soyuna farklılanmaktadır. Temelde bu ayırımı Nanog ve Gata6 ekspresyonuna bağlı olarak gelişmektedir (23). Primitif endodermin oluşabilmesi için Gata6, Gata4, Sox17 ve Pdgfra transkripsiyonel faktörlerine sahip olması gerekmektedir (24-27). PrE epitelinin oluşması için Gata6 ekspresyonuna ihtiyaç duyulmaktadır (1,24,26). ICM içinde hücrelerin içeriye göçü 8-16 hücreli aşamada başlayıp 32-64 hücreli evreye kadar devam etmektedir. 16-32 hücreli evrede Gata6 ekspresyonundaki artışa bağlı olarak hücrelerin çoğunun primitif endoderm hücrelerine dönüştüğü gözlenmiştir. İç hücre kitlesinde EPI ve PrE progenitor hücrelerin oluşumunda FGF sinyalini önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalarda Fgf4'ün reseptör tirozin kinaz (RTK)/Mek yolunun inhibisyonunu veya Grb2'nin inaktivasyonunun PrE farklılanmasını engellediği ve ICM içinde Nanog ekspresyonunun indüklendiği gösterilmiştir. Grb2-/- blastokistlerde, ICM hücre sayısı normal olduğu ancak tüm hücrelerin Nanog gibi EPI markerlerini ifade etmekte iken, Gata6 ekspresyonunun olmadığı gösterilmiştir (24).

Proksimal-Distal (PD) Eksenlerin Oluşumu

ICM blastokist içinde bir kenara yakın konumlu olarak yerleşir; embriyonun bu bölümü embriyonik kutup olarak ifade edilmekte iken, bunun karşısındaki kutup ise abembriyo kutup olarak isimlendirilmektedir. Uterus dokusuna implantasyonun ardından, polar trofoektoderm, epiblast ve primitif endoderm bir silindirik embriyo oluşturmak için blastokist kavitesinin içine doğru büyümeye başlar. Blastokistin embriyonik-abembriyonik eksenini silindirik yapının proksimal-distal eksenine haline gelmektedir (1,28,29). Özetlemek gerekirse, pre-implantasyon gelişimde iç hücre kitlesi, polar trofoektoderm ile çevrili olan blastosöl konfigürasyonu embriyonik-abembriyonik eksenleri oluştururken; post-implantasyon embriyonik-abembriyonik eksenler embriyonun proksimal (ektoplazental taraf)-distal (epiblast taraf) oluşturmaktadır.

Blastokist İçindeki Bölgeselleştirilmiş Genetik ve Sinyal Aktivitesi

Epiblast ve primitif endoderm içinde, soy spesifik transkripsiyonel faktörler (Oct4, Nanog, Gata4, Gata6 ve Sox17 gibi) kodlayan genlerin ayrı bölgesel ekspresyonları belirlenmiştir. Bununla birlikte, bireysel olarak hücreler sinyal aktivitelerinin mediyatörleri ya da faktörlerini kodlayan genleri (Pdgfra, Fgf4, Fgfr2, Lefty1, Nodal, Wnt9a ve β -catenin) çeşitli düzeylerde ifade edebilmektedir. Lefty-1 ve Cer-1 salgılayan hücrelerin dışında sinyal aktivitesi ile ilgili epiblast ve primitif

endoderm içindeki hücre lokalizasyonu üzerinde detaylı bilgi bulunmamaktadır (1,28). Lefty1 ve Cer1 ekspresyon eden hücreler başlangıç olarak ICM hücreleri arasında dağılmıştır. Daha sonraki aşamalarda, Lefty1+ (ve Gata6) hücrelerinin ikinci dalgası primitif endoderm ile sınırlı hale gelmektedir (30,31). Primitif endoderm içinde, Lefty1+hücreler epitelin bir tarafında lokalize olmuşlardır. Deneysel olarak gösterilmemekle beraber Lefty1+hücrelerin embriyonun muhtemel anterior tarafında konumlandığı düşünülmektedir (31).

