

EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE

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

Cilt / Volume: 57

Sayı / Issue:2

June / Haziran 2018

Sayfa / Pages: 65-124

Editör / Editor

Ufuk ÇAĞIRICI - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Thoracic Surgery, İzmir, Türkiye

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Kurulu / Publication Committee of Ege University Faculty of Medicine

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye

Gül AKTAN -Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Dept. of Pediatrics, İzmir, Türkiye

Okan BİLGE -Anatomi Anabilim Dalı / Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye

Oğuz GÖZEN - Fizioloji Anabilim Dalı / Dept. of Physiology, İzmir, Türkiye

Semra KARAMAN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye

Gülgün KAVUKÇU – Radyodiagnostik Anabilim Dalı / Dept. of Radiodiagnosics, İzmir, Türkiye

Altuğ YAVAŞOĞLU -Histoloji ve Embryoloji Anabilim Dalı / Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatiscians

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics,, İzmir, Türkiye

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editors and Advisory Board

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Radiodiagnosics, Izmir, Turkey

Juzar ALI - LSU Health Care Network Clinics & Interim LSU Hospital Clinics, Chief Medical Officer, New Orleans, United States

J Patrick BARBET - University of Paris Descartes AP, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, Paris, France

Ali BAŞÇI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, Izmir, Turkey

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU - University Hospitals of Geneva, Division of Cardiovascular Surgery, Geneva, Switzerland

Stephen KANTROW - Louisiana State University School of Medicine, Associate Professor of Medicine, New Orleans, Louisiana, United States

Jose A. KARAM - MD Anderson Cancer Center, Dept. of Urology, Texas, United States

Eduardo Weruaga PRIETO - Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Lab. Plasticidad Neuronal y Neuroreparación Dpto. Biología Celular y Patología, Salamanca, Spain

Metin ÖZDEMİRLİ - Medstar Georgetown University Hospital, Dept. of Pathology, Washington D.C., United States

Hasan TEKGÜL - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics, Izmir, Turkey

Tarik TIHAN - University of California San Francisco, Dept. of Pathology, California, United States

Utku YAVUZ - Bernstein Center for Computational Neuroscience, Dept. of Orthobionic / Dept. of Neurorehabilitation Engineering, Göttingen, Germany

Yazışma Adresi / Address for Correspondence : Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone : +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 / www.dergipark.gov.tr/etd


T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Turkey Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 18679


Basım / Press
Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova - İZMİR

Basım Tarihi / Date of Press
26.06.2018

Yıllık abone creti 32 TL, tek sayı bedeli 8 TL'dir.
The annual subscription fee is 32 TL, the single issue fee is 8 TL.

Abone ve tek sayı istekleri için editor@egetipdergisi.com.tr adresine mesaj gönderebilir ya da
232.3903103 / 232.3903186 numaralı telefonu arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to editor@egetipdergisi.com.tr or
you may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak erişilebilir.

ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the manuscript on the web site.

İÇİNDEKİLER

CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

RESEARCH ARTICLES

- Çocuklarda ofis kan basıncı parametreleri ile ayaktan kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) sonuçlarının karşılaştırılması: Güncellenmiş AKBM raporuna göre olguların değerlendirilmesi**
Comparison between office blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) parameters in children: Evaluation of the cases using the updated ABPM guideline
Aslı Çelebi Tayfur Ece Onat Gökçe Bahar Büyükkaragöz
Aysun Çaltık Yılmaz Nilgün Altuntaş Ayşe Derya Buluş 65
- Fragmente QRS kompleksleri koroner anjiyografi uygulanan stabil koroner arter hastalarında daha yüksek Gensini skorunu öngörmektedir**
Fragmented QRS complexes predict higher Gensini score in stable coronary artery disease patients undergoing coronary angiography
Mehmet Eyüboğlu Bahri Akdeniz 71
- Hemşirelik öğrencileri gözüyle klinik alanda etik sorunlar**
Ethical problems in the clinical setting from the perspective of nursing students
Esra Akın Korhan Burcu Ceylan Çağatay Üstün Merve Kırşan 75
- Lokal ileri evre serviks kanserlerinde yoğunluk ayarlı radyoterapi ve volumetrik ayarlı ark tedavinin dozimetrik karşılaştırılması**
The dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy and volumetric arc therapy in locally advanced uterine cervix cancer
Berna Nalbant Fatma Sert Emin Tavlayan Nezahat Olacak Zeynep Özşaran 82
- Variant anatomy of sciatic nerve and their clinical implications**
Siyatik sinirin varyasyon anatomisi ve klinik yansımaları
Z. Aslı Aktan İkiz Okan Bilge Hülya Üçerler Servet Çelik Erengül Boduç 88
- Bone mineral density in obese children with prediabetes**
Prediyabeti olan obez çocukların kemik mineral dansitometreleri
Ala Üstyol Mehmet Emre Atabek 94
- Cosmetic aspects in minimally invasive parathyroidectomy: Is minimally invasive approach superior?**
Kozmetik yönüyle minimal invaziv paratiroidektomi: Minimal invaziv yaklaşım daha mı üstün?
Özer Makay Varlık Erol Gökhan İçöz
Şafak Öztürk Övünç Akdemir Mahir Akyıldız 100
- Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında tümör ilişkili makrofajların tümör progresyonundaki rolü**
The role of tumor-associated macrophages on tumor progression in non-small cell lung carcinoma
Merih Tepeoğlu F.Zeynep Taştepe B.Handan Özdemir 107

OLGU SUNUMLARI**CASE REPORTS**

Interventional radiology for hemorrhage due to tuberous sclerosis associated angioliipoma

Tüberoz skleroz ile ilişkili anjiyoliipoma rüptürüne bağlı kanamada girişimsel radyoloji

Fuat Kızılay Emir Akıncioğlu Elmir Aliyev Adnan Şimşir 113

Elektrik arpması sonucu meydana gelen yaralanmaların adli-tıbbi değerlendirmesi

Forensic medical evaluation of electric shock injury

Faruk Aydın Mehmet Sunay Yavuz Ufuk Akın İlknur Kahraman 116

İdiyopatik mediastinal fibrozis

Idiopathic mediastinal fibrosis

Önder Kavurmacı Tefik İlker Akam Ayşe Gül Ergönöl Kutsal Turhan 119

Anterior segment and corneal biomechanics of achondroplasia patients

Akondroplazi olgularında ön segment ve kornea biyomekaniği

Melis Palamar Huseyin Onay Tahir Atik Suzan Güven Yılmaz Ferda Ozkınay 122

Çocuklarda ofis kan basıncı parametreleri ile ayaktan kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) sonuçlarının karşılaştırılması: Güncellenmiş AKBM raporuna göre olguların değerlendirilmesi

Comparison between office blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) parameters in children: Evaluation of the cases using the updated ABPM guideline

Aslı Çelebi Tayfur¹
Nilgün Altuntaş³

Ece Onat Gökçe²
Ayşe Derya Buluş⁴

Bahar Büyükkaragöz¹

Aysun Çaltık Yılmaz¹

¹Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Birimi, Ankara, Türkiye

²Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Birimi, Ankara, Türkiye

⁴Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Günümüzde çocukluk çağına obezitenin yaygınlaşmasıyla birlikte hipertansiyon görülme sıklığı artmaktadır. Ayaktan (ambulator) kan basıncı (KB) monitörizasyonu (AKBM) hedef organ hasarı riskini ofis ölçümünden daha iyi öngörmektedir. Bu çalışmada KB yüksekliği nedeni ile izlenen olguların ofis KB parametreleri ile AKBM sonuçlarının karşılaştırılması ve Amerikan Kalp Birliği'nin 2014 yılında güncellediği çocuklarda AKBM raporuna göre olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ofis KB değerleri yüksek bulunan (>90 persentil) ve AKBM uygulanan olguların kayıtları retrospektif olarak incelendi. İkincil hipertansiyonu olan veya AKBM sırasında antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Olguların ofis KB ve AKBM sonuçları Amerikan Kalp Birliği'nin 2014'de güncellediği çocuklarda AKBM raporuna göre değerlendirildi. Olguların demografik bilgileri, vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ-standart deviasyon skoru (SDS) ve AKBM sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 31 erkek, 26 kız olgu alınmış olup, olguların yaş ortalaması 14.42±2.14 yıldır. Ofis KB ve AKBM sonuçlarına göre, olguların %63'ünde (n=36) beyaz önlük hipertansiyonu, %15.7'inde (n=9) ambulator hipertansiyon, % 12.2'sinde (n=7) ciddi ambulator hipertansiyon, %5.3'ünde (n=3) prehipertansiyon ve %3,5'inde (n=2) maskelenmiş hipertansiyon saptandı. Prehipertansiyonu olan olguların 2'sinde (n=2/3, %66.7) ve ambulator hipertansiyonu olan olguların 10'unda (n=10/18, %55) obezite mevcuttu. Yirmi dört saatlik ortalama sistolik ve diyastolik KB arasında pozitif korelasyon belirlendi. Olgularda VKİ ile 24 saatlik ortalama sistolik KB, gece sistolik KB ve 24 saatlik ortalama arter basıncı değerleri arasında da pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Ofis KB yüksek olan ve hipertansiyon için risk faktörü taşıyan çocukların izleminde AKBM uygulaması önerilir.

Anahtar Sözcükler: Ofis kan basıncı, ayaktan kan basıncı monitörizasyonu, hipertansiyon, obezite, çocuk.

Abstract

Aim: Prevalence of hypertension in youths is rising due to childhood obesity epidemic. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) has superiority over office blood pressure (BP) measurement for distinguishing patients at higher risk for target-organ damage. We aim to compare the office BP levels with ambulatory levels in patients with prediagnosis of primary hypertension and interpret the data according to the recommendations of American Heart Society on the use of ABPM in the pediatric population reported in 2014.

Yazışma Adresi: Aslı Çelebi Tayfur

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Birimi,
Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi:05.01.2017 Kabul Tarihi: 24.04.2017

Results: The study included 31 boys and 26 girls. Mean age was 14.42±2.14 years. BP was categorized based on office and ABPM results into pre- (5.3%, n=3), white-coat (63%, n=36), masked (3.2%, n=2), ambulatory (15.7%, n=9) and severe ambulatory (12.2%, n=7) hypertension. Two of 3 patients with prehypertension and 10 of 18 patients with ambulatory/severe ambulatory hypertension were obese. Positive correlation was found between 24-hour mean systolic and diastolic BP. BMI positively correlated with 24-hour mean systolic BP, night systolic BP, 24 hour mean arterial BP, respectively.

Conclusion: We suggest that children with high office BP measurements and risk for hypertension should be evaluated with ABPM.

Keywords: Office blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, hypertension, obesity, child.

Giriş

Günümüzde çocukluk çağında obezitenin yaygınlaşmasıyla birlikte, birincil hipertansiyon görülme sıklığı artmaktadır (1,2). Hipertansiyonu olan obez çocuklar, erişkinlik dönemine ulaştıklarında genellikle hipertansif olmaya devam ederler (3). Kan basıncı (KB) yüksekliğinin doğru olarak belirlenmesi ve uygun şekilde tedavisi hedef organ hasarının önlenmesi açısından çok önemlidir. Çocukluk döneminde hipertansiyonun tanımlanması ve riskli grubun belirlenmesi halen tartışmalı bir konudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve diğer birçok ülkede çocuk ve adolesanlarda KB takibi için 'Çocuklarda ve Adolesanlarda Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu 4. Raporu'nda sunulan normatif KB verileri kullanılmaktadır (4).

Çocuklarda hipertansiyon tanısını koymada 24 saatlik ayaktan KB monitörizasyonu (AKBM) ofis KB ölçümünden daha değerlidir. Amerikan Kalp Birliği 2008 yılında çocuklarda AKBM'nin uygulanması ve yorumlanması ile ilgili önerilerini yayınlamıştır (5). Bu raporun yayınlanmasından sonra AKBM'nin çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önemli derecede artmıştır. Amerikan Kalp Birliği çocuklarda AKBM ile ilgili önerilerini yeniden değerlendirmiş ve 2008'den bu yana elde edilen bilgilerin eklenmesi ile 2014 yılında yeni bir rapor yayınlamıştır (2).

Bu çalışmada ofis KB değerlerinin yüksek olması nedeni ile çocuk nefroloji polikliniğine yönlendirilen pediatrik olguların ofis KB parametreleri ile AKBM sonuçlarının karşılaştırılması ve Amerikan Kalp Birliği'nin 2014 yılında güncellediği çocuklarda AKBM raporuna göre olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne 01.09.2013-01.10.2015 tarihleri arasında birincil hipertansiyon ön tanısı ile refere edilen 5-17 yaş aralığında olguların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Sfigmomanometre ile sağ koldan ölçülen en az üç ofis KB ortalaması 'Çocuklarda Hipertansiyon Çalışma Grubu 4. Raporu' referans değerlerine göre yüksek bulunan ve AKBM uygulanan olgular çalışmaya alındı (4). Hasta ve ailelerinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı. Ofis KB ölçümlerine göre ortalama sistolik KB

ve/veya diyastolik KB değerlerinin yaş, cinsiyet ve boya göre ≥ 95 percentilin (p) üzerinde olması hipertansiyon; ≥ 90 p ve < 95 p olması veya KB $\geq 120/80$ mm Hg olması prehipertansiyon olarak tanımlandı (4). Olguların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksleri (VKİ) ve hedef organ hasarı değerlendirme sonuçları kaydedildi. VKİ'nin ≥ 95 p olması obezite, 85-94p arasında olması fazla kilolu olarak tanımlandı (6). İkincil hipertansiyonu olan hastalar ve AKBM sırasında antihipertansif ilaç kullanan hastalar çalışma dışında tutuldu. AKBM takılı olduğu gün yoğun aktivite gösteren (aşırı egzersiz, vs.), stresli durumlar yaşayan (sınava girme, vs.) ve gece uykusu düzensiz olan hastaların AKBM raporları çalışma dışında tutuldu. Hastanın dominant olmayan kolundan gündüz 20 dakikada bir, gece 30 dakikada bir ölçümün yapıldığı ve en az 40 ölçümün kayıtlı olduğu AKBM raporları analiz edildi. Hastaların AKBM bulguları Wühl ve ark. (7) çocuklarda yaşa ve cinsiyete göre oluşturduğu referans değerleri ile karşılaştırıldı. Yüzde 25'den fazla yüklenme olması anormal olarak değerlendirildi. Uyku döneminde ölçülen KB değerlerindeki düşme *dipping* (normal ≥ 10) olarak tanımlandı (2,5). AKBM sonuçları, Amerikan Kalp Birliği'nin 2014'de güncellediği rapora göre beyaz önlük hipertansiyonu, prehipertansiyon, ambulatuvar hipertansiyon, ciddi ambulatuvar hipertansiyon veya maskeli hipertansiyon olarak evrelendirildi (2). Günlük, uyku ve uyanıklık ortalama sistolik KB ve diyastolik KB değerleri ve VKİ için LMS metodu kullanılarak standart deviasyon skorları (SDS) belirlendi (8). Olguların demografik bilgileri, VKİ ve AKBM sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

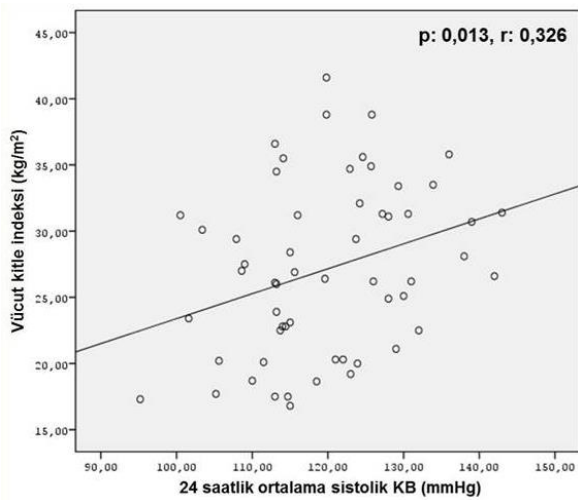
Çalışmada veriler IBM SPSS 20 programı kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman's rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum değerler, nitelik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri tanımlayıcı istatistik olarak verildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

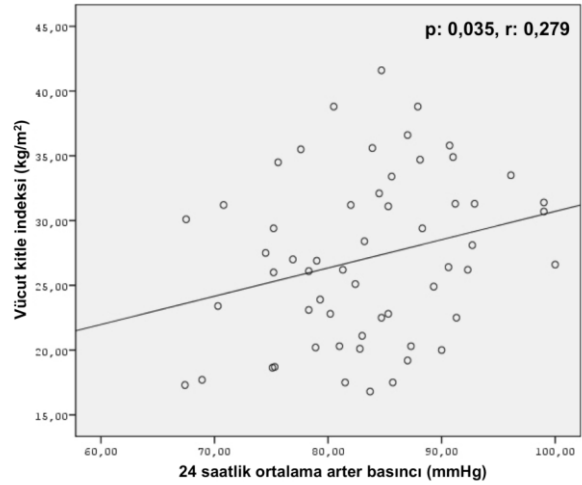
Yaş ortalaması 14.42±2.14 (minimum-maksimum: 9.2-17.8 yıl) olan 31 erkek ve 26 kız olgunun verileri

retrospektif olarak değerlendirildi. VKİ'lerine göre değerlendirildiğinde olguların %26.3'ü (n=15) normal kilolu, %28'i (n=16) fazla kilolu ve %45.6'sı (n=26) obezdi. Ofis KB değerlerine göre olguların %43,8'inde (n=25) prehipertansiyon, %47.4'ünde (n=27) evre I hipertansiyon ve %8.8'inde (n=5) evre II hipertansiyon mevcuttu. AKBM sonuçlarına göre olguların %63'ünde (n=36) beyaz önlük hipertansiyonu, %15.7'inde (n=9) ambulatuvar hipertansiyon, %12.2'sinde (n=7) ciddi ambulatuvar hipertansiyon, %5.3'ünde (n=3) prehipertansiyon ve %3.5'ünde (n=2) maskelenmiş hipertansiyon saptandı. AKBM sonuçlarına göre prehipertansiyonu olan olguların 2'sinde ve ambulatuvar hipertansiyonu ve ciddi ambulatuvar hipertansiyonu olan olguların %62'sinde (n=10/16) obezite mevcuttu.

Yirmi dört saatlik ortalama sistolik KB tüm çalışma grubunda 119.6±10.63 (minimum-maksimum: 95.2-143) iken, obez ve kilolu hastalarda 121.3±10.67 (minimum-maksimum: 100,5-143) ve normal kiloda olan hastalarda 115.35±9.55 (minimum-maksimum: 95.2-132) olarak bulundu. 24 saatlik ortalama diyastolik KB tüm çalışma grubunda 65.41±7.35 (minimum-maksimum: 49.5-79) iken, obez ve fazla kilolu hastalarda 65.83±7.4 (minimum-maksimum: 49.5-79), normal kilolu hastalarda 64.25±7.34 (minimum-maksimum: 50.8-73) olarak bulundu (Tablo 1-3). Obez ve fazla kilolu hasta grubu ile normal kilolu hasta grubu arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Yirmi dört saatlik ortalama sistolik ve diyastolik KB (p=0.01, r=0.665) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Olgularda VKİ ile 24 saatlik ortalama sistolik KB (p=0.013, r=0.326), gece sistolik KB (p=0.02, r=0.308) ve 24 saatlik ortalama arter basıncı değerleri (p=0.035, r=0.279), arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil-1,2).



Şekil-1. Olguların vücut kitle indeksi ve 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değerleri arasındaki korelasyon.



Şekil-2. Olguların vücut kitle indeksi ve 24 saatlik ortalama arter basıncı değerleri arasındaki korelasyon.

Uykuda sistolik ve diyastolik KB düşüşü ortalaması sırasıyla %9.8±6.5 ve 15.49±8.35 olarak bulundu. Bununla beraber 19 olguda uykuda sistolik KB düşüşü olmadığı (*non-dipping*), 12 olguda diyastolik *non-dipping* olduğu, 4 olguda uykuda ters sistolik KB düşüşü olduğu (*inverted dipping*) ve 1 olguda diyastolik *inverted dipping* varlığı saptandı. Sekiz olguda sistolik ve diyastolik *non-dipping*, 1 olguda ise sistolik ve diyastolik *inverted dipping* mevcuttu. *Non-dipping* ve *inverted dipping* olan olguların (n=25), %56'sı (n=14) obez veya fazla kiloluydu. Sistolik ve/veya diyastolik *inverted dipping* olan 4 hastanın 3'ünün obez olduğu gözlemlendi.

Hastaların 9'unda hiperlipidemi, 2'sinde hiperürisemi, 2'sinde evre 1 hipertansif retinopati ve 1'inde hipertrofik kardiyomyopati saptandı. Obez ve fazla kilolu hastaların 3'ünde insülin direnci ve 8'inde evre 1 hepatosteatoz mevcuttu. Hastaların tümünde böbrek fonksiyon testleri, renal ultrasonografi ve doppler ultrasonografi bulguları normaldi. Obez ve fazla kilolu hastalar ile normal kilolu hastalar arasında açlık kan şekeri, serum üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri, troid stimulan hormon, serbest T4 ve insülin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların çoğunda 24 saatlik idrarda protein atılımı çalışılmamakla birlikte, tam idrar tetkiklerinde proteinüri saptanmadı. Aile öyküsü sorgulandığında 15 olgunun (%26) aile bireylerinde 50 yaşın altında başlayan hipertansiyon öyküsü, 2 olgunun aile bireylerinde migren öyküsü ve 5 olgunun aile bireylerinde böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu. Ambulatuvar hipertansiyonu olan hastaların sadece 2'sinin birinci derece akrabalarında erken yaşta başlayan KB yüksekliği mevcuttu. Hastaların tümünde böbrek fonksiyon testleri, renal ultrasonografi ve doppler ultrasonografi bulguları normaldi.

Polikliniğimize KB yüksekliği nedeni ile refere edilen hastaların tümüne sağlıklı yaşam tarzı sağlamaya yönelik öneriler verildi. Fazla kilolu veya obez olan hastalar çocuk endokrinolojisi polikliniğine ve diyetisyene yönlendirildi.

Kardiyak sorunu olmayan hastalardan haftada 5 gün, günde 30 dk yürüyüş yapmaları istendi. Hastaların 15'ine farmakolojik tedavi (7'sine kalsiyum kanal blokörü, 8'ine anjiyotensin reseptör blokörü) başlandı.

Tablo-1. Tüm Olguların Klinik ve Laboratuvar Bulguları ve Ambulatuvar KB Monitörizasyonu Sonuçları.

| | Ortalama±Standart sapma (minimum-maksimum) |
|--|---|
| Yaş (yıl) | 14.42±2.14 (9.2-17.8) |
| Vücut ağırlığı (kg) | 74.25±22.87 (35-126) |
| Boy (cm) | 164.08±10.59 (135-186) |
| VKİ (kg/m ²) | 27.09±6.4 (16.8-41.6) |
| Açlık kan şekeri | 88.89±8.51 (70-109) |
| Üre | 21.89±4.27 (13-35) |
| Kreatinin | 0.79±0.13 (0.55-1.12) |
| Ürik asit | 5.11±1.54 (2.29-7.9) |
| Total kolesterol | 159.18±40.05 (100-281) |
| Trigliserid | 111.63±54.89 (73-305) |
| TSH | 2.26±0.91 (0.82-4.3) |
| Serbest T4 | 1.03±0.23 (0.71-2.13) |
| 24 saatlik ortalama sistolik KB (mmHg) | 119.6±10.63 (95.2-143) |
| Uyanıklıkta ortalama sistolik KB | 122.4±11.73 (92.6-150) |
| Uykuda ortalama sistolik KB | 111.25±11.53 (141.2-88) |
| 24 saatlik ortalama diyastolik KB | 65.41±7.35 (49.5-79) |
| Uyanıklıkta ortalama diyastolik KB | 68.57±7.63 (51.1-83) |
| Uykuda ortalama diyastolik KB | 58.41±0.01 (75-44.1) |

VKİ: vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı

Tablo-2. Fazla Kilolu Ve Obez Olguların Klinik ve Laboratuvar Bulguları ve Ambulatuvar KB Monitörizasyonu Sonuçları.

| | Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) |
|--|---|
| Yaş (yıl) | 14.59±2.3 (9.2-17.8) |
| Vücut ağırlığı (kg) | 83.05±19.81 (35-126) |
| Boy (cm) | 165.71±10.94 (135-186) |
| VKİ (kg/m ²) | 30.01±5.05 (19.2-41.6) |
| Açlık kan şekeri | 87.92±8.5 (70-109) |
| Üre | 21.86±4.15 (13-29) |
| Kreatinin | 0.8±0.12 (0.58-1.12) |
| Ürik asit | 5.43±1.6 (2.65-1.6) |
| Total kolesterol | 161.93±42.17 (100-281) |
| Trigliserid | 114.74±57.9 (73-305) |
| TSH | 2.18±0.78 (0.62-4) |
| Serbest T4 | 1.03±0.23 (0.75-2.13) |
| İnsülin | 21.67±7.58 (10.6-43.7) |
| 24 saatlik ortalama sistolik KB (mmHg) | 121.23±10.67 (100.5-143) |
| Uyanıklıkta ortalama sistolik KB | 123.93±12.08 (92.6-150) |
| Uykuda ortalama sistolik KB | 112.43±12.02 (92.8-141.2) |
| 24 saatlik ortalama diyastolik KB | 65.83±7.4 (49.5-79) |
| Uyanıklıkta ortalama diyastolik KB | 69.01±7.53 (51.1-83) |
| Uykuda ortalama diyastolik KB | 58.65±8.57 (44.1±75) |

VKİ: vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı.

Tablo-3. Normal Kilolu Olguların Klinik ve Laboratuvar Bulguları ve Ambulatuvar KB Monitörizasyonu Sonuçları.

| | Ortalama± Standart sapma (minimum-maksimum) |
|--|--|
| Yaş (yıl) | 13.9±1.59 (11.5-16.28) |
| Vücut ağırlığı (kg) | 49.6±7.63 (37-64) |
| Boy (cm) | 159.5±8.22 (146-174) |
| VKİ (kg/m ²) | 19.4±1.84 (16.8-22.5) |
| Açlık kan şekeri | 91.71±8.19 (74-101) |
| Üre | 22±4.85 (18-35) |
| Kreatinin | 0.76±0.15 (0.55-0.98) |
| Ürik asit | 4.3±1.06 (2.29-5.5) |
| Total kolesterol | 141± 11.64 (125-155) |
| Trigliserid | 92.4±25.74 (76138) |
| TSH | 2.65±1.37 (0.82-4.3) |
| Serbest T4 | 1.03±0.23 (0.71-1.44) |
| 24 saatlik ortalama sistolik KB (mmHg) | 115.35±9.55 (95.2-123.9) |
| Uyanıklıkta ortalama sistolik KB | 118.14±9.83 (99.1-132.4) |
| Uykuda ortalama sistolik KB | 107.9±9.62 (88-130.9) |
| 24 saatlik ortalama diyastolik KB | 64.25±7.34 (50.8-73) |
| Uyanıklıkta ortalama diyastolik KB | 67.31±8 (51.1-76.9) |
| Uykuda ortalama diyastolik KB | 57.74±7.41 (44.3-69) |

VKİ: vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı.

Tartışma

Obez çocuklarda ortalama sistolik ve diyastolik KB düzeyleri normal kilolu olan çocuklara göre daha yüksektir. Fazla kilolu veya obez olan çocuklarda yüksek KB normal kiloda olan çocuklara göre 3 kat daha fazla gözlenmektedir (1,9). Obezite ilişkili hipertansiyon patogeneğinde hiperinsulinemi, hiperleptinemi, renal yapısal hasar, sempatik sistem aktivitesinde artış, immün aktivasyon, oksidatif stres, endotel işlev bozukluğu, adrenal korteksin uyarılması, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, artmış aldosteron düzeyi ve artmış sodyum alımı gibi faktörler rol oynamaktadır (1,9,10). ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nin (NHANES) son bildirdiği raporda 2-19 yaş arasında olan çocukların %17'sinin VKİ değerlerinin ≥95p üzerinde, %32'sinin ≥85p üzerinde olduğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızda hastaların ofis KB ve AKBM sonuçları birlikte değerlendirildiğinde (uyku, uyanıklık ve 24 saatlik verilerine göre), çoğunluğunu obez ve fazla kilolu hastaların oluşturduğu (19/21) 21 hastada (%36.8, 21/57) prehipertansiyon veya hipertansiyon saptanmıştır. Obez veya fazla kilolu olgu grubunda bu oran %45.2 (19/42), normal kilolu olgu grubunda %13 (2/15) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda prehipertansiyon ve hipertansiyon oranının diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunması, çalışmanın ofis KB yüksek bulunması nedeni ile refere edilen seçilmiş hasta grubunda yapılmasına ve çalışma grubunda fazla sayıda obez ve fazla kilolu hasta (%73.6, 42/57) bulunmasına bağlanmıştır.

Çocuklarda hipertansiyon tanısını koymada 24 saatlik AKBM ofis KB ölçümünden daha değerlidir (2,5,7,12). AKBM gün içinde KB değişikliklerini ve KB şiddetini göstermekte ve gece ölçümünü sağlamaktadır. Çocuklarda KB yüksekliği tanısı kesinleştirilememişse, ABPM beyaz önlük hipertansiyonunun ayırıcı tanısının yapılmasını, maskelenmiş hipertansiyonun tanınmasını, yüksek riskli hastalarda KB özelliklerinin değerlendirilmesini ve ilaç tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesini sağlamaktadır (2,5,7,12,13). AKBM'nin üstünlüğü çalışmamızda da ortaya konulmuş, 36 hastada (%63) beyaz önlük hipertansiyonu, 16 hastada ambulatuvar hipertansiyon, 3 hastada prehipertansiyon ve 2 hastada maskeli hipertansiyon saptanmıştır.

Çalışmamızda obezite ve fazla kilolu olan hastalarda hipertansiyon görülme oranı diğer çalışmalarda sonuçlara benzer şekilde, normal kilolu hastalara göre 3 kat fazla bulunmuştur (1,2,5). Hem 24 saatlik ortalama sistolik KB ve diyastolik KB arasında, hem de VKİ ile 24 saatlik ortalama sistolik KB, gece sistolik KB ve 24 saatlik ortalama arter basıncı değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle obezite/fazla kilolu olma ve/veya aile öyküsü gibi risk faktörü taşıyan hastalara ABPM uygulanması hipertansiyon tanısının konulması açısından uygun bir yaklaşımdır.

Elli beş yaşından genç insanlarda artmış ölüm oranı, prematüre kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, damar sertliği olması, çocukluk ve adölesan çağında artmış KB ile ilişkilidir. AKBM hedef organ hasarı riskini ofis ölçümünden daha iyi öngörmektedir. Hedef organ hasarı hipertansiyonlu çocukların tanı anında %40'ında saptanmaktadır (2,5,7,12,13). Çalışmamızda hipertansiyona ikincil hedef organ hasarı bulguları az sayıda hastada bulunmuştur (3/21, %14). Bu durum, karotid intima media kalınlığının değerlendirilmesi gibi erken doku hasarını tespit edebilecek tetkiklerin hastalara rutin uygulanmaması ve/veya hastaların hipertansiyon tanılarının doku hasarı bulguları ortaya çıkmadan erken dönemde konulmasına bağlı olabilir. Çocuklarda ofis KB değerleri çevresel faktörlere göre değişebilmektedir. Geçici ve stres ile uyarılmış KB yüksekliğinin

hipertansiyonun klinik olarak yanlış sınıflandırılmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Beyaz önlük hipertansiyonu, ofis ortamında KB değerlerinin ≥ 95 p olmasına rağmen ofis dışı ölçümlerde normal bulunmasıdır. Yüksek kan basıncı nedeni ile refere edilen çocuk ve adölesanlarda %30-40 oranında beyaz önlük hipertansiyonu saptanmaktadır (2,5,7,12,13). Çalışmamızda beyaz önlük hipertansiyon sıklığı diğer çalışmalarla benzer oranda bulunmuştur. Bu çocuklarda ileri yaşlarda hedef organ hasarı gelişebilmektedir. Bu nedenle bu çocuklarında en az yılda 1 kez kontrole çağrılması gerekmektedir.

Uykuda KB düşüşü yeterli düzeyde olmaması (*non-dipping* ve *inverted dipping*) durumunun yetişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve diyabet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14,15). Çocuklarda veriler yetersizdir. Obez (n=247) ve normal kilolu çocukların (n=161) AKBM sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada obez çocuklarda nokturnal hipertansiyon ve anormal diurnal patern istatistiksel olarak önemli derecede daha fazla gözlenmiştir (16). Çalışmamızda *non-dipping* ve *inverted dipping* olan olguların %56'sının (14/25) obez veya fazla kilolu olduğu gözlenmiştir. Bu hastalara yaşam tarzı değişikliği önerileri ve/veya uygun ilaç tedavisi verilmiş olup, son organ hasarı bulguları açısından polikliniğimizde izlemleri devam etmektedir.

Sonuç

Bu çalışmada çocukluk çağında ve adölesanlarda hipertansiyon teşhisinde ofis KB ve AKBM uygulamasının etkisi ve önemi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sadece çocuk nefroloji polikliniğine hipertansiyon ön tanısı ile yönlendirilmiş seçili hasta grubunda yapılması ve retrospektif olması çalışmanın yorumunda kısıtlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkmakla birlikte, elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ile uyumludur. Çocuk ve adölesanlarda VKİ artışı KB yüksekliği ile pozitif ilişkilidir. Ofis KB yüksek olan ve hipertansiyon için risk faktörü taşıyan çocukların izleminde AKBM uygulaması önerilir.

Kaynaklar

1. Flynn JT. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatr Nephrol* 2013;28(7):1059-66.
2. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young*. *Hypertension* 2014;63(5):1116-35.
3. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117(25):3171-80.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th report):555-76.
5. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: Recommendations for standard assessment: A scientific statement from the American Heart Association *Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in*

- Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;52(3):433-51.
6. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. *National Center for Health Statistics. Vital Health Stat* 2002;(246):1-190
 7. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: Normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002;20(10):1995-2007.
 8. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11(10):1305-19.
 9. Becton LJ, Shatat IF, Flynn JT. Hypertension and obesity: Epidemiology, mechanisms and clinical approach. *Indian J Pediatr* 2012;79(8):1056-61.
 10. Saner C, Simonetti GD, Wühl E, Mullis PE, Janner M. Increased ambulatory arterial stiffness index in obese children. *Atherosclerosis* 2015;238(2):185-9.
 11. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010. *JAMA* 2012;307(5):483-90.
 12. Davis ML, Ferguson MA, Zachariah JP. Clinical Predictors and Impact of Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Pediatric Hypertension Referral. *J Am Soc Hypertens* 2014;8(9):660-7.
 13. Halbach SM, Hamman R, Yonekawa K, Hanevold C. Utility of ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of elevated clinic blood pressures in children. *J Am Soc Hypertens* 2016;10(5):406-12.
 14. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004;22(2):273-80.
 15. Sturrock N, George E, Pound N, Stevenson J, Peck G, Sowter H. Nondipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2000;17(5):360-4.
 16. Macumber IR, Weiss NS, Halbach SM, Hanevold CD, Flynn JT. The association of pediatric obesity with nocturnal non-dipping on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2016;29(5):647-52.