Primitif Endoderm Gelişiminin Düzenlenmesi

ICM'nin luminal yüzeyi üzerinde başlangıçta bir epitel olarak oluşan primitif endoderm peri-implantasyon gelişim sırasında parietal endoderm (mural trofoektoderm luminal yüzey hattı) ve viseral endoderm (ekstra-embriyonik ektoderm ve epiblastı çevreleyen kısım) oluşturmak için genişlemektedir. Viseral endoderm, transforming growth factor β (TGF β), BMP, Nodal ve epiblastın düzenlenmesi ve farklılaşmasının devam ettiren Wnt sinyal yolağı aktivitelerinin düzenlenmesinde yer aldığı için önemli bir yapıdır (1,28). Ayrıca, bölgeselleşmiş gen ekspresyon alanları ve hücrelerin morfojenetik hareketinin modelini içeren endodermin epitel mimarisindeki değişiklikler vücut ekseninin AP düzenlenmesinde ifade edilen yapısal ve moleküler asimetrisi sırasındaki dinamik bir süreci yansıtmaktadır (28,32). Başlangıçta distal bölgede ve daha sonra pre-gastrulasyon embriyonunun bir tarafındaki viseral endodermin lokal kalınlaşması olarak ortaya çıkan epitelial morfolojideki değişiklikler sırasıyla proksimal-distal eksen ve muhtemel AP vücut eksenlerindeki asimetrisinin oluştuğunun işaretidir.

Parietal ve Viseral Endodermin Oluşumu

PrE hücrelerinin parietal endoderm (PE) ve viseral endoderm (VE)'e ileri gelişiminin nasıl gerçekleştiği tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik olarak işaretlenmiş E3.4 ve E6.5-7.5 embriyolarından hücre klonal analizler blastosist implantasyonunda, PrE ve VE'nin her ikisinin de PE'yi oluşturmak için birlikte hareket ettiğini ortaya çıkarmıştır (1). Transkripsiyonel faktör Sox17 Gata4 ve Gata6'nın parietal endodermin ileri farklılaşmasında önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (34). Viseral endodermin distal kısmının gözle görünür kalınlaşması ile distal viseral endoderm (DVE) oluşur (1). Soy izleme deneyleri Lefty1 ekspresyon eden primitif endoderm hücrelerinin DVE konumlu olan hücrelerin prekürsörleri olabileceğini ortaya koymuştur (1,28). DVE içindeki hücreler daha sonra anterior viseral endodermi (AVE) oluşturmak için bazı sinyallerin etkisi ile göç eder. DVE'nin anterior bölgesine translokasyonu aktif hücre göçünü içermektedir. DVE'deki hücrelerin AVE'ye yöneliminde Nodal ve WNT- β katenin aktivitesinin önemli olduğu gösterilmiştir.

Epiblastın Düzenlenmesi

Primitif çizginin oluşumu embriyogenezin önemli bir kilometre taşıdır. Bu birincil germ tabakalarının ve embriyonun temel vücut planının kurulumu ile sonuçlanan gastrulasyonun morfolojik göstergesidir. Primitif çizgisinin oluşumu ve doğru yerleşimi epiblast ve viseral endoderimde anterior-posterior polaritesinin başlangıç kurulumunu gerektirir (1,28,29).

Primitif çizginin oluşumunun primitif çizgi marker genleri ekprese eden hücrelerin posteriora göçü ile birlikte olduğu ileri sürülmektedir. Ancak, son yapılan bir çalışma gen ifade düzenlemesinin prospektif primitif çizgi hücrelerinin göçsel davranışlarını yansıtmak için gerekli olmadığını göstermektedir. Örneğin, epiblast hücrelerinin posterior hareketi tespit edilmeden önce, T (brachyury) ifadesi posterior epiblasta dönüştürülür (37).

Epiblast ve ekstraembriyonik (ExE) arasındaki karşılıklı etkileşimler primitif çizginin oluşumu için gerekli olan sinyalleri sağlamaktadır. BMP4'ü içeren ExE'den sinyaller primitif çizgi markırların ifadesini indükler