Fragmente QRS kompleksleri koroner anjiyografi uygulanan stabil koroner arter hastalarında daha yüksek Gensini skorunu öngörmektedir

Fragmented QRS complexes predict higher Gensini score in stable coronary artery disease patients undergoing coronary angiography

Mehmet Eyüboğlu¹ Bahri Akdeniz²

¹İlke Tıp Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Stabil koroner arter hastalığında (KAH) elektrokardiyografide (EKG) fragmente QRS (fQRS) varlığı ile anjiyografik olarak KAH yaygınlığı arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli veri yoktur. Çalışmamızın amacı, stabil KAH nedeniyle elektif koroner anjiyografi uygulanan hastalarda Gensini skoru ile belirlenen KAH yaygınlığı ve toplam aterosklerotik yük ile EKG'de fQRS varlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Stabil KAH nedeniyle anjiyografi uygulanan 132 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar EKG'de fQRS varlığı yada yokluğuna göre iki gruba ayrıldı. Her iki grup anjiyografik verilerden hesaplanan Gensini skoru açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Otuz sekiz hastanın EKG'sinde fQRS varken 94 hastanın EKG'sinde fQRS mevcut değildi. Her iki grup demografik özellikler ve risk faktörleri açısından oldukça benzerdi. EKG'de fQRS olan hastalar olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek Gensini skoruna sahip olarak saptandı (39.8±24.6 vs. 21.2±15.3, p<0.001).

Sonuç: EKG'de fQRS varlığı Gensini skoru ile belirlenen KAH yaygınlığının ve toplam aterosklerotik yükün önemli bir belirteçidir. Basit ve kolay saptanabilir bir bulgu olan fQRS, elektif anjiyografi uygulanacak stabil KAH hastalarında KAH yaygınlığını öngörmeye kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Koroner arter hastalığı, fragmente QRS, Gensini skoru.

Abstract

Aim: There are no enough data regarding the association of fragmented QRS (fQRS) on electrocardiography (ECG) with angiographically detected coronary artery disease (CAD) severity in patients with stable CAD. We aimed to investigate the relationship of fQRS with CAD severity and total atherosclerotic burden that is defined by Gensini score in stable CAD patients undergoing elective coronary angiography.

Materials and Methods: 132 stable CAD patients who underwent elective coronary angiography were included into the study. Patients were divided into two groups regarding presence or absence of fQRS on ECG. The groups were compared regarding angiographically detected Gensini score.

Results: 38 patients had fQRS on ECG and 94 patients did not have fQRS on ECG. The groups were similar regarding demographic characteristics. Patients with fQRS on ECG had statistically significantly higher Gensini score compared to patients without fQRS. (39.8±24.6 vs. 21.2±15.3, p< 0.001).

Conclusion: Presence of fQRS on ECG is a predictor of CAD severity and total atherosclerotic burden detected by Gensini score. As a simple and easily accessible parameter, fQRS may be useful to predict CAD severity in stable CAD patients undergoing elective coronary angiography.

Keywords: Coronary artery disease, fragmented QRS, Gensini score.

Giriş

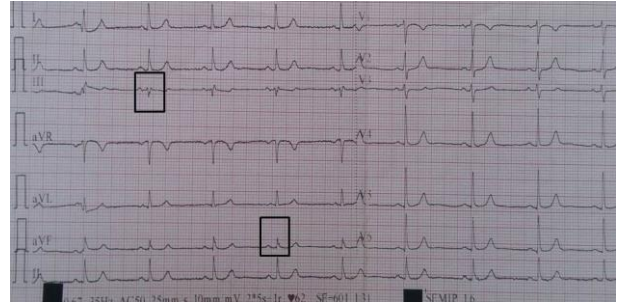
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın en önemli parçası olan koroner arter hastalığı (KAH) dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hasta grubunun büyük çoğunluğunu oluşturan stabil KAH, koroner arterlerdeki kritik düzeyde darlıkların neden olduğu, miyokardiyal arz/talep dengesinde bozulma sonucu oluşan, genellikle geri dönüşümlü, egzersiz ve emosyonel stres gibi faktörlerle tetiklenen angina pectorisin bulunduğu geniş bir hasta grubunu kapsar. Stabil KAH hastalarında toplam aterosklerotik yük ve KAH yaygınlığı önemli prognostik göstergelerdir (1). Elektrokardiyografi'de (EKG) fragmente QRS (fQRS) varlığı miyokardiyal fibrozis ve skarın önemli bir göstergesi olup, KAH, kalp yetmezliği, aritmojenik sendromlar da dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognozun bir belirticidir (2,3). EKG'de fQRS varlığının epikardiyal koroner arterlerde kritik düzeyde darlık bulunan stabil KAH hastalarında SYNTAX skoru ile tanımlanmış daha yaygın KAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Ancak, bu çalışmalar genelde sadece koroner arterlerinde kritik düzeyde darlığı olan hastaları SYNTAX skoru ile incelemiş olup toplam aterosklerotik yük değerlendirilmemiştir. Gensini skoru, koroner arterlerdeki kritik düzeyde olsun yada olmasın bütün lezyonların değerlendirildiği, KAH yaygınlığını ve toplam aterosklerotik yükü detaylıca değerlendirebilen ve prognostik değeri olan bir skorlama sistemidir (5,6). Çalışmamızın amacı, stabil KAH nedeniyle elektif koroner anjiyografi uygulanan hastalarda Gensini skoru ile belirlenen KAH yaygınlığı ve toplam aterosklerotik yük ile EKG'de fQRS varlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Stabil KAH nedeniyle başvuran, pozitif efor testi ve/veya miyokard perfüzyon sintigrafisi varlığında elektif koroner anjiyografi uygulanan ardışık 182 hasta çalışmamız için tarandı. Orta-ciddi kalp kapak hastalığı olanlar (n=2), sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar (n=3), kalp yetmezliği/ejeksiyon fraksiyonu <%50 olan hastalar (n=4) ve anjiyografi sonucunda koroner arter hastalığı saptanmayan normal koroner anjiyografisi olan hastalar (n=41) çalışmadan dışlandı. Geriye kalan 132 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri başvuru sırasında kayıt altına alındı. Diabetes mellitus, en az iki açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dL olması ve/veya herhangi bir zamanda ölçülen kan şekerinin ≥ 200 mg/dL olması ve/veya antidiyabetik ilaç kullanıyor olmak olarak tanımlandı. Hipertansiyon, kan basıncının $>140/90$ mmHg olması ve/veya antihipertansif tedavi almak olarak tanımlandı. Anjiyografi öncesi her hastaya sol ventrikül fonksiyonları ve kardiyak anatomi hakkında detaylı bilgi edinmesi amacıyla ekokardiyografi uygulandı. Sol ventrikül hipertrofisi EKG de *Sokolow-*

lyon ve/veya *Cornell* kriterleri kullanılarak ve/veya ekokardiyografi ile hesaplanan sol ventrikül kütlelerinin erkeklerde >115 g/m², kadınlarda >95 g/m² olması olarak kabul edildi (7).

Her hasta için işlemden önce 12 derivasyon istirahat EKG kaydı alındı. EKG'de fQRS varlığı, tipik dal bloğu yokluğunda ve QRS süresinin normal olduğu, bir koroner arter kanlanma alanına uyan ve en az ardışık iki derivasyonda RSR paterni ve/veya R ve S dalgalarında çentiklenme varlığı olarak tanımlandı (8) (Şekil-1).



Şekil-1. Çalışma hastalarımızdaki elektrokardiyografide fragmente QRS örneği.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar için Gensini skoru hesaplandı (5,6). Anjiyografide saptanan koroner arterdeki stenoz derecesine göre, her lezyon için; %1-25 arası darlık için 1 puan, %26-50 arası darlık için 2 puan, %51-75 arası darlık için 4 puan, %76-90 arası darlık için 8 puan, %91-99 arası darlık için 16 puan ve total oklüzyon için 32 puan verildi. Hesaplanan değerler, belirlenmiş katsayılar olan; sol ana koroner arter için 5 ile, proksimal sol ön inen arter (LAD) için 2.5 ile, mid LAD için 1.5 ile, distal LAD için 1 ile, proksimal sirkümfleks arter (CX) için 2.5 ile, mid-distal CX ve sağ koroner arter için 1 ile çarpıldı. Gensini skoru her üç koroner arterdeki skorların toplamı olarak hesaplandı. Bütün EKG ve anjiyografik veriler çalışmaya kör iki kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Çalışma için lokal etik kuruldan gerekli izin alındı.

İstatistiksel analiz

Bütün veriler SPSS *version* 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) kullanılarak analiz edildi. Devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada varyans analizi, *Kruskal-Wallis* veya *Chi-square* testi kullanıldı. Gruplar arası devamlı değişkenleri karşılaştırmak için *Student t* veya *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplamda elektif koroner anjiyografi uygulanan 132 stabil KAH hastası dahil edildi. Hastalar EKG özelliklerine göre sınıflandırıldığında, 38 hastada EKG'de fQRS varken 94 hastanın EKG'sinde fQRS mevcut değildi. fQRS olan ve olmayan hasta grupları

hasta özellikleri açısından oldukça benzerdi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve laboratuvar parametreleri açısından herhangi bir fark saptanmadı. Ayrıca, hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara içimi gibi önemli KAH risk faktörleri açısından da gruplar arasında herhangi bir fark izlenmedi. Bütün hastalar sinüs ritminde olup antiagregan, renin-anjiyotensin aldosteron sistemi blokerleri ve statin kullanımı açısından gruplar arasında fark mevcut değildi. EKG'de fQRS olan ve olmayan hasta gruplarının karşılaştırmalı özellikleri Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1. Elektrokardiyografide Fragmente QRS Olan ve Olmayan Hastaların Özellikleri.

| Değişkenler | Fragmente QRS (+) (n=38) | Fragmente QRS (-) (n=94) | p değeri |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Yaş | 54±5.2 | 55±4.9 | 0.617 |
| Cinsiyet (E/K, %) | 55/45 | 53/47 | 0.507 |
| Diabetes mellitus, n, (%) | 8(%21.05) | 18(%19.14) | 0.446 |
| Hipertansiyon, n, (%) | 9(%23.68) | 20(%21.27) | 0.610 |
| Sigara içen, n, (%) | 5(%13.15) | 11(%11.70) | 0.236 |
| Önceki KAH, n, (%) | 8(%21.05) | 19(%20.21) | 0.508 |
| LDL, mg/dL | 101±21.7 | 102±22.4 | 0.747 |
| Trigliserid, mg/dL | 128±26.7 | 126±26.3 | 0.384 |
| HDL, mg/dL | 36±4.7 | 37±5.2 | 0.221 |
| Hemoglobin, mg/dL | 13±1.1 | 13±1.3 | 0.672 |
| WBC, 10 ³ /mm ³ | 8.1±1.3 | 7.9±1.1 | 0.667 |
| Kreatinin, mg/dL | 0.8±0.1 | 0.8±0.1 | 0.154 |
| Tek damar KAH | 22(%57.89) | 52(%55.31) | 0.513 |
| Çok damar KAH | 16(%42.10) | 42(%44.68) | 0.370 |
| Gensini skoru | 39.8±24.6 | 21.2±15.3 | <0.001 |

KAH: Koroner arter hastalığı, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, WBC: White blood cell counts.

Hasta grupları toplam aterosklerotik yük ve KAH yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde, Gensini skoru açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. EKG'sinde fQRS olan hastalarda Gensini skoru fQRS olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (39.8±24.6 vs. 21.2±15.3, p<0.001) ve fQRS daha yüksek Gensini skorunun bağımsız bir öngördürücüsü olarak tespit edildi (sensitivite: %69.8, spesifite: %76.6).

Tartışma

Çalışmamızın ana bulgusu EKG'de fQRS varlığının elektif koroner anjiyografi uygulanan stabil KAH hastalarında daha yaygın KAH bulgusu olan daha yüksek Gensini skorunun bağımsız bir göstergesi olmasıdır. Miyokard iskemisinin en önemli nedenlerinden biri stabil KAH olup çok geniş bir hasta popülasyonunu kapsamaktadır. Stabil KAH hastalarının değerlendirilmesinde ve risk belirlenmesinde başta efor testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi olmak üzere invaziv olmayan testler kullanılsa da hastalığın tanısında altın

standart test koroner anjiyografidir (1). Koroner anjiyografi sonuçları genel olarak tıkaçıcı KAH varlığı üzerine yoğunlaşmakta ve tıkaçıcı olmayan KAH hastalarında risk değerlendirmesi konusu halen tartışmalıdır. Koroner anjiyografi uygulanan hastaların sadece küçük bir bölümünde tıkaçıcı KAH saptandığı ve anjiyografi uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda tıkaçıcı olmayan KAH saptandığı düşünüldüğünde (9,10), hastaların değerlendirilmesinde sadece tıkaçıcı lezyonların değerlendirilmesi doğru bir yaklaşım gibi gözükmemektedir. Gensini skoru bu yönüyle koroner damar sistemi içindeki bütün aterosklerotik lezyonları değerlendiren, tıkaçıcı olmasından bağımsız olarak bütün aterosklerotik yükü ölçmeyi sağlayan önemli bir prognostik skorlama yöntemidir (5). Akut koroner sendromlu hastalarda fQRS varlığının daha yüksek Gensini skorunun bir belirtici olduğu gösterilmiş olup (11), stabil KAH hastalarında bu yönde net veriler mevcut değildir. Çalışmamızda bu durum elektif koroner anjiyografi uygulanan stabil KAH hastalarında test edilmiştir ve fQRS varlığının daha yüksek Gensini skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Homojen olmayan iletimin sebebi olan ve miyokardiyal fibrosis ve skarın önemli bir belirtici olan fQRS, KAH başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir prognostik göstergedir (2,3). İlave olarak, stabil KAH hastalarında fQRS varlığının elektif koroner anjiyografi uygulanan hastalarda tıkaçıcı KAH ile ifade edilen daha yaygın KAH varlığının da bir bulgusu olduğu gösterilmiştir (4). Çalışmamızda bu verilere ek olarak Gensini skoru ile tıkaçıcı olsun ya da olmasın toplam aterosklerotik yük hesaplanmış ve EKG'de fQRS varlığının tıkaçıcı KAH'tan bağımsız olarak KAH yaygınlığının bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Böylece koroner anjiyografi öncesi değerlendirmede EKG'de fQRS varlığının daha yaygın KAH varlığını işaret eden bir bulgu olarak değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. Birincisi, hasta sayısının az olmasıdır. İkincisi, anjiyografi sırasında hemodinamik değerlendirme ve mikrovasküler dolaşım değerlendirilmediğinden, bu faktörlerin etkisi bilinmemektedir. Üçüncüsü ise hastaların büyük çoğunluğunda EKG'de fQRS lokalizasyonu inferior derivasyonlarda olduğu için, EKG lokalizasyonu açısından bir karşılaştırmanın yapılamamış olmasıdır.

Sonuç

Çalışmamızda stabil KAH hastalarında EKG'de fQRS varlığının tıkaçıcı olmasından bağımsız olarak daha yaygın KAH ile ilişkili olduğu, daha yüksek Gensini skorunun bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. fQRS ek bir maliyet gerektirmeden EKG'de kolaylıkla tespit edilebilen bir parametredir. Stabil KAH hastalarında EKG'de fQRS varlığı daha yaygın KAH bulgusu olarak hastaların risk sınıflandırılmasında kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
2. Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007;4(11):1385-92.
3. Pietrasik G, Zareba W. QRS fragmentation: Diagnostic and prognostic significance. *Cardiol J* 2012;19(2):114-21.
4. Eyuboglu M, Ekinci MA, Karakoyun S, Kucuk U, Senarslan O, Akdeniz B. Fragmented QRS for risk stratification in patients undergoing first diagnostic coronary angiography. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(4):299-304.
5. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51(3):606.
6. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, et al. Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J* 2012;164(4):547-52.e1
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
8. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113(21):2495-501.
9. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362(10):886-95.
10. Costa Filho FF, Chaves AJ, Ligabó LT, et al. Efficacy of patient selection for diagnostic coronary angiography in suspected coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2015;105(5):466-71.
11. Bekler A, Barutçu A, Tenekecioglu E, et al. The relationship between fragmented QRS complexes and SYNTAX and Gensini scores in patients with acute coronary syndrome. *Kardiol Pol* 2015;73(4):246-54.

Hemşirelik öğrencileri gözüyle klinik alanda etik sorunlar**Ethical problems in the clinical setting from the perspective of nursing students**Esra Akin Korhan¹Burcu Ceylan¹Çağatay Üstün²Merve Kırşan¹¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye**Öz**

Amaç: Bu çalışmada, hemşirelik öğrencilerinin klinik öğretimde yaşadıkları ya da şahit oldukları etik sorunları ve bu sorunlar karşısında öğrencinin tutumunu belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Türkiye'nin batısında yer alan bir üniversitenin hemşirelik bölümünde yürütülmüştür. Tanımlayıcı türde yapılan çalışmanın evrenini 2015-2016 Eğitim-Öğretim döneminde hemşirelik bölümünde eğitim gören ve "Hemşirelik Felsefesi ve Etik" dersi alan üçüncü sınıf öğrencileri (n=204) oluşturmuştur. Araştırmada örneklem seçimine gidilmeyip, tüm öğrencilere ulaşılmaması planlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılım oranı %75.9 olup çalışmaya katılan öğrencilerin ifadelerine göre belirlenen etik sorunların %41'i etik çıkmaz, %28'i etik ikilem ve %31'i etik belirsizlik olarak saptanmıştır. Etik sorunların kaynağı %46.5 oranla en fazla hemşireler olarak belirlenmiştir. Etik sorunla karşılaştıklarında etik sorunu nasıl yöneteceklerine dair çözüm önerisi sunan öğrenciler (%83) sorunu etik ilke ve değerler çerçevesinde yapacaklarını bildirmiş, bunu tanımlamak için "sorunu üst yönetime bildirim", "hukuki süreci başlatırım" ya da "etik kurula bildirimde bulunurum" şeklinde ifadelerde bulunmuşlardır.

Sonuç: Çalışma bulgularımız literatürle uyumlu olarak hemşirelik öğrencilerinin klinik öğretimde çeşitli etik sorunlar yaşadıklarını, bunların farkına varıp etik duyarlılık gösterebildiklerini ancak öğrenciler etik karar verme sürecinde aktif rol alamadıklarını göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Hemşirelikte klinik öğretim, hemşirelik öğrencileri, etik sorun.

Abstract

Aim: The purpose of this study is to determine the attitudes of nursing students toward the ethical problems they encounter or are witness to over the course of their clinical instruction.

Materials and Methods: The study was conducted in the nursing department of a university in west of Turkey. Carried out as descriptive research, the universe of the study comprised third-year nursing students (n=204) taking a course on "Nursing Philosophy and Ethics" during the 2015-2016 academic year. A sample was not selected for the study, as the research plan was to reach all of the students.

Results: According to the statements of the students, 41% of the ethical problems were described as ethical distress, 28% as dilemmas, and 31% as ethical uncertainties. It was found that in 46.5% of the cases, the sources of the ethical problems were predominantly nurses. When the students were asked to suggest a solution as to how they would manage the ethical problems they encountered, 83% said that they would act within the framework of ethical principles and values and in defining this, they asserted that they would "report the issue to senior management," "initiate legal action" or "report the issue to the ethics committee."

Conclusion: In keeping with results reported in the literature, the study revealed that nursing students experienced various ethical problems during their clinical training, that they were aware of these issues and displayed ethical sensitivity but that they were unable to take an active role in the process of ethical decision-making.

Keywords: Clinical education in nursing, nursing students, ethical problem.

Yazışma Adresi: Burcu Ceylan

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 22.02.2017 Kabul Tarihi: 22.05.2017

Giriş

Hemşirelik, temeli kuramsal ve uygulamalı eğitime dayanan profesyonel bir meslektir. Eğitimin uygulama boyutuna klinik öğretim denilmekte ve hemşirelik eğitiminin bütünüyle ve temel taşlarından birini oluşturmaktadır. Klinik öğretim, hastalar ve onların problemleri ile doğrudan çalışmaya odaklanan, bireysel öğrenme ihtiyaçları göz önüne alınarak, öğrencinin gerçek anlamda öğrenmesine olanak sağlayan öğrenme sürecidir (1-4). Etkin bir klinik öğretim sonunda öğrenci bilişsel, duyuşsal ve davranışsal tüm becerilerde kendisini geliştirerek mesleğine hazır hale gelmektedir, bu nedenle klinik öğretim hemşirelik mesleğinin vazgeçilmezidir.

Klinik öğretim, kuramsal eğitimin verildiği sınıf ortamının aksine kompleks ve sosyal bir ortamda gerçekleştiği için birçok faktörden etkilenen oldukça karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte hemşirelik öğrencileri, sağlık profesyonellerinin ya da öğretim elemanlarının, hastalara hasta yakınlarına ya da kendilerine karşı profesyonel olmayan tutum ve davranışları ile karşılaşabilmekte ve deneyimledikleri bu olumsuzluklar klinik öğrenme süreçlerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (1,3,5). Tüm bunlar öğrencilerin farklı boyutlarda ve türlerde etik sorunlar yaşamalarına neden olabilmektedir (6-8). Bu sorunların kaynağı kimi zaman bir hekim kimi zaman hasta kimi zaman ise hemşire olabilmektedir (9-12). Yapılan çalışmalara bakıldığında; hemşirelik öğrencilerinin sıklıkla etik ikilem yaşadıkları belirlenmiştir. Etik ikilem tamamen tatmin edici bir alternatifin bulunmadığı, ne yapılırsa yapılsın, bazı ilke ve kurallar arasında çelişmenin olduğu durumlarıdır (13). Literatür incelendiğinde öğrencilerin klinik öğretimde yaşadıkları etik sorunların; yarar sağlama, zarar vermeme, gizlilik, mahremiyet, otonomi, gibi etik ilke ihlallerine temellendiği ve etik değerlerden en sık insan onurunun zedelendiği görülmektedir (3,7,9,11,14,15).

Öğrenciler etik ikilemlerin yanı sıra etik belirsizlik ve etik çıkmazı içeren etik sorunlarla da yüz yüze kalabilmektedirler. Etik belirsizlik söz konusu sorunda etik ilke veya değerlerin neler olduğunun bilinmemesidir (16). Etik çıkmaz ise söz konusu etik sorunda etik davranışın ne olması gerektiğini bilip bunu uygulayamamaktır. Tam da bu noktada etik eğitiminin, etik değerlerin hayata geçirilmesinde önemi büyüktür (13). Eğitimin etik davranış ve profesyonel değerler üzerinde önemli bir etkisi olduğuna inanılmaktadır (17-19). Eğitim süreci ve etik davranış arasında varsayılan bu ilişki, hemşirelerin etik olarak yetkin olmasını sağlayan hemşirelik eğitiminin kritik bir görevi olduğu kanaatine dayanmaktadır (17). Sınıfta öğrencilere verilen etik dersi her ne kadar giriş niteliğinde olup kısa ömürlü olsa da (20), hemşirelik öğrencilerinin mesleki kimlik ve yetkin etik davranış gelişiminde etik eğitiminin rolü büyüktür (21). Öğrenci etik sorunla karşılaştığında etik karar verme sürecinde hem öğrencinin

kendi kültürü ve ailesi tarafından işlenmiş kişisel değerleri hem de eğitimi ve uygulaması sırasında kazandığı mesleki bilgi ve değerlerinin bir sonucu olarak hareket etmektedir (11). Hemşirelik öğrencileri eğitimleri süresince mesleki değerlerine ve yeni rollerine uyum sağlarken bireysel değerlerinin de farkında olmaları oldukça önemlidir (22). Sağlık bakımındaki eşitsizlikler ve farklılıklar, etnik köken, dini inanç, öğrencilerin bireysel özellikleri, değerleri, etik bakım ve hasta haklarına duyarlılık veya farkındalık eksikliği verilen hemşirelik bakımını ve alınan kararları olumsuz yönde etkileyebilir, bu da ahlaki sıkıntı oluşturur (12).

Nitelikli bir hemşirelik bakımı sunabilmek ve öğrenciye etik davranışı kazandırabilmek için hemşirelik öğrencilerine hemşirelik etiği dersi verilmelidir. Ülkemizde hemşirelik eğitim müfredatında bu ders bulunmasına karşın etik sorunlarla karşılaşıldığında etik karar verme sürecinde bir takım sıkıntılar yaşanmaktadır. Etik davranış hakkındaki düşüncelerimizi yöneten ve rehberlik eden etik kodlarımız olmasına rağmen bu kodlar bir ikileme karşı karşıya kalındığında davranmamız gereken hareket biçimini belirlemede az miktarda yardım sağladığı vurgulanmaktadır (23). Yapılan bir çalışmada etik eğitimin hemşirelik öğrencileri için tek başına yeterli olmayacağı, bununla birlikte klinik uygulama sırasında iyi ve etkin bir rol modele ve etik uygulamalara ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir (7).

Öğrencilerin klinik öğretim sürecinde etik sorunu tanımlayıp irdelemeleri, mezun olup alanda çalışmaya başladıkları zaman, etik ikilemlerle karşılaştıklarında neler yapacakları konusunda eleştirel düşünmeye teşvik edecektir (6). Biz de etik davranışın kazandırılmasında eğitimin ve klinik uygulamanın önemli bir yeri olduğu; klinik öğretim esnasında etik sorunu belirleme ve irdelemenin kritik düşünmeyi arttıracığı kanaatindeyiz. Ancak hemşirelik öğrencilerinin klinik uygulamada yaşadıkları etik sorunlar ve bu sorunları etik çerçevede değerlendirmelerine ilişkin ülkemizde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle konunun da önemine istinaden bu çalışmanın yapılmasına gerek duyulmuştur.

Amaç

Bu çalışmada, hemşirelik öğrencilerinin klinik öğretimde yaşadıkları etik sorunların belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda; araştırmanın yanıt aradığı sorular:

- Hemşirelik öğrencilerinin klinik öğretimde yaşadıkları etik sorunlar nelerdir?
- Yaşanılan etik sorunlar hangi etik değer ve ilke ihlallerini kapsamaktadır?
- Yaşanılan etik soruna ilişkin öğrencinin yaklaşımı/çözümü etik karar verme sürecini içerir midir?

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Türkiye'nin batısında yer alan bir üniversitenin hemşirelik bölümünde yürütülmüştür. Tanımlayıcı türde yapılan çalışmanın evrenini 2015-2016 Eğitim-Öğretim döneminde hemşirelik bölümünde eğitim gören ve "Hemşirelik Felsefesi ve Etik" dersi alan üçüncü sınıf öğrencileri (n=204) oluşturmuştur. Araştırmada örneklem seçimine gidilmeyip, tüm öğrencilere ulaşılması planlanmıştır. Araştırmanın örnekleme, klinik öğretimde etik sorun yaşayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 155 öğrenciden oluşmuş olup, çalışmaya katılım %75.9'dur. "Hemşirelik Felsefesi ve Etik" dersi haftada 2 saat olup bir dönemde 28 saat olarak verilmiştir. Ders kuramsal olarak yürütülmektedir. Ancak, dersin öğretiminde örnek olay tartışması, olgu analizi, *role-play* gibi etik sorunlara çözüm yaklaşımı geliştirmeyi ve öğretmeyi hedef alan yöntemler kullanılmaktadır. Araştırmanın yürütülebilmesi için ilgili kurumdan izin ve öğrencilerden yazılı onam alınmıştır. Araştırmanın verileri, derse ilişkin kuramsal kısım tamamlandıktan ve dersin ilgili sınavları yapıldıktan sonra bir ders saati olarak belirlenen süre içerisinde sınıf ortamında toplanmıştır. Öğrencilerin baskı altında olmadığı, özgürce düşüncelerini yazabileceği, birbirlerinden etkilenmelerini engelleyen, sessiz bir ortam yaratılmıştır.

Araştırmanın veri toplama sürecinde "Öğrenci Tanıtım Formu" ve "Etik Sorun Tanılama Formu" kullanılmıştır. Öğrenci Tanıtım Formu'nda öğrencilerin yaş, cinsiyet mezun oldukları lise, daha önce etik eğitimi alıp almadıkları gibi sorular yer almaktadır. "Etik Sorun Tanılama Formu"nda; öğrencilerden klinik öğretimde yaşadıkları ya da şahit oldukları etik soruna ve çözüme dair bilgileri aşağıda yer alan sorular çerçevesinde paylaşımları istenmiştir.

- Etik sorun nedir?
- Etik sorunun türü nedir?
- Etik sorunun kaynağı kim ya da kimlerdir?
- Etik sorunda hangi etik ilkeler/değerler çatışmıştır?
- Etik sorunda hangi etik değerler/ ilkeler ihlal edilmiştir?
- Etik sorun nasıl çözülmüştür? Öğrencinin yaklaşımı ve kararı hangi yönde olmuştur?

Veri analizi

Veriler SPSS 21.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde yaş, cinsiyet gibi tanımlayıcı özelliklere ait veriler için sayı, yüzde, ortalama değerler kullanılmıştır. Etik Sorun Tanılama Formunda yer alan her bir soruya verilen yanıtlar ise kendi içinde kategorize edilerek, başlıklar altında toplanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması 20.66 ± 1.77 , %77.4'ü kadın ve %65.6'sı Anadolu lisesi mezunudur. Çalışmaya katılan öğrencilerin tamamı etik kavramı ile ilk defa hemşirelik eğitimlerinin ilk yılında "Hemşireliğe Giriş" dersinde karşılaşmış ve daha önce etik eğitimi almamıştır. Öğrencilerin yaşadıkları etik sorunlar etik çıkmaz, etik ikilem ve etik belirsizlik başlıkları altında değerlendirilmiştir. Bu başlıklara göre; belirlenen etik sorunların %41'i etik çıkmaz, %28'i etik ikilem ve %31'i etik belirsizlik olarak saptanmıştır (Tablo-1). Etik sorunların kaynağı %46.5 oranla en fazla hemşireler olarak belirlenmiştir (Tablo-2).

Tablo-1. Klinik Öğrenme Sırasında Hemşirelik Öğrencilerinin Gözlediği Etik Sorunlar.

| Etik sorunlar | n | % |
|------------------|----|------|
| Etik ikilem | 43 | 27.8 |
| Etik çıkmaz | 64 | 41.2 |
| Etik belirsizlik | 48 | 31.0 |

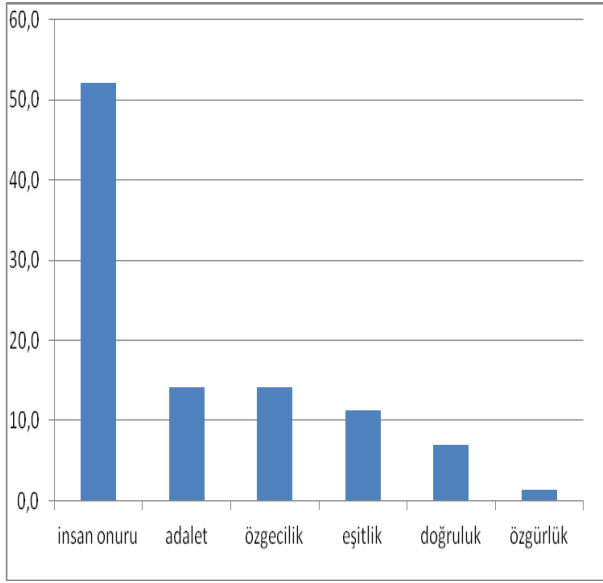
Tablo-2. Gözlenen Etik Sorunların Kaynakları.

| Etik sorun kaynağı | n | % |
|--------------------|----|------|
| Hemşire | 72 | 46.5 |
| Hekim | 28 | 18.0 |
| Hekim ve Hemşire | 19 | 12.3 |
| Ebe | 7 | 4.5 |
| Hasta | 13 | 8.4 |
| Diğer* | 16 | 10.3 |

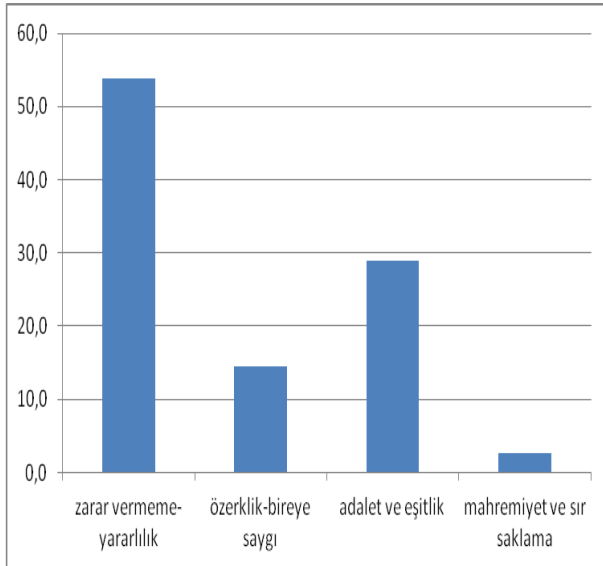
*Eğitimci, hastabakıcı, öğrenci hemşire, tıbbi sekreter

İhlal edilen değeri belirtenlere göre en fazla ihlal edilen değer insan onuru olarak saptanmış olup bunu adalet, özgecilik, eşitlik, doğruluk ve özgürlük takip etmiştir (Şekil-1). Öğrenciler adalet ve eşitlik etik ilkelerini de etik değer kategorisinde değerlendirmiştir.

Etik sorunlarda ihlal edilen etik ilke/ilkelere sorusunu öğrencilerin %31'i yanıtlamıştır. Buna göre; en fazla ihlal edilen etik ilke zarar vermeme-yararlılık ilkesi olup bu ilkeyi adalet ve eşitlik ilkesi ve özerklik/bireye saygı ilkesi ile mahremiyet ve sır saklama ilkesi izlemiştir (Şekil-2). Öğrencilerin %17'si etik sorunla karşılaştıklarında etik sorunu nasıl yöneteceklerine dair herhangi bir çözüm önerisi belirtmemiştir. Çözüm önerisi sunan öğrenciler (%83) ise sorunu etik ilke ve değerler çerçevesinde yöneteceğini bildirmiş, bununla birlikte "sorunu üst yönetime bildiririm", "hukuki süreci başlatırım" ya da "etik kurula bildirimde bulunurum" şeklinde ifadelerde bulunmuşlardır.



Şekil-1. İhlal edilen etik değerler.



Şekil-2. İhlal edilen etik ilkeler.

Öğrencilerin klinik öğretimde en sık şahit oldukları/yaşadıkları etik sorunlara ilişkin belirlenen ifadeler:

- Yoğun bakımda bilinci kapalı hastaların üzeri sürekli açık bırakılmakta. Hasta teslimi yaparken görevli personeller, hastalarda en son işitme duyusunun kaybolmasını göz ardı etmekte, hasta başında olumlu olumsuz her şey aktarılmakta ve konuşulmakta. Hasta ziyareti zamanlarında ise çevre düzenlenip gösteriş yapılmakta.
- Hastanemizde yatmakta olan, operasyon geçirecek hasta huzursuz ve endişeliydi. Servisteki hemşire, hastaya bu kadar endişelenecek bir şey olmadığını altı üstü küçük bir operasyon geçireceğini alaycı bir

şekilde söyledi. Hasta, hemşirenin bu söylediğinin üzerine ilk defa operasyon geçireceğini ve bu yüzden korktuğunu söyledi. Bunun üstüne hemşire bağıarak bir tek onun hasta olmadığını herkesin operasyon geçirebileceğini ve ağlayıp sızlamanın gereksiz olduğunu söyledi.