(38,39). Karşılıklı etkileşimlerde, epiblasttaki nodal sinyali ExE içindeki Bmp4 ekspresyonunun bakımını sağlar. AVE içinde nodal aktivitesi ve onun antagonisti arasındaki doğru denge primitif çizgisinin epiblast ve doğru yerleşiminin anterior-posterior düzenlemesi için gereklidir (30,40). Epiblastta erken nodal sinyalinin kaldırılması posterior epiblastı değiştirmek için primitif çizgi gen ekspresyonunun başarısızlığı ile sonuçlanır. Nodal pro-protein yarıklanmasına dirençli embriyoların analizleri primitif çizgi içinde fgf8 ekspresyonunun parçalanmayan nodal proteinin ile indüklenemediğini göstermektedir (28). DVE ve daha sonrada AVE de üretilen CER1 ve lefty1 nodal antagonistleri nodal sinyalinin etkisini azaltmaktadır. Bu antagonistlerden yoksun embriyolarda, primitif çizginin anterior bölgesinin genişlediği ya da ektopik primitif çizgilerin olduğu gösterilmiştir (40). Primitif çizgi oluşumu β -katenin ve LRP5 (low-density lipoprotein recepto-related protein5) ve LRP6 ile WNT3 sinyali aracılığıyla posterior epiblastın spesifikasyonu gereklidir. WNT3 epiblast içinde nodal ekspresyonunun devamını aktive etmektedir (28).

Kaynaklar

1. Stephenson RO, Rossant J, Tam PPL. Intercellular interactions, position, and polarity in establishing blastocyst cell lineages and embryonic axes. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(11):a008235.
2. Palmieri SL, Peter W, Hess H, Scholer HR. Oct-4 transcription factor is differentially expressed in the mouse embryo during establishment of the first two extraembryonic cell lineages involved in implantation. *Dev Biol* 1994;166(1):259-67.
3. Dietrich JE, Hiiragi T. Stochastic patterning in the mouse preimplantation embryo. *Development* 2007;134(23):4219-31.
4. Niwa H, Toyooka Y, Shimosato D, et al. Interaction between Oct3/4 and Cdx2 determines trophectoderm differentiation. *Cell* 2005;23(5):917-29.
5. Ralston A, Rossant J. Cdx2 acts downstream of cell polarization to cell-autonomously promote trophectoderm fate in the early mouse embryo. *Dev Biol* 2008;313(2):614-29.
6. Strumpf D, Mao CA, Yamanaka Y, et al. Cdx2 is required for correct cell fate specification and differentiation of trophectoderm in the mouse blastocyst. *Development* 2005;132(9):2093-102.
7. Yagi R, Kohn MJ, Karavanova I, et al. Transcription factor TEAD4 specifies the trophectoderm lineage at the beginning of mammalian development. *Development* 2007;134(21):3827-36.
8. Nishioka N, Yamamoto S, Kiyonari H, et al. Tead4 is required for specification of trophectoderm in pre-implantation mouse embryos. *Mech Dev* 2008;125(3-4):270-83.
9. Nichols J, Zevnik B, Anastassiadis K, et al. Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor Oct4. *Cell* 1998;95(3):379-91.
10. Avilion AA, Nicolis SK, Pevny LH, Perez L, Vivian N, Lovell-Badge R. Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function. *Genes Dev* 2003;17(1):126-40.
11. Chambers I, Silva J, Colby D, et al. Nanog safeguards pluripotency and mediates germline development. *Nature* 2007;450(7173):1230-34.
12. Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, et al. The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell* 2003;113(5):631-42.
13. Xu F, Li H, Jin, T. Cell type specific autoregulation of the caudal-related homeobox gene Cdx2/3. *J Biol Chem* 1999;274(48):34310-16.
14. Beland M, Pilon N, Houle M, et al. Cdx1 autoregulation is governed by a novel Cdx1-LEF1 transcription complex. *Mol Cell Biol* 2004;24(11):5028-38.
15. Johnson MH, McConnell JM. Lineage allocation and cell polarity during mouse embryogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2004;15(5):583-97.
16. Pauken CM, Capco DG. The expression and stage-specific localization of protein kinase C isoforms during mouse preimplantation development. *Dev Biol* 2000;223(2):411-21.
17. Plusa B, Frankenberg S, Chalmers A, et al. Downregulation of Par3 and aPKC function directs cells towards the ICM in the preimplantation mouse embryo. *J. Cell Sci* 2005;118(Pt 3):505-15.
18. Louvet S, Aghion J, Santa-Maria A, Mangea P, Maro B. Ezrin becomes restricted to outer cells following asymmetrical division in the preimplantation mouse embryo. *Dev Biol* 1996;177(2):568-79.

19. Vinot S, Le T, Ohno S, Pawson T, Maro B, Louvet-Vallee S. Asymmetric distribution of PAR proteins in the mouse embryo begins at the 8- cell stage during compaction. *Dev Biol* 2005; 282(2):307-19.
20. Wodarz A. Molecular control of cell polarity and asymmetric cell division in *Drosophila* neuroblasts. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17(5):475-81.
21. Suwinska A, Czolowska R, Ozdzinski W, Tarkowski AK. Blastomeres of the mouse embryo lose totipotency after the fifth cleavage division: Expression of Cdx2 and Oct4 and developmental potential of inner and outer blastomeres of 16- and 32-cell embryos. *Dev Biol* 2008; 322(1):133-44.
22. Nishioka N, Inoue K, Adachi K, et al. The Hippo signaling pathway components Lats and Yap pattern Tead4 activity to distinguish mouse trophectoderm from inner cell mass. *Dev Cell* 2009;16(3):398-410.
23. Frankenberg S, Gerbe F, Bessonard S, et al. Primitive endoderm differentiates via a three-step mechanism involving Nanog and RTK signaling. *Dev Cell* 2011;21(6):1005-13.
24. Chazaud C, Yamanaka Y, Pawson T, Rossant J. Early lineage segregation between epiblast and primitive endoderm in mouse blastocysts through the Grb2-MAPK pathway. *Dev Cell* 2006;10(5):615-24.
25. Morris SA, Teo RT, Li H, Robson P, Glover DM, Zernicka-Goetz M. Origin and formation of the first two distinct cell types of the inner cell mass in the mouse embryo. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107(4):6364-69.
26. Nakan KK, Ji H, Maehr R, et al. Sox17 promotes differentiation in mouse embryonic stem cells by directly regulating extraembryonic gene expression and indirectly antagonizing self-renewal. *Genes Dev* 2010;24(3):312-26.
27. Plusa B, Piliszek A, Frankenberg S, Artus J, Hadjantonakis AK. Distinct sequential cell behaviours direct primitive endoderm formation in the mouse blastocyst. *Development* 2008;135(8):3081-91.
28. Tam PPL, Loebel DAF. Gene function in mouse embryogenesis: Get set for gastrulation. *Nature Reviews Genetics* 2007;8(5): 368-81.
29. Rossant J, Tam PPL. Blastocyst lineage formation, early embryonic asymmetries and axis patterning in the mouse. *Development* 2009;136(5):701-13.
30. Torres-Padilla ME, Richardson L, Kolasinska P, Meilhac SM, Luetke-Eversloh MV, Zernicka-Goetz M. The anterior visceral endoderm of the mouse embryo is established from both preimplantation precursor cells and by de novo gene expression after implantation. *Dev Biol* 2007;309(1):97-112.
31. Takaoka K, Yamamoto M, Shiratori H, et al. The mouse embryo autonomously acquires anteriorposterior polarity at implantation. *Dev Cell* 2006;10(4):451-9.
32. Lu CC, Brennan J, Roberston EJ. From fertilization to gastrulation: Axis formation in the mouse embryo. *Curr Opin Genet Dev* 2001;11(4):384-92.
33. Zernicka-Goetz M. Patterning of the embryo: The first spatial decisions in the life of a mouse. *Development* 2002;219(4):815-29.
34. Futaki S, Hayashi Y, Emoto T, Weber CN, Sekiguchi K. Sox7 plays crucial roles in parietal endoderm differentiation in F9 embryonal carcinoma cells through regulating Gata-4 and Gata-6 expression. *Mol Cell Biol* 2004;24(23):10492-503.
35. Duncan SA, Nagy A, Chan W. Murine gastrulation requires HNF-4 regulated gene expression in the visceral endoderm: Tetraploid rescue of Hnf-4(-/-) embryos. *Development* 1997;124(2):279-87.
36. Mesnard D, Guzman-Ayala M, Constam DB. Nodal specifies embryonic visceral endoderm and sustains pluripotent cells in the epiblast before overt axial patterning. *Development* 2006;133(13):2497-505.
37. Rivera-Perez JA, Mager J, Magnuson T. Dynamic morphogenetic events characterize the mouse visceral endoderm. *Dev Biol* 2003;261(2):470-87.
38. Donnison M, Beaton A, Davey HW, Broadhurst R, L'Huillier P, Pfeffer PL. Loss of the extraembryonic ectoderm in Elf5 mutants leads to defects in embryonic patterning. *Development* 2005;132(10):2299-308.
39. Perea-Gomez A, Lawson KA, Rhinn M, et al. OTX2 is required for visceral endoderm movement and for the restriction of posterior signals in the epiblast of the mouse embryo. *Development* 2001;128(5):753-65.
40. Iratni R, Yan YT, Chen C, et al. Inhibition of excess nodal signaling during mouse gastrulation by the transcriptional corepressor DRAP1. *Science* 2002;298(5600):1996-9.