- Kalp damar cerrahisi servisinde post-op 1. günde olan 3 yaşındaki hastanın oksijen saturasyonunun 60-70 arasında olduğunu gördüm. Durumu klinikte bulunan sorumlu hemşireye ilettim (klinikte başka hemşire yoktu çünkü). Ve o hasta ile A hemşiresi ilgileniyor şu an yangın merdiveninde olmalı ona söyle” dedi. Merdivenlere gittiğimde B hemşiresi vardı, durumu ona anlattım ve A hemşiresini bulamadığımı söyledim. O ise A hemşiresini beklemem gerektiğini hastanın kendi hastası olmadığını ve hiçbir şey yapamayacağını söyledi. A hemşiresi yarım saat sonra hastanın yanına geldi. Hastaya oksijen desteği verildi fakat saturasyonları düzelmedi ve yoğun bakıma sevk edildi.
- Yoğun bakımdaki hemşirelerden biri bakım verici rolünü kullanırken hastaya aşağılayıcı kelimeler kullandı. Hastanın kilolu olmasından rahatsız olup “bu kadar şişman olunur mu? insan az yer, biraz zayıf olur, yerinden kalkamıyorsun, bak çeviremiyoruz” gibi sözler kullandı.
- A Hemşiresi Suriyeli B hastasına bakım verirken diğer hastalara gösterdiği özenli, titiz, nazik tutumu sergilemedi. Hastanın kendisiyle iletişim kurma çabasını görmezden gelip ve hastaya karşı azarlayıcı, kaba bir davranış sergiledi.
- Akciğer kanseri tanısıyla yatan 28 yaşındaki erkek hastanın sistem tanılması yapılırken hemşire sistem tanılması formundaki soruları hastaya sormadan doldurdu.
- Kadın doğum polikliniği aile planlaması bölümüne RİA takılması için gelen hasta odada bulunan 9 stajyer öğrenciden rahatsız oldu ve öğrencilerin odadan çıkmasını istedi. Hemşire ise hastayı geçiştirerek “onlar öğrenci, işlemi görmeleri lazım” dedi. Hasta öğrencilerin çıkmasını tekrar istedi fakat hemşire bu isteği umursamadı. Hastayı rahatsız etmek istemeyen, gözlem yapan öğrenciler odadan çıkmak istedi, hemşire ise buna gerek olmadığını söyledi.
- X yoğun bakım ünitesinde hastaların üzeri açıktı ve yatak aralarındaki perdeler çekilmemişti. Hastaların mahremiyetine hiç önem verilmiyordu. Yalnızca hasta ziyaretleri sırasında hastaların üzeri örtülüyordu ve çoğu hastanın bilinci açıktı.
- Hastaların yaşamsal bulgularını alıyordum. Üç yaşında bronşiolit tanısı alan hastanın kan basıncı ölçüm sırasında ısrarla hareket ettiği ve ağladığı için ölçümü bıraktım. Hemşire odasına gittim ve çalıştığım hemşireye çocuğun çok ağladığını, ölçüm hatası

olmaması için bıraktığımı ve uyurken tekrar ölçeceğimi belirttim. Orada bulunan diğer hemşire ölçümün rutin bir işlem olduğunu, ölçüyormuş gibi yapıp annelerin ölçülmedi demesini engelleyebileceğimi söyledi. Dosyaya ne yazacağımı sorduğumda kafamdan bir şey yazmamı belirtti. Diğer günler bu konuya dikkat ettiğimde diğer hemşirelerin de benzer şeyler yaptığını fark ettim.

- Doğumhaneye doğum sancıları olan 40 yaşında bir hasta geldi. Hastaya yapılan muayene sonucunda bebeğin makat geliş olduğu ve sezaryen olması gerektiği belirlendi. Hasta 6 çocuk annesidir ve Suriyeli olduğu için Türkçe bilmemektedir. Uzman doktor ve asistanı, kadına sezaryen olması gerektiğini ve sezaryen sırasında isterse yumurtalıklarını bağlatabileceğini anlatmaya çalıştı ama kadın Türkçe bilmediği için durumu anlayamadı. Daha sonra doktorla tekrar ultrasonda bebeğin pozisyonuna bakarken aralarındaki konuşmaya şahit oldum ve “zaten 6 çocuğu var ve bizim söylediklerimizi anlamıyor, biz sezaryen için onam formu imzalatırken yumurtalıkları da bağlarız” cümlesini duydum.
- 16 yaşında bir erkek hasta kliniğe geldi. Hemşireyle birlikte formları doldurmaya gittik. Oradaki soruları sorarken yanında ailesi de vardı ve çocuk soruları ailesinin yanında cevapladı. Ailesinin yanındayken sigara içmediğini söyleyen hasta, ailesi yokken bize sigara içtiğini söyledi. Bizden de ailesine söylemememizi istedi. Oysa ki, akciğerlerinde enfeksiyon olduğu için hastanede yatıyordu ve sigara içmesi onun sağlık durumunu kötü etkiliyordu.

İfade edilen etik sorunlara bakıldığında genel olarak en sık etik sorun yaşanan birimler; doğumhane, yoğun bakım birimleri ve acil servislerdir. Bunların dışında, Suriyeli hastalarla yaşanan dil problemi iletişimde büyük sıkıntılara yol açmış ve etik sorunlar doğurmuştur.

Tartışma

Bu çalışmada hemşirelik öğrencilerinin klinik öğretimde yaşadıkları etik sorunlar, etik sorunların türü, bu sorunlara yaklaşımları ve etik duyarlılıkları tespit edilmiştir. Çalışma bulgularımız, öğrencilerimizin bu süreçte birçok etik sorun yaşadığını ya da şahit olduğunu ve etik sorun olarak en sık “etik çıkmaz” yaşadıklarını göstermiştir. Etik çıkmaz; kişinin yapılması doğru olanı bildiği ancak kurumun getirdiği sınırlamalar nedeniyle doğruyu yapmasının engellendiği koşullarda ortaya çıkmaktadır (13). Hastaların bakım ve tedavisinin yürütüldüğü klinik ortamlarda etik sorunlarla karşılaşmamak olanaksızdır. Hemşirelik öğrencileri de klinik öğretime dahil oldukları an itibarıyla gerçek dünyaya girmeye ve sorunları görmeye başlarlar ya da bizzat kendileri yaşarlar. Yapılan bir çalışmada

hemşirelik öğrencilerinin gerçek etik sorunlarla karşı karşıya kaldıkları ancak konuşmaları gerektiğinde kendilerini güvende hissetmeyip bu yüzden bir öğrenci olarak sessiz kaldıkları vurgulanmıştır (6). Cameron ve ark. (7) yaptıkları çalışmada ise, öğrencilerin çoğu etik sorun karşısında pasif bir yaklaşım sergiledikleri bildirilmiştir. Bununla birlikte kendilerinin şu an emir kulu olduklarını, daha fazla bir şey yapamadıklarını, bir şeyler yapması gerektiğinin bilincinde ancak hiçbir şey yapamayıp geri çekildiğini ve bu durumdan çok rahatsız olduklarını ifade etmişlerdir. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak, öğrenciler saptadıkları etik sorunlar karşısında çoğu zaman sessiz kalmışlardır. Mesleki değerlerin içselleştirilmesi hemşirelik eğitimi boyunca gelişmesine rağmen öğrenciler, mesleki değerleri destekleyen davranışları uygulama konusunda çeşitli mesleki ve örgütsel faktörlerden kaynaklanan zorluklar yaşadıklarını bildirmişlerdir (21). Bu çalışmada da öğrencilerin sessiz kalması hem bu faktörlerden hem de bastırılmış ve dikkate alınmamış olmalarından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda hemşirelik öğrencilerinin yaşadıkları etik sorunlar en sık hemşirelerden kaynaklanmıştır. Hemşirelik öğrencileri, hastaların tedavi ve bakım süreçlerini hemşireler ile koordineli bir şekilde yürütmekte ve klinik uygulamalarında en fazla süreyi hemşirelerle birlikte geçirmektedirler. Öğrenciler daha yakından ve uzun süre hemşireleri gözlemledikleri için etik sorunların kaynağı en fazla hemşireler olarak belirlenmiş olabilir. Yapılan çalışma bulguları da araştırma bulgumuz ile benzerlik göstermektedir (7,9).

Öğrencilerin saptadıkları etik sorunlarda en fazla ihlal edilen etik değer insan onuru iken en fazla ihlal edilen etik ilke zarar vermeme-yararlılık ilkesi olarak saptanmıştır. Yapılan benzer çalışmalarda da öğrencilerin karşılaştığı etik sorunlar karşısında ihlal edilen değer sıklıkla insan onuru olarak bulunmuştur (8,19,24,25). Oysa ki, sağlık bakım uygulamalarının temeli insan onurunu korumaya ve zarar vermeme ilkesine odaklanmalıdır. Kore’de yapılan başka bir çalışmada ise hemşirelik öğrencilerinin en sık karşılaştıkları etik sorunlar “tedavi edilemeyen hastadan ailelerinin vazgeçmesi” ve “hastaya doğrunun söylenmemesi” olarak saptanmıştır. Bununla birlikte en yaygın uygulanan etik değer doğruluk; ilke ise yaşama saygı ve zarar vermeme olarak bulunmuştur (8). Yapılan sistematik bir derlemede hemşirelik müfredatına değer temelli eğitimin entegrasyonu ile insan onuru, fedakarlık ve adalet gibi değerlerin uygulamaya yansıdığı vurgulanmıştır. Bununla birlikte mesleki değerlerin geliştirilmesi eğitim ortamında derslerle başlayan, klinik uygulamada deneyim kazandıkça gelişen uzun bir süreçte gerçekleştiği için bir değer kuramsal bilgilerinin

edinilmesi ile uygulanması arasında önemli bir fark olduğu ifade edilmiştir (19).

Çalışmamızda öğrencilerin ifade ettikleri etik sorunların tümü dikkate alındığında hemşirelerin etik ihlal yaptıkları göze çarpmaktadır. Sadece ülkemizde değil diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda da hemşireler tarafından etik ihlallerin yapıldığı görülmektedir (9,14,24-28). Hemşirelerin bu denli etik ihlalleri, hemşirelik öğrencilerini hem olumlu hem de olumsuz yönde etkileyebilir. Hemşirelik öğrencilerinin etik sorunla baş edebilmesi için etkin rol modellerine ihtiyaç duyabilecekleri gibi (7), etik sorunla karşılaştıklarında hemşirelerin olumsuz tutumları öğrencileri olumlu yönde etkileyerek mezun olduklarında daha profesyonel ve insan onurunu koruyan bir bakım sunacaklarına dair görüşlerini perçinleyebilir (6). Lemonidou ve ark. (29) çalışmasında da çalışma bulgumuz ile uyumlu olarak öğrencilerin, sağlık profesyonelleri ile etik kodlara uymaması ve hasta haklarını ihlal etmeleri konusunda etik sorun yaşadıkları saptanmıştır.

Hemşirelik öğrencilerinin etik sorunlara yönelik ifadeleri incelendiğinde; acil servis, yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmekte olan hastaların sağlık profesyonelleri tarafından sıklıkla etik ihlal davranışlarına maruz kaldıkları görülmüştür. Oysa ki, bu grupta yer alan hastalar savunmasız, incinebilir ve örselenebilir hasta gruplarıdır. Sağlık profesyonellerinin sergilemediği etik duyarlılığı öğrenciler göstermiş ve yapılanların etik olmadığını vurgulamışlardır. Yine öğrenciler mesleki deontoloji ve etik ilkelere aykırı olan insanların etnik yapılarına göre ötekileştirilmelerine karşı duyarlılık göstermiştir.

Çalışmamızda yer alan hemşirelik öğrencileri etik sorunları tanıyıp, etik ilke ihlallerini belirlemiş, etik sorunların kaynağını ortaya koyabilmiş ve etik sorunlara ilişkin yaklaşımları etik ilke ve değerler çerçevesinde

olmuştur. Ancak, öğrenciler etik karar verme sürecinde çeşitli nedenler ile aktif rol alamamışlardır. Öğrenciler hem eğitimcileri hem de sağlık ekibi üyeleri tarafından kendilerini etik karar verme sürecinde baskı altında hissetmiş olabilirler. Yanı sıra, hemşirelik öğrencileri etik bir sorun karşısında etik tutum geliştirmeyi içselleştirememiş olabilir. Çünkü, duygu ve düşüncenin içselleştirilmesi sonucunda oluşan tutum, davranışa dönüşür. Bunun için de öğrencinin etik sorunları yalnızca teoride değil klinik etik kapsamında uygulamalı olarak görmesine, olguları analiz edebilmesine izin verilmelidir.

Sonuç

Bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak hemşirelik öğrencilerinin klinik öğretimde çeşitli etik sorunlar yaşadıkları, bunların farkına varıp, etik duyarlılık gösterdikleri ancak müdahale edemedikleri görülmektedir. Bu durum öğrenci için son derece rahatsız edici ve şevk kırıcı olabilmektedir. Öğrenciler her koşulda ve durumda etik ihlallere göz yummamaları ve etik karar verme sürecinin etkin yönetilmesinde rol almaları konusunda cesaretlendirilmelidirler. Bunun için de, öğrencilerin mesleki eğitimlerinde etik dersi kuramsal ve uygulamalı olarak yürütülmeli ve tüm müfredata yayılmalıdır. Ayrıca hemşirelikte etik eğitiminde, etik ikilemleri içeren senaryolar hazırlanarak, bu senaryolar günlük rutinlere entegre edilmeli, öğrencilere deneyimleri ile ilgili duygularını tartışması için fırsat verilmeli ve öğrencilere kendi değerlerini daha iyi anlaması ve insan onuruna saygı göstermeyi öğrenmesi için klinik senaryolar üzerinde düşünme fırsatları sunulmalıdır. Geleceğin sağlık bakım profesyonelleri olacak olan hemşirelik öğrencilerinin eğitimleri sırasında mesleki etik bir duruş ve davranış kazanması meslek yaşamında insancıl bir yaklaşım sergilemesinde ve bireye özgü bakım sunmasında etkili olacaktır.

Kaynaklar

1. Karaöz S. Hemşirelik eğitiminde klinik değerlendirmeye genel bakış: Güçlükler ve öneriler. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi 2013;6(3):149-58.
2. Lin L, Hou YY, Wang XH, Han YX. Graduate students as preceptors: Effects on clinical teaching outcomes of medical nursing. Int J Nurs Sci 2014;1(2):202-6.
3. Ünsal C, Öcal G, Demiral M, Aslan G, Mumcu HK. Trabzon'da bir sağlık yüksekokulunda okuyan öğrencilere klinik uygulamalarda öğretim elemanlarının uyguladığı etik ilke ihlalleri. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2013;2(3):12-24.
4. Valiee S, Moridi G, Khaledi S, Garibi F. Nursing students' perspectives on clinical instructors' effective teaching strategies: A descriptive study. Nurs Educ Prac 2016;16(1):258-62.
5. Ünver V, Çınar Fİ, Yüksel Ç, Şahiner G, Seven M, Yava A. Hemşirelik son sınıf öğrencilerinin acil servis klinik uygulamasına ilişkin görüşlerinin incelenmesi. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2013;10(3):12-17.
6. Callister LC, Luthy KE, Thompson P, Memmott RJ. Ethical reasoning in baccalaureate nursing students. Nurs Ethics 2009;16(4):499-510.
7. Cameron ME, Schaffer M, Park HA. Nursing students' experience of ethical problems and use of ethical decision-making models. Nurs Ethics 2001;8(5):432-47.
8. Han SS, Ahn SH. An analysis and evaluation of student nurses' participation in ethical decision making. Nurs Ethics 2000;7(2):113-23.

9. Park HA, Cameron ME, Han SS, Ahn SH, Oh HS, Kim KU. Korean nursing students' ethical problems and ethical decision making. *Nurs Ethics* 2003;10(6):638-53.
10. Aitamaa E, Kilpi HL, Puukka P, Suhonen R. Ethical problems in nursing management: The role of codes of ethics. *Nurs Ethics* 2010;17(4):469-82.
11. Ramos FRS, Brehmer LCDF, Vargas MA, Trombetta AP, Silveira LR, Drago L. Ethical conflicts and the process of reflection in undergraduate nursing students in Brazil. *Nurs Ethics* 2015;22(4):428-39.
12. Sasso L, Bagnasco A, Bianchi M, Bressan V, Carnevale F. Moral distress in undergraduate nursing students: A systematic review. *Nurs Ethics* 2016;23(5):523-34.
13. Aydın E. Tıp Etiği. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006:90-3.
14. Nolan PW, Markert D. Ethical reasoning observed: A longitudinal study of nursing students. *Nurs Ethics* 2002;9(3):243-58.
15. Erdil F, Korkmaz F. Ethical problems observed by student nurses. *Nurs Ethics* 2009;16(5):589-98.
16. Ulusoy MF, Görgülü RS. Hemşirelik Esasları- Temel Kuram, Kavram, İlke ve Yöntemler. Cilt I, 2. Baskı. Ankara:72TDFO Ltd. Şti; 1996:29.
17. de Casterlé BD, Gryphonck M, Vuylsteke-Wauters M, Janssen PJ. Nursing students' responses to ethical dilemmas in nursing practice. *Nurs Ethics* 1997;4(1):12-28.
18. Yeh MY, Wu SM, Che HL. Cultural and hierarchical influences: Ethical issues faced by Taiwanese nursing students. *Med Educ* 2010;44(5):475-84.
19. Parandeh A, Khaghanizade M, Mohammadi E, Nouri JM. Factors influencing development of professional values among nursing students and instructors: A systematic review. *Glob J Health Sci* 2015;7(2):284-93.
20. Airth-Kindree NM, Kirkhorn LEC. Ethical grand rounds: Teaching ethics at the point of care. *Nurs Educ Perspect* 2016;37(1):48-50.
21. Iacobucci TA, Daly BJ, Lindell D, Griffin MQ. Professional values, self-esteem, and ethical confidence of baccalaureate nursing students. *Nurs Ethics* 2012;20(4):479-90.
22. Karadağlı F. Hemşirelik öğrencilerinin profesyonel değer algıları ve etkileyen faktörler. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2016;9(2):81-91.
23. Barrett MS. Ethical decision-making: A framework for understanding and resolving mental health dilemmas. In: Ulrich CM (ed). *Nursing Ethics in Everyday Practice*. ProQuest Ebook Central: Sigma Theta Tau International; 2012:18.
24. Willassen E, Blomberg AC, Post I, Lindwall L. Student nurses' experiences of undignified caring in perioperative practice - Part II. *Nurs Ethics* 2015;22(6):688-99.
25. Papastravrou E, Efstathiou G, Andreou C. Nursing students' perceptions of patient dignity. *Nurs Ethics* 2016;23(1):92-103.
26. Renno HM, Ramos FR, Brito MJ. Moral distress of nursing undergraduates: Myth or reality? *Nurs Ethics* 2016(1):1-9.
27. Aydoğan S. Hemşirelik öğrencilerinin klinik beceri kazanmaları sırasında karşılaştıkları etik problemler. *Türkiye Biyoetik Dergisi* 2016;3(2):120-3.
28. Solum EM, Maluwa VM, Severinsson E. Ethical problems in practice as experienced by Malawian student nurses. *Nurs Ethics* 2012;19(1):128-38.
29. Lemonidou C, Papathanassoglou E, Giannakopoulou M, Patiraki E, Papadatou D. Moralprofessional personhood: Ethical reflections during initial clinical encounters in nursing education. *Nurs Ethics* 2004;11(2):122-37.

Lokal ileri evre serviks kanserlerinde yoğunluk ayarlı radyoterapi ve volumetrik ayarlı ark tedavinin dozimetrik karşılaştırılması

The dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy and volumetric arc therapy in locally advanced uterine cervix cancer

Berna Nalbant¹ Fatma Sert² Emin Tavlayan² Nezahat Olacak² Zeynep Özşaran²

¹Onkomer Onkoloji Merkezi, Radyasyon Fiziği, Bornova, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova, Türkiye

Öz

Amaç: Radyokemoterapi lokal ileri evre serviks kanserinin tedavisinde standart yaklaşımdır. Amacımız, serviks kanseri tedavisinde modern tekniklerden yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve volumetrik ark terapi (VMAT) tekniklerini dozimetrik olarak karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde tedavi edilmiş 10 lokal ileri evre serviks kanseri hastasının bilgisayarlı tomografi (BT)'leri kullanılmıştır. Hastalarda gross tümör hacmi (GTV), klinik tümör hacmi (CTV_{tm}) ve lenf nodları (CTV lenf nodu) ve komşu risk altındaki organları konturlanmıştır. CTV_{tm} ve CTV lenf nodlarına 1.5 cm sınır verilerek tedavi hacimleri oluşturulmuştur. Total doz 50.4 Gy olacak şekilde günlük 1.8 Gy fraksiyon dozu ile tedavi planlamaları yapılmıştır. İki teknik, Doz volüm histogramı, homojenite indeks (HI), konformite indeks (KI), monitör ünit (MU), segment sayısı değerlendirmeleri yapılmıştır.

Bulgular: İnce bağırsak için, 40 Gy doz alan hacim yüzdeliğinin YART tekniğinde medyan değeri %14.24 iken, VMAT tekniğinde %11.28 olarak hesaplanmıştır (p=0.022). VMAT tekniğinde %12.39 olarak hesaplanan femur başları 30 Gy doz alan hacim değerleri, YART tekniğinde ortanca değeri %7.80 olarak bulunmuştur (p=0.007). VMAT tekniği istatistiksel anlamlı seviye kısa sürede tamamlanırken, fraksiyon başına MU değeri anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Her iki tedavi tekniğinin de HI ve KI değerleri açısından aralarında farklılık gösterilememiştir.

Sonuç: Hasta konforuna ve cihaz performansına açısından VMAT tekniğinde kısa tedavi süresi avantaj olarak görülmektedir. Kliniğimizin mevcut cihaz durumuna göre her iki tedavi modeli de kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi, serviks kanseri, volumetrik ark terapi, delta-4 fantom.

Abstract

Aim: The standard treatment approach for locally advanced stage uterine cervix cancer is radio-chemotherapy. New radiotherapy techniques provide appropriate dose distributions with maximum tumor dose and minimum organ at risk doses. We aim to compare intensity modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric arc therapy techniques in the cervix cancer treatment.

Materials and Methods: Ten computed tomographies (CT) of treated patients were used. Gross tumor volume (GTV), clinical tumor volume (CTV) both for tumor and lymph nodes and organ at risks were contoured. Treatment volumes were created by adding 1.5 cm margins to CTV tumor and lymph nodes. Totally 50.4 Gy doses with 1.8 Gy daily fraction were applied. Two techniques were compared in terms of dose volume histograms, homogeneity index (HI), conformity Index (CI), monitory unit (MU) and segment numbers.

Results: For intestines, V40 Gy were 14.24% and 11.28% with IMRT and VMAT, respectively (p=0.022). For femoral heads, V30 Gy were 7.8% and 12.39% with IMRT and VMAT, respectively (p=0.007). The duration time of treatment was significantly short but MU value for each fraction was significantly high with VMAT technique. On the other hand, there could not find any difference in terms of HI and CI between two techniques.

Conclusion: The shortness of treatment duration can be seen as an advantage in terms of both patient comfort and machine performance in VMAT technique. IMRT and VMAT can be preferred for the treatment of locally advanced cervix cancer by taking into the conditions of our department.

Keywords: Radiotherapy, intensity modulated radiotherapy, cervical cancer, volumetric arc therapy, delta-4 phantom.

Yazışma Adresi: Fatma Sert

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi:23.02.2017 Kabul Tarihi: 15.05.2017

Giriş

Serviks kanseri, dünyada kadınlarda görülen kanserler arasında 3.sırayı almakta ve tanı anında %25'ini lokal ileri evre (FIGO evre IIB ve IVA) olgular oluşturmaktadır. Radyokemoterapi lokal ileri evre serviks kanserinin tedavisinde standart yaklaşım olup, radyoterapinin (RT) başarısı eksternal RT ile brakiterapinin birlikte kullanımına, tümörün ve normal dokuların aldığı dozun optimizasyonuna ve toplam tedavi süresine bağlıdır (1). Amaç, lokal kontrol ve sağkalımı artırırken, yan etkileri en aza indirmektir. Günümüzde teknolojik olanaklarla; her bir ışın demetinin kendi içinde yoğunluğu ayarlanarak konvansiyonel ve üç boyutlu RT tekniklerine göre daha uygun doz dağılımıyla tümöre maksimum, risk altındaki organlara minimum doz veren segmental yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve onun rotasyonel şekli olan volümetrik ark terapi (VMAT) teknikleri kullanılmaktadır.

Öte yandan, inopere serviks kanserli olgular için dozimetrik avantajlar sağlayan IMRT ve VMAT gibi teknolojik planlama tekniklerinin kullanımı günlük rutin pratikte önerilmemektedir. Komşu organ hareketlerin kontrollerini denetlemedeki zorluklar, tümör kitlesinde ciddi küçülmeler ile tedavi alanında oluşacak değişikliklerin yönetimindeki güçlükler bunun en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmada, lokal ileri evre serviks kanseri tanılı olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerinden Monaco tedavi planlaması ve Monte Carlo algoritması kullanılarak YART ve VMAT tekniklerinde tedavi planlamalarının, hesaplanan ve ölçülen doz profilleri, gama indeksi değerleri, tedavi süresi, monitör unit (MU) değerleri gibi dozimetrik ölçümler açısından lineer akselator tedavi cihazı ve Delta 4 fantomu kullanılarak kalite kontrol verilerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Çalışmamızda tedavi tekniklerinin hangisinin daha iyi doz dağılımına sahip olduğu, hangisinde kritik organların daha az doz aldığı değerlendirilmesi planlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2011 - Mart 2012 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi edilen lokal ileri evre serviks kanseri tanılı 10 hastanın tedavi için elde edilmiş simülasyon BT'leri retrospektif olarak kullanılmıştır. Her hasta için YART ve VMAT tedavi teknikleri kullanılarak iki planlama yapılmıştır. Dozimetrik değerlendirmeler için tüm ölçümler, VMAT ve YART tedavisine uygun olan 6 MV'lik foton enerjisiyle gerçekleştirilmiş ve ölçümler öncesi cihazın mekanik ve dozimetrik kalibrasyonları yapılmıştır.

Mesane 1 litre radyopak madde su içirilerek (45 dk-1 saat süresince) doldurulmuştur. İmmobilizasyon amacıyla diz-ayak sabitleyici ve boyunluk yardımıyla, hastalar

eller göğüste supin pozisyonunda yatırılmıştır. Görüntüler, üst sınır lomber 3.vertebra, alt sınır torakanter minörün 1 cm altı olarak belirlenmiş 3 mm'lik kesitler kullanılarak elde edilmiştir.

Silindirik, 4 bölümlü, 22cm çapında, 40cm uzunluğunda, 2 ortogonal detektör düzlemine (1069 diyot) sahip olan delta-4 diyot sıralı fantomu YART ve VMAT tedavi planlamaların kalite kontrollerinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır (Şekil-1). Delta-4 fantomunda, 3 boyutlu değerlendirme yapılırken gamma indeksi, DTA (*distance to agreement*, 3 mm %3) ve doz deviasyon algoritmaları kullanılarak, 3 Boyutlu, 2 Boyutlu, 1 Boyutlu histogramlar, tablolar, hasta yapıları, MLC gibi parametreler yardımıyla ölçülen ve hesaplanan planlar karşılaştırılmıştır. Gantri açılarını ölçmek için inklonometre kullanılmıştır.

Hastalarda gross tümör hacmi (GTV), klinik tümör hacmi (CTV_{tm}) ve lenf nodları (CTV lenf nodu) ve komşu risk altındaki organları (femur başları, rektum, mesane, ince bağırsak) BT kesitlerinde konturlanmıştır. CTV_{tm} ve CTV lenf nodlarına 1.5 cm sınır verilerek planlanan tedavi volümü (PTV) oluşturulmuştur. Total doz 50.4 Gy olacak şekilde günlük fraksiyon dozu 1.8 Gy olarak tedavi planlamaları yapılmıştır. YART tekniğinde, 7 karşılıklı olmayan alan kullanılmıştır. PTV'nin büyüklüğü göz önüne alınarak gantri açıları 206°-257°-315°-0°-45°-103°-154° olarak belirlenmiştir. VMAT tekniği için, tek ark 360° gantri açısı kullanılmıştır. VMAT ve YART tekniği için uygun şablonlar ve parametreler belirlendikten sonra *pencil beam* algoritması eşliğinde segment şekli optimizasyonu için Monte Carlo algoritması kullanılmıştır. Segment şekli optimizasyonu sonucunda elde edilen Doz volüm histogramları (DVH) değerlendirilmiştir. Her iki teknik için de en uygun DVH, homojenite indeksi (HI, tedavi alanındaki maksimum doz ile minimum doz arasındaki fark), konformite indeksi (KI, tedavi edilen hacim ile PTV hacminin tamamının kapsanıp kapsanmaması), MU, segment sayısı değerlendirmeleri yapılmıştır. HI dozun homojen dağılıp dağılmadığının değerlendirmesinde, KI ise tedavi edilen hacim tarafında PTV'nin tam kapsanıp kapsanmadığının değerlendirilmesinde bilgi vere-ceğinden kullanılmıştır. Her iki değer için de ideal olan 1 veya 1'e en yakın değerlerin sağlanmasıdır. Delta-4 fantomu kullanılarak kalite kontrol verileri karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda lokal ileri serviks kanserli 10 hastanın tedavi planlamasında YART ve VMAT tedavi modelleri uygulanmıştır. *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) evreleme sistemine göre hastaların 10'u FIGO evre IIB ve IVA; yaş aralığı 46-78 arasında değişmektedir.

Onaylanan planların, cihazda uygulanan planlarla uyumluluğunun kontrolü gamma indeksi kullanılarak

yapılmıştır. Tüm hastalarda gamma indeksi ≤ 1 den küçük bulunarak ölçülen dozun istenilen sınırlar (≤ 3) içinde olduğu görülmüştür. On hastanın verileri incelenerek yapılan PTV ve kritik organ dozlarının istatistiksel analizinde PTV'nin hedeflenen dozun tamamının (50.4 Gy) en az PTV hacminin % 95'sini sarması istenmiştir. Bu sağlanamadığı takdirde minimum hedeflenen dozun %97'sini (47.9 Gy) en az PTV hacminin % 95'ni kapsamaya yeterli kabul edilmiştir. PTV için diğer uygun değerlendirmeler 50.4 Gy'nin %90'nunun (45.4 Gy), PTV hacminin minimum %95'ini sarması, 50.4 Gy'nin %93'ünün (46.9 Gy), PTV hacminin minimum %99'unu sarması; maksimumlarda ise 50.4 Gy'nin %110'unun (55.4 Gy), PTV hacminin %20'sinden daha az sarması ve %115'inin (58 Gy) de PTV hacminin minimum %5'inden az sarması hedeflenerek uygun DVH grafiği elde edilmeye çalışılmıştır.

Komşu riskli organlardan ince bağırsak için, 40 Gy doz alan hacim yüzdeliğinin YART tekniğinde medyan değeri %14.24 iken, VMAT tekniğinde %11.28 olarak hesaplanmıştır ($p=0.022$). VMAT tekniğinde %12.39 olarak hesaplanan femur başları 30 Gy doz alan hacim değerleri, YART tekniğinde ortanca değeri %7.80 olarak bulunmuştur ($p=0.007$). Planlamada tanımlanan toplam dozun 50.4 Gy olması nedeni ile her iki femur başının rutinde kullandığımız 50 Gy doz alan hacimleri çok düşük olarak hesaplandı ve karşılaştırmada herhangi bir farklılık gösterilemedi. Bunun üzerine, düşük doza maruz kalacak femur başı hacimlerinin bu iki teknik ile fazla olacağı göz önüne alınarak 30 Gy doza maruz kalan hacimlerinin değerlendirilmesi kararlaştırıldı. Böylece rotasyonel ark tedavisi (VMAT) ile yoğunluk ayarlı uygulama arasında femur başları açısından daha sağlıklı bir karşılaştırılma yapılabileceği kararına varıldı. Yapılan karşılaştırmada, beklenildiği gibi VMAT tekniğinde femur başlarının 30 Gy doz alan hacimleri YART tekniğine göre anlamlı fazla bulundu.

Büyük bir kısmı PTV içerisinde olan rektum ve mesane karşılaştırmasında rektumun 50 Gy doz alan hacim yüzdeliğinin YART tekniğinde ortanca değeri %23.78 iken, VMAT tekniğinde %25.73 olarak hesaplanmıştır ($p=0.646$). Aynı şekilde mesanenin aynı doz değerinde aldığı hacim yüzdeliğinin YART tekniğindeki medyan değeri %26.53 iken, VMAT tekniğinde %24.45 olarak belirlenmiştir ($p=0.074$). Her iki ölçümde de istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki planlama tekniği için doz volüm histogram verilerinin istenen değerleri ve sonuçları Tablo-1'de gösterilmiştir.

HI ve KI değerlerinin istatistiksel analizinin değerlendirilmesi yapıldığında; PTV'nin HI'i YART tekniğinde ortanca 0.160 iken, VMAT tekniğinde 0.167 ($p=0.445$); KI'i ise YART tekniğinde 0.739 iken, VMAT tekniğinde 0.741 olarak saptanmıştır ($p=0.114$). Her iki tedavi tekniğinin de HI ve KI değerleri açısından

aralarında farklılık gösterilememiştir. Her iki planlama tekniği için HI ve KI verileri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Her İki Planlama Tekniği İçin Doz Volüm Histogram Verilerinin Özeti.

| | Tanımlanan Kriterler | VMAT Hacim (%) | YART Hacim (%) |
|----------------------|----------------------|----------------|----------------|
| PTV | | | |
| | V%90 | 99.47 | 99.53 |
| | V%93 | 98.68 | 98.54 |
| | V%110 | $\leq 5-10$ | 13.86 |
| | V%115 | 0 | 0.35 |
| İnce Bağırsak | | | |
| | V45 | <150 cc | 14.24 |
| Femur Başları | | | |
| | V30 | <%10 | 7.80 |
| | V50 | <%5 | |
| Mesane | | | |
| | V50 | <%50 | 26.53 |
| | V45 | ≤ 35 | |
| Rektum | | | |
| | V50 | 25.73 | 23.78 |
| | V40 | <%80 | |

VMAT: Volumetrik ark terapi, YART: Yoğunluk ayarlı radyoterapi, PTV: Planlanan tedavi volümü.

Tedavi süreleri ve fraksiyon başına MU değerlerinin istatistiksel analizinde, elde edilen tedavi süreleri YART tekniğinde ortanca değer 14.26 dk, VMAT tekniğinde ortanca değer 9.51 dk ($p=0.005$) iken; fraksiyon başına MU, VMAT için ortanca değeri 776.8, YART tekniği için ortanca değeri ise 621.9 olarak bulunmuştur ($p=0.005$). VMAT tekniği istatistiksel anlamlı seviye kısa sürede tamamlanırken; fraksiyon başına MU değeri anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Toplam hasta hacminden PTV çıkartılarak elde edilen sağlıklı dokuların (integral doz) 10 Gy doz alan hacim yüzdeliği incelendiğinde VMAT tekniği için ortanca değer 44.84 iken, YART tekniğinde ortanca değer 44.60 olarak bulunmuştur ($p=0.575$). İntegral doz maruziyeti açısından aralarında farklılık gösterilememiştir.

Tablo-2. Planlama Tekniğine Göre Tüm Olguların Homojenite İndeksi (HI) ve Conformite İndeksi (CI) Verileri.

| Hasta No | VMAT | | YART | |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| | HI | CI | HI | CI |
| 1 | 0.171 | 0.751 | 0.184 | 0.750 |
| 2 | 0.167 | 0.772 | 0.158 | 0.788 |
| 3 | 0.169 | 0.731 | 0.173 | 0.700 |
| 4 | 0.180 | 0.690 | 0.170 | 0.630 |
| 5 | 0.138 | 0.710 | 0.153 | 0.729 |
| 6 | 0.168 | 0.810 | 0.150 | 0.770 |
| 7 | 0.181 | 0.731 | 0.160 | 0.691 |
| 8 | 0.138 | 0.810 | 0.160 | 0.789 |
| 9 | 0.124 | 0.760 | 0.151 | 0.780 |
| 10 | 0.166 | 0.720 | 0.182 | 0.710 |
| <i>Ortanca</i> | 0.167 | 0.741 | 0.160 | 0.739 |

VMAT: Volumetrik ark terapi, YART: Yoğunluk ayarlı radyoterapi.