YAZARLARA BİLGİ

AMAÇ ve KAPSAM

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organı olup, üç ayda bir yayımlanır ve dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; tüm tıp alanlarıyla ilgili nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Gönderilen yazılar; Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi tarafından incelenir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelemek üzere danışman(lar)a gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Editör Yardımcısı ve Yayın Kurulu'nun görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Dergide yayınlanması uygun bulunan tüm yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı, varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere gönderilmediği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile "Yayın Hakkı Devir Formu"nda belirtilmesi gerekir.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Hastaların gizlilik haklarına saygı gösterilmeli, aydınlatılmış onamları mutlaka alınmalı, aydınlatılmış onam ile Etik Kurul onayı alındığı bilimsel yazının içinde belirtilmelidir.

Fotoğraflarda yüzü belli olan hastalardan yazılı izin alınmalı ve Dergi Editörlüğüne posta ya da faks yoluyla iletilmelidir.

Ege Tıp Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda www.egetipdergisi.com.tr adresine gönderilir.

Orijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Öz (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu, "Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo veya şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında *derleme* kabul edilmez.

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır.
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen *word* dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmacının amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Öz ve İngilizce *Abstract* bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve *Keywords* başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, *Index Medicus*'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra *et al.* veya *ark.* yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Yazar olarak bir kuruluş

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. *Int Care J Aust* 1996;164:282-4.

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde

kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; *iv*, *im*, *po* ve *sc* şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova 35100-İZMİR

Tel : 0 232 3903103 / 232 3903186

Faks : 0 232 3422142

E-posta : editor@egetipdergisi.com.tr

Web adresi : www.egetipdergisi.com.tr

Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı yazılmış metin (Arial, 10 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)

INFORMATION FOR AUTHORS

AIMS AND SCOPE

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies, case reports and letters to the editor.

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication. The journal does not request any charges for article processing or article submission. There is no charge for readers to download articles, case reports and reviews for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation by the authors.

All manuscripts are reviewed by the Editor, Associate Editor or a member of the Editorial Board. The Editor, Associate Editor and the member of the Editorial Board have right not to publish or send back to author(s) to be amended, edit or reject the manuscript. For further review, the Associate Editor or Editorial Board member sends the article to the referee(s). If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. This invitation does not imply that the manuscript will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 21 days, otherwise they will be considered as a new application. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor, Associate Editors and the Editorial Board members.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" which states the following: *"This work is not under active consideration for publication, has not been accepted for publication, nor has it been published, in full or in part (except in abstract form). I confirm that the study has been approved by the ethics committee."* All authors should agree to the conditions outlined in the form.

Ege Journal of Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Patient anonymity should be preserved and all studies on patients must include a statement that informed consent and approval of ethical committee were obtained. Written permission from identifiable patients appearing in photographs (as in case reports) must be obtained by the author(s) and must be surface mailed or faxed to the Editorial Office.

Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via www.egetipdergisi.com.tr.

Original Articles should not exceed 3000 words and should be arranged under the headings of Abstract (not more than 250 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by only one figure or table.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply.

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Editorial Board.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

- Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- The title page should not include the names and institutions of the authors.
- The manuscript should be presented in the following order: Title page, Abstract (English, Turkish), Keywords (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present), References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present) presented each on a separate page.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the

type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. No abstract is required for the letters to the Editor.

Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at www.nlm.nih.gov/meshhome.html.

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25): 3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

An organization as an author

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. *Int Care J Aust* 1996;164:282-4.

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title

above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova, 35100, Izmir, Turkey

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

Fax : +90 232 3422142

E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr

Website : www.egetipdergisi.com.tr

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at www.egetipdergisi.com.tr

EGE TIP DERGİSİ
YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:	
--------------------	--

Sorumlu yazarın;

Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel:	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekmesi durumunda makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör, Editör Yardımcıları ve Yayın Kurulu'nun hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	İmza	Tarih
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

**EGE JOURNAL OF MEDICINE
COPYRIGHT TRANSFER FORM**

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Tel.	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the editors or associates if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor, Associate Editors and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Signature	Date
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			