Tartışma

Serviks kanseri, jinekolojik maligniteler arasında sık görülen ve radyokemoterapi ile tedavi başarısı yüksek bir kanser türüdür. Hastaların uzun sağkalımları düşünülerek yaşam kalitesini bozacak yan etkileri engellemek amacıyla dikkatli bir tedavi planlaması gerekmektedir. Bu amaçla hasta planlamalarında ince bağırsak, femur başları, rektum ve mesane korumaları önem taşımaktadır. Günümüzde yeni kullanılmaya başlanan VMAT tedavi tekniği ile ince bağırsak dozlarında belirgin düşüşler sağlandığı bilinmektedir (7,10). VMAT tekniği ile jinekolojik kanserlerin yanı sıra, prostat, akciğer, baş-boyun kanserlerinin tedavisinde de diğer tekniklere göre daha üstün sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (25,26). Ancak bu teknikler, inopere serviks kanserinde rutin kullanıma geçmemiştir. Burada komşu organ hareketlerinin kontrollerini denetlemedeki zorluklar, tümör kitlesinde ciddi küçülmeler ile tedavi alanında oluşacak değişikliklerin yönetim güçlükleri önemli rol oynamaktadır. Günümüzde VMAT ve YART'nin inopere serviks kanserinde özellikle seçilmiş paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalarda veya tedavi sonrası pelvik yinelemeleri olan serviks veya uterus endometrium kanserlerinde tercih edilmesi önerilmektedir.

VMAT tekniği, çok sayıda değişken parametreye sahiptir. Bu parametrelerin ayrıntılı kontrolleri yapılmazsa (örneğin maksimum doz hızı, MLC hızı gibi) bu özellik dezavantaja dönüşebilir. Dikkatli izlem ve tecrübe önemlidir (6,30). VMAT tekniği, düşük tedavi sürelerinde bile homojen doz dağılımı sağlamaktadır. Bu özelliği hasta konforu sağlaması, klinik yoğunluğu hafifletmesi, organ hareketinin daha az olması ve ikincil kanser risklerini azaltması bakımından önemli bir avantajdır. YART ile kıyaslanarak kliniklerde hangisinin tercih edileceğine karar vermek mümkün olabilir. Uygulamalardaki farklılıklar sonuçları oldukça etkilemektedir. Bazı çalışmalarda karşılaştırmalarda pek fazla farklılık bulunmazken, bunun aksine bazı çalışmalarda VMAT'ın tartışmasız çok daha iyi bir teknik olduğunu vurgulanmaktadır (7). YART tekniği, alan sayısı, alanların içindeki kritik organların farklı hacimlerde bulunması ve benzer şekilde VMAT tekniğindeki alanların ayarlanamaması farklı sonuçlar elde etmeye neden olmaktadır.

İnce bağırsak, önemli kritik organlardan biridir. Çünkü ince bağırsak dozundaki artış, akut ve geç dönem yan etkileri arttırmaktadır. VMAT tedavi tekniğiyle ince bağırsak dozlarındaki belirgin düşüş, avantaj sağlamaktadır. Beriwal ve ark. (5) çalışmasında, hasta pozisyonları arasında fazla bir fark olmadığı gösterilmiş olsa da, yine bu çalışmalarında kendilerinin de vurguladıkları gibi YART ve VMAT tedavisi uygulanacak olan hastaların, supin pozisyonda tedavi

yapılması hem dozimetrik hem de uygulanabilirlik açısından daha iyi sonuçlar vermektedir.



Şekil-1. Delta 4 diyet sıralı fantom görüntüsü.

VMAT ve YART teknikleri, hassas ve gelişmiş dozimetrik ölçüm gerektirir. Delta 4 cihazı, volümetrik ölçümler yaparak rotasyon tedavisine uygun bir biçimde kalite kontrol olanağı sağlamaktadır. Cozzi ve ark. (7), serviks kanserli olguların VMAT ve YART planlarını karşılaştırdığı çalışmalarında, PTV'nin %5'lik hacmini saran dozun %95'lik hacmini saran doza farkı kabul edilen HI formülünde VMAT tedavi tekniği kullanıldığında 3.5 ± 0.6 Gy, YART tedavi tekniği kullanıldığında ise 4.3 ± 0.8 Gy değerlerini bulunarak PTV'nin VMAT tedavi tekniğinde daha homojen sarıldığı saptamışlardır ($p=0.11$) (7). Hedef dozun % 90'nını saran hacmin PTV hacmine oranı olarak ifade edilen KI değerlendirmesinde ise VMAT tedavi tekniğinde 1.30 ± 0.06 , YART tedavi tekniğinde ise 1.41 ± 0.15 değeri bulunarak yine VMAT tekniğinde daha iyi hedef sarması olduğu belirlenmiştir ($p=0.08$) (7). Çalışmamızda PTV'nin HI'i, YART tekniğinde ortalama 0.160 iken, VMAT tekniğinde 0.167 ($p=0.445$); KI'i ise YART tekniğinde 0.739 iken; VMAT tekniğinde 0.741 olarak bulunmuştur ($p=0.114$). KI değerleri açısından VMAT planlama tekniğinin sonuçları daha iyi olmasına rağmen anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Cozzi ve ark. (7) çalışmasında rektum, mesane ve ince bağırsak dozları VMAT tekniğinde istatistik anlamlı bir farkla daha düşük bulunurken, femur başları dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış, aynı zamanda sağlıklı doku kıyaslamasında VMAT tekniğinin daha iyi olduğunu gösteren değerler elde etmişlerdir. Kritik organların 40 Gy doz alan hacim yüzdelerini her iki teknik için karşılaştırılmasında, rektumun YART tekniğindeki ortalama değeri $\%78.7 \pm 25.3$ iken, VMAT tekniğinde $\%51.5 \pm 20.7$ ($p=0.03$); mesanenin YART tekniğindeki ortalama değeri $\%62.2 \pm 11.1$ iken, VMAT tekniğinde $\%47.6 \pm 12.0$ ($p=0.01$); ince bağırsağın YART tekniğindeki ortalama değeri $\%13.9 \pm 4.3$ iken, VMAT tekniğinde $\%7.5 \pm 4.6$ ($p=0.02$); sağ femurun YART

teknikindeki ortalama değeri %11.0±10.2 iken, VMAT teknikinde %3.5±3.1 (p=0.08); sol femurun YART teknikindeki ortalama değeri %13.7±15.6 iken, VMAT teknikinde %6.0±5.0 (p=0.15) bulmuşlardır (7). Fong ve ark. (10), jinekolojik kanserlerde YART, VMAT, 3 boyutlu konformal RT tekniklerini karşılaştırdıkları çalışmanın sonucunda ince bağırsağın 30 Gy doz alan hacim yüzdeliğinin YART teknikindeki ortalama değeri %21.9±5.9 iken, VMAT teknikinde %19.5±3.1 olup, daha düşük ince bağırsak dozları elde edilmiştir. Diğer kritik organ dozları incelendiğinde, rektumun 40 Gy doz alan hacim yüzdeliğinin YART teknikindeki ortalama değeri %17.5±5.0 iken, VMAT teknikinde 13.2±5.0; mesanenin 50 Gy doz alan hacim yüzdeliğinin YART teknikinde ortalama değeri %11.5±4.4 iken, VMAT teknikinde %9.5±0.6 olarak hesaplanmıştır.

Bizim çalışmamızda, risk altındaki organlar için sınırlamalar; ince bağırsakta 40 Gy ve üstü doz alan volüm %30'dan; femur başlarında 30 Gy ve üstü doz alan volüm %15'ten; rektumda 50 Gy ve üstü doz alan volüm %35'ten; mesanede 50 Gy ve üstü doz alan volüm %35'ten daha az olacak şekilde belirlenmiştir (14,15). Yapılan analizde, en önemli riskli organ olan ince bağırsak için 40 Gy doz alan hacim yüzdeliğinin YART teknikinde ortanca değeri %14.24 iken, VMAT teknikinde %11.28'e kadar düştüğü hesaplanmıştır (p=0.022). İkinci riskli organ femur başları için 30 Gy doz alan hacim değerlendirmesinde YART teknikinde ortanca değeri %7.80 iken, VMAT teknikinde daha yüksek olarak %12.39 değeri hesaplanmıştır (p=0.007). İnce bağırsak ve femur başları için her iki teknik için de bulunan değerler farkı istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (p<0.05). VMAT tedavi modeli ile ince bağırsak dozlarında düşüş elde edilirken ikinci derece kritik organ olan femur başları dozlarında belirgin bir artış görülmüştür. YART'de tedavi alanlarının gantri açılarının femur başlarından geçmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Büyük bir kısmı PTV içerisinde olan rektum ve mesane dozlarının karşılaştırmasında; rektumun 50 Gy doz alan hacim yüzdeliğinin YART teknikindeki ortanca değeri %25.73 iken, VMAT teknikinde buna yakın olarak %23.78 değeri hesaplanmıştır (p=0.646). Aynı şekilde mesanenin aynı doz değerinde YART teknikinde ortanca değeri %24.45 iken, VMAT teknikinde %26.53 olarak bulunmuştur (p=0.074). Rektum ve mesane için bulunan bütün değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Cozzi ve ark. (7) çalışmasında tedavi süreleri ve Gray başına MU karşılaştırmasında; VMAT tekniğinin daha avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır. Doz hızının ortalama 400 MU/dk olduğu çalışmada VMAT için ortalama 140 saniye tedavi süresi elde edilirken, doz hızının 200 ile 500 MU/dk arasında olduğu YART teknikinde yaklaşık 15 dk olarak belirlenmişlerdir. Gray başına MU değerlerinde VMAT teknikinde 245±17

MU/Gy bulunurken, YART teknikinde 479±63 MU/Gy sonucuna ulaşılmıştır. Rao ve ark. (25,26) prostat, baş-boyun, akciğer kanseri hastalarında YART, VMAT, helikal tomoterapi plan karşılaştırmalarında, VMAT tedavi süreleri 2.1 ile 4.6 dk arasında değişirken, YART metodunda 7.9 ile 11.1 dk arasında değişerek VMAT'ın daha kısa tedavi süreleri sağladığını saptamışlardır. Yine aynı çalışmacıların 2010 yılında yaptığı plan kalitesi karşılaştırmasında, aynı geometride VMAT'ın %18 daha kısa tedavi süreleri sağladığını saptamışlardır.

Çalışmamızda doz hızı, VMAT için en düşük değer 60 MU/dk seçilirken; YART için 400 MU/dk seçilerek tedavi planlarının yapılmasıyla elde edilen fraksiyon başına MU değerlerinde VMAT'deki ortanca değerin (776.8) YART teknikindeki ortanca değere (621.9) göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (p=0.005). Kronometre yardımıyla ölçülen VMAT tekniğinin de tedavi süresi 9.51 dk iken, YART teknikinde 14.26 dk bulunarak VMAT'ın daha kısa tedavi süresi avantajına sahip olduğu belirlenmiştir (p=0.005).

Cozzi ve ark. (7) çalışmasında, 10 Gy doz alan hacim yüzdeliğinin (integral doz) YART teknikinde ortalama değerini %32.0±3.3, VMAT teknikinde ise %32.1±3.6 olarak saptamışlardır (p=0.77). Çalışmamızda, sağlıklı dokuların 10 Gy doz alan hacim yüzdeliği, VMAT tekniği için ortanca 44.84 iken, YART teknikinde ortanca 44.60 olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak fark yoktur (p=0.575). Her iki tedavi modelinde de düşük doz alan sağlıklı dokuların olası ikincil kanser riski açısından benzer olduğu görülmüştür.

YART ve VMAT tedavileri için en önemli hususlardan biri de bu tedavilerin uygulanabilirliğidir. Bunu anlamının en önemli yolu yapılacak olan dozimetrik ölçümler, yani kalite kontrol testleridir. Hastalardaki 1 mm'lik pozisyon hatasının bile doz dağılımına etkisinin oldukça yüksek olduğu bilindiğine göre, bu testlerin önemi daha da artmaktadır. Tedavi için ±%3 hata sınırlaması vardır. Bu sınırın üzerindeki hatalarda ya planlama baştan yapılmalı ya da hastanın bu tedavi için uygun olmadığına karar verilip, başka bir tedavi tekniği seçilmelidir. Yapılan bu çalışmada ölçülen dozun istenilen sınırlar (≤%3) içinde olduğu saptanmıştır.

Sonuç

Hasta konforuna ve cihaz performansına etkileri bakımından tedavi süreleri kıyaslaması yapıldığında VMAT teknikinde daha kısa süreler elde edilerek avantaj sağlanmaktadır. Sağlıklı dokuların olası ikincil kanser riski açısından değerlendirilmesinde her iki teknik arasındaki fark olmayıp kritik organlara verilen dozların RTOG 0418 raporunda verilen sınırlamaları aşmadığı görülmüştür. VMAT tekniğinin, YART tekniğine göre hem avantajlı hem de dezavantajlı tarafları olup, radyasyon onkolojisi kliniğinde var olan cihaz ve hastanın durumuna göre her iki tedavi modeli de kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Acun H, Kemikler G, Çakır A, Tuncay E, Ağaoglu F, Darendeliler E. Statik IMRT (step and shoot) yöntemine göre oluşturulan IMRT planlarının dozimetrik doğrulanmasına segment sayısının etkisi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2011;26(1):18-20.
2. Bar W, Alber M, Nüsslin F A variable fluence step clustering and segmentation algorithm for step and shoot IMRT. *Phys Med Biol* 2001;46(7):1997-2007.
3. Bedford JL, Lee YK, Wai P, South CP, Warrington AP. Evaluation of the Delta4 phantom for IMRT and VMAT verification. *Phys Med Biol* 2009;7;54(9):167-76.
4. Bedford JL, Warrington AP Commissioning of volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(2):537-45.
5. Beriwal S, Jain SK, Heron DE, de Andrade RS, Lin CJ, Kim H. Dosimetric and toxicity comparison between prone and supine position IMRT for endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):485-9.
6. Bortfeld T, Webb S. Single-Arc IMRT? *Phys Med Biol* 2009;7;54(1):9-20.
7. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, et al. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiother Oncol* 2008;89(2):180-91.
8. Fippel M. Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med Phys* 1999;26(8):1466-75.
9. Fippel M, Haryanto F, Dohm O, Nüsslin F, Kriesen S. A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation. *Med Phys* 2003;30(3):301-11.
10. Fong, Y. Crumley, C. Planning feasibility study comparing 3DCRT, IMRT and RapidArc in patients with gynecological cancers. *BC Cancer Agency* 2004;22(5):166-78.
11. Grofsmid D, Dirx M, Marijnissen H, Woudstra E, Heijmen B. Dosimetric validation of a commercial Monte Carlo based IMRT planning system. *Med Phys* 2010;37(2):540-9.
12. Jeleń U, Alber M A finite size pencil beam algorithm for IMRT dose optimization: Density corrections. *Phys Med Biol* 2007;7;52(3):617-33.
13. Jeleń U, Söhn M, Alber M. A finite size pencil beam for IMRT dose optimization. *Phys Med Biol* 2005;21;50(8):1747-66.
14. Guo S, Ennis RD, Bhatia S, et al. Assessment of nodal target definition and dosimetry using three different techniques: Implications for re-defining the optimal pelvic field in endometrial cancer. *Radiat Oncol* 2010;27;5:59.
15. Kawrakow I, Fippel M. Investigation of variance reduction techniques for Monte Carlo photon dose calculation using XVMC. *Phys Med Biol* 2000;45(8):2163-83.
16. Khan, FM. *The Physics of Radiation Therapy*, 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams&Wilkins 2014.
17. Lim K, Small W Jr, Portelance L, et al. Gyn IMRT Consortium consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;1;79(2):348-55.
18. McGary JE, Grant W 3rd, Woo SY, Butler EB. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24(8):1323-4.
19. Monaco Traing Guide. Available from: <https://tr.scribd.com/document/210743768/MonacoTrainingGuide>.
20. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;1;51(5):1313-9.
21. Ozsaran Z, Yalman D, Yürüt V, et al. Lokal ileri evre serviks kanseri tanısı ile radyokemoterapi uygulanan olgularda erken sonuçlar. *Ege Tıp Dergisi* 2002, 41, (3), 157-62.
22. Park DH, Shin D, Park SY, et al. Optimized matching of film dosimetry with calculated doses for IMRT quality assurance. *Phys Med* 2007;23(2):49-57.
23. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. Available from: https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_105.pdf
24. Rao M, Yang W, Chen F, et al. Comparison of elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: Plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys* 2010;37(3):1350-9.
25. Rao M, Cao D, et al. Comparison of anatomy-based, fluence-based and aperture-based treatment planning approaches for VMAT. *Phys Med Biol* 2010;7;55(21):6475-90.
26. Semenenko VA, Reitz B, Day E, Qi XS, Miften M, Li XA. Evaluation of a commercial biologically based IMRT treatment planning system. *Med Phys* 2008;35(12):5851-60.
27. The International Commission on Radiation Units and Measurements ICRU 83 Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Available from: <https://www.fnkv.cz/soubory/216/icru-83.pdf>
28. Thieke C, Bortfeld T, Niemierko A, Nill S. From physical dose constraints to equivalent uniform dose constraints in inverse radiotherapy planning. *Med Phys* 2003;30(9):2332-9.
29. Verbakel WF, Senan S, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ. Comments on 'Single-Arc IMRT?'. *Phys Med Biol* 2009;21;54(8):31-4.
30. Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmidt-Ullrich R. Optimization of intensity modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 1;52(1):224-35.

Variant anatomy of sciatic nerve and their clinical implications

Siyatik sinirin varyasyon anatomisi ve klinik yansımaları

Z. Aslı Aktan İkiz Okan Bilge Hülya Üçerler Servet Çelik Erengül Boduç

Ege University Faculty of Medicine, Department of Anatomy, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: The aim of present study was to demonstrate the variations of piriformis muscle, sciatic nerve and its branches and discuss their clinical importance.

Materials and Methods: Fifty-two gluteal and lower limb regions of 26 formalin fixed male cadavers were evaluated in Ege University Faculty of Medicine, Department of Anatomy. The anatomical relationship between the sciatic nerve and the piriformis muscle, and division level of sciatic nerve in thigh was recorded.

Results: The sciatic nerve exited the pelvis as a single branch through the infrapiriform foramen with no variation in 84.62% of the lower limbs. The division variations of sciatic nerve were determined in 23.08%. In 8 of 12 high divisions were observed in gluteal regions (15.38%). The common peroneal nerve and the tibial nerve entered deep gluteal region via the greater sciatic foramen below piriformis muscle separately in four lower limbs (7.69%). Two separate nerve divisions passed above and through (or below) the piriformis muscle and then combined together to form common peroneal nerve while tibial nerve passing below the piriformis muscle in 4 lower limbs (7.69%). In 2 of 12, high division occurred in the 1/3 upper portion of the thigh unilaterally (3.85%). The division of sciatic nerve in the popliteal fossa was seen in two lower limbs (3.85%).

Conclusion: The clinical importance of the sciatic nerve around the piriformis muscle or in the thigh was discussed for piriformis syndrome, palsy after total hip arthroplasty, intramuscular injections in gluteal region and failed popliteal nerve block.

Keywords: Sciatic nerve, piriformis syndrome, palsy, hip replacement, anatomical variations.

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı *musculus piriformis*, siyatik sinir ve dallarının varyasyonlarını göstermek ve klinik önemini tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı'nda formalin ile fikse edilmiş 26 erkek kadavraya ait 52 adet gluteal bölge ve alt ekstremitede değerlendirildi. Siyatik sinir ve *musculus piriformis* arasındaki anatomik ilişki ile uylukta siyatik sinirin dallanma seviyesi kaydedildi.

Bulgular: Alt ekstremitelerin %84.62'sinde siyatik sinir pelvisten tek dal halinde, varyasyonsuz olarak çıktı. Siyatik sinirin dallanma varyasyonu %23.08 olarak tespit edildi. On iki adet olarak bulunan yüksekte ayrılmanın 8'i gluteal bölgede idi (%15.38). Dört alt ekstremitede (%7.69) *nervus peroneus communis* ve *nervus tibialis* derin gluteal bölgeye foramen *ischadicum majus* yolu ile *musculus piriformis*'in altından ayrı ayrı girdi. Dört alt ekstremitede ise (%7.69) iki ayrı dal *musculus piriformis*'in üzerinden, içinden (ya da altından) geçti ve *nervus tibialis* *musculus piriformis*'in altından geçerken bu iki dal da *nervus peroneus communis*'i oluşturmak üzere daha sonra birleşti. On iki örneğin ikisinde, yüksekte ayrılma unilateral olarak uyluğun 1/3 üst bölümünde izlendi. Siyatik sinirin fossa poplitea'da dallarına ayrılması da iki alt ekstremitede görüldü (%3.85).

Sonuç: Siyatik sinirin *musculus piriformis* çevresindeki veya uyluktaki varyasyonları; piriformis sendromu, total kalça protezi sonrası ortaya çıkan paralizi, gluteal bölgeye uygulanan intramusküler enjeksiyonlar ve başarısız popliteal sinir bloğu yönü ile tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Siyatik sinir, piriformis sendromu, paralizi, kalça replasmanı, anatomik varyasyonlar.

Introduction

The sciatic nerve is the thickest and the longest nerve in the human body. Classically the gluteal nerves, gluteal vessels, sciatic nerve and the posterior cutaneous nerve pass below the piriformis muscle and descend along the posterior aspect of the thigh to supply posterior aspect of the lower limb. It then separates into tibial and common peroneal nerves outside the pelvis, at the upper angle of the popliteal fossa. During this route, the anatomy of the sciatic nerve and its branches have several anatomical variations. The variations of piriformis muscle, sciatic nerve and its branches have clinical importance during surgical interventions and some other clinical approaches (1-6).

The term of 'piriformis syndrome' characterized by entrapment of the sciatic nerve was first used by Robinson in 1947 (7). It is caused by an entrapment of sciatic nerve as it exits the greater sciatic notch (6, 8). Piriformis syndrome is an often overlooked reason of buttock and leg pain. The cause of sciatica is piriformis syndrome approximately 6-8% of patients (1,5). It is still a poorly understood clinical syndrome relating to the proper diagnosis and most effective form of treatment (1,2,3,9,10). Sciatic nerve variants were considered as a possible unrecognized etiology in the piriformis syndrome by some authors (7,8,11-13).

The other clinical importance of these variants is postoperative palsy of sciatic nerve after hip joint surgery that is a poor result of the procedure. Stretching of the sciatic nerve or its branches has more risk during surgery in some variations between sciatic nerve and piriformis muscle (4). The variations of the sciatic nerve and the piriformis muscle have also significance for the posterior paratrochanteric portal (posterior portal) during arthroscopic surgery (14).

The division of the sciatic nerve may occur anywhere from the sacral plexus to the popliteal fossa. Some anatomical variations concerning its topography and division such as the division of the sciatic nerve in the popliteal fossa may be also responsible for failure of sciatic nerve popliteal blocks (10, 15, 16, 17).

The aim of this study was to present the anatomic variations of sciatic nerve divisions in that may have clinical importance for piriformis syndrome, hip arthroscopy and other clinical approaches to make surgeons be aware of these variations. Present study was undertaken to know the level of division, exit course and relationship to piriformis.

Materials and Methods

Twenty six formalin fixed adult male cadavers with no evidence of lower limb surgery or pathology were used for this study. Fifty two gluteal and lower limb regions of 26 cadavers fixed with formalin were evaluated by

means of classical anatomical dissection for tutorial purposes in Anatomy Department of Ege University Faculty of Medicine. The study conforms to the provisions of the Helsinki Declaration of 1964 and all subsequent revisions. The gluteus maximus was carefully elevated to expose the piriformis, the sciatic nerve including its division into the tibial and common peroneal nerves. The anatomical relationship between the sciatic nerve and the piriformis muscle, and division level of sciatic nerve in thigh was observed and recorded.

Results

In 44 of 52 lower limbs, the sciatic nerve exited the pelvis as a single branch through the infrapiriform foramen with no variation (84.62%).

In 12 of 52 gluteal regions or lower limbs, division variations of sciatic nerve was determined (23.08%). In 8 of 12 high divisions were observed in gluteal regions (15.38%). In one left side lower limb and three right side lower limbs, the common peroneal nerve and the tibial nerve entered deep gluteal region via the greater sciatic foramen below piriformis muscle separately (7.69%) (Figure-1).

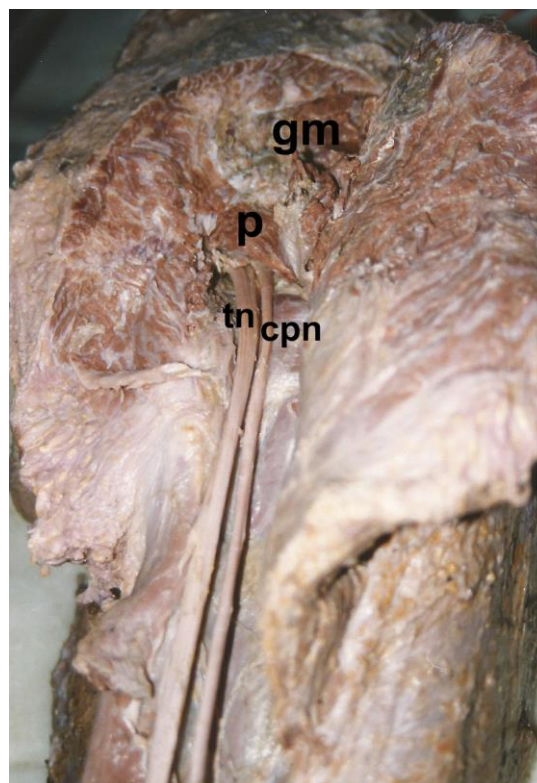


Figure-1. The common peroneal nerve and the tibial nerve entered deep gluteal region via the greater sciatic foramen below piriformis muscle separately (on the right side).
gm: Gluteus medius, p: Piriformis, cpn: Common peroneal nerve, tn: Tibial nerve.

Two separate nerve divisions passed above and through (or below) the piriformis muscle and then combined together to form common peroneal nerve while tibial nerve passing below the piriformis muscle in 4 lower limbs (7.69%). On the right side of a male cadaver, two separate nerve divisions passed above and below the piriformis muscle and then combined together to form common peroneal nerve while tibial nerve passing below the piriformis muscle (Figure-2).

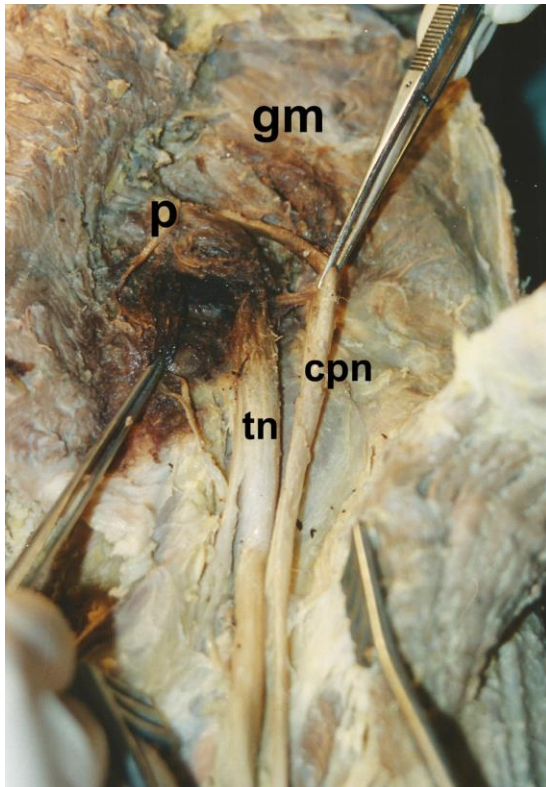


Figure-2. Two separate nerve divisions passed above and below the piriformis muscle and then combined together to form common peroneal nerve while tibial nerve passing below the piriformis muscle (on the right side).
gm: Gluteus medius, p: Piriformis, cpn: Common peroneal nerve, tn: Tibial nerve.

On the left side of this cadaver, common peroneal nerve passed through the piriformis muscle fibers and tibial nerve entered the lower limb below the piriformis muscle with an accessory piriformis muscle. The accessory piriformis had an independent tendon (Figure-3).

This variation seen on the left side was also observed as a unilateral variation on the left side of another cadaver without an accessory piriformis muscle (Figure-4).

In 2 of 12, high division occurred in the 1/3 upper portion of the thigh unilaterally (3.85%) (Figure-5). The division of sciatic nerve in the popliteal fossa was seen in two lower limbs (3.85%) (Figure-6).

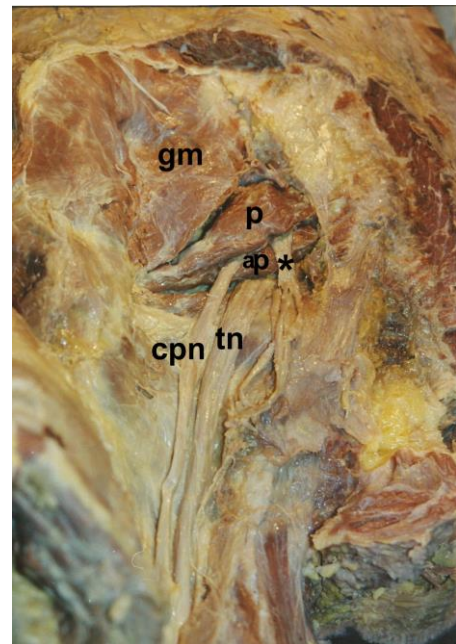


Figure-3. Common peroneal nerve passed through the piriformis muscle fibers and tibial nerve entered the lower limb below the piriformis muscle with an accessory piriformis muscle. The accessory piriformis had an independent tendon (on the left side).
gm: Gluteus medius, p: Piriformis, ap: Accessory piriformis, cpn: Common peroneal nerve, tn: Tibial nerve, *: inferior gluteal nerve.

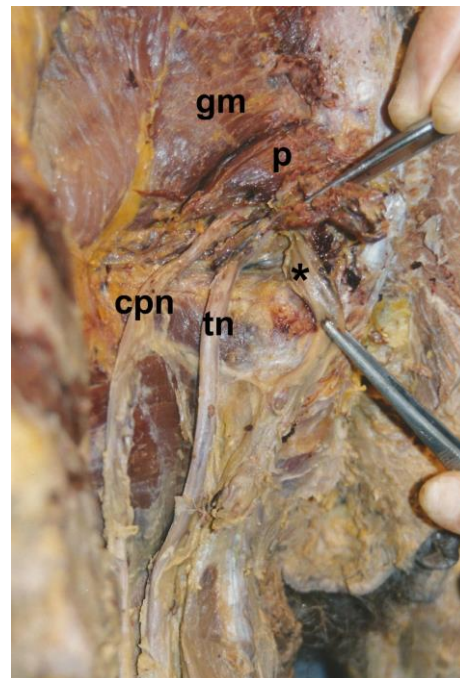


Figure-4. Common peroneal nerve passed through the piriformis muscle fibers and tibial nerve entered the lower limb below the piriformis muscle without an accessory piriformis muscle (on the left side).
gm: gluteus medius, p: piriformis, cpn: common peroneal nerve, tn: tibial nerve, *: inferior gluteal nerve.

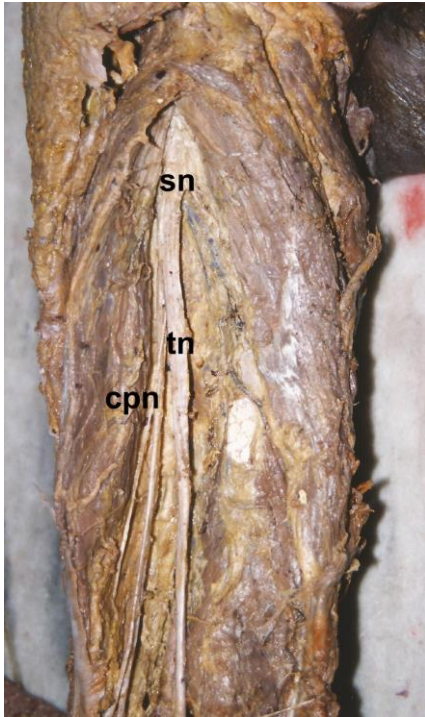


Figure-5. High division occurred in the 1/3 upper portion of the thigh (on the left side).
sn: Sciatic nerve, cpn: Common peroneal nerve, tn: Tibial nerve.

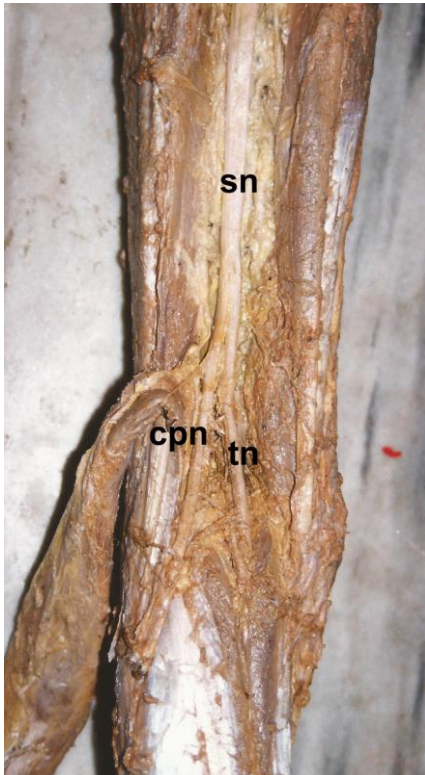


Figure-6. The division of sciatic nerve in the popliteal fossa (on the left side).
sn: Sciatic nerve, cpn: Common peroneal nerve, tn: tibial nerve.

Discussion

Beaton and Anson (18,19) described six anatomical relationships between the sciatic nerve and piriformis muscle using a six category classification system in 1938: (A) the sciatic nerve passing below the piriformis muscle, (B) a divided sciatic nerve passing through and below the piriformis muscle, (C) a divided nerve sciatic nerve passing above and below muscle, (D) an undivided sciatic nerve passing through the piriformis muscle, (E) a divided nerve passing through and above the muscle, (F) an undivided sciatic nerve passing above the piriformis muscle (2,3) (Figure-7). Smoll (5) presented the reported incidence of these six variations in over 6000 lower limbs from multiple cadaveric studies from the late 1800s until 2009. The type A, B, C, D, E and F found in 83.1, 13.7, 1.3, 0.5, 0.08 and 0.08%, respectively (2). Smoll (5) reported an interesting finding in his review that types D, E and F did not find in four largest cadaver series. Cassidy et al. (2) reported a new variation in 2012 as a subtype of B. We also observed this variation in one pelvis. In this variation the sciatic nerve passed below piriformis muscle but a smaller accessory piriformis muscle with its own separate tendon was present and this accessory piriformis muscle was between the common peroneal and tibial nerves.

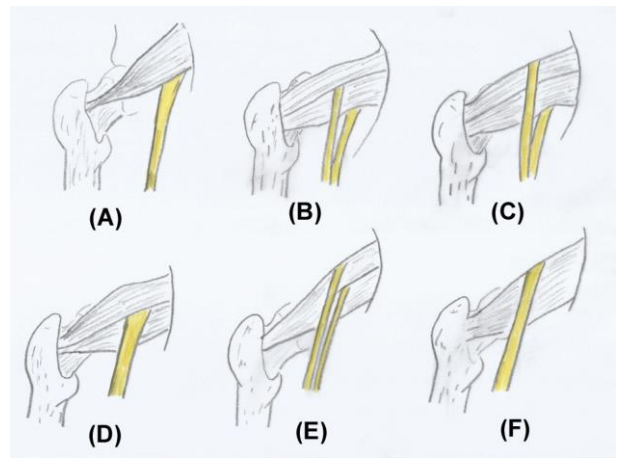


Figure-7. Classification of Beaton and Anson (posterior view).

Delabie et al. (13) studied with 104 buttocks from 52 randomly selected patients on MRI. They also described the accessory piriformis muscle as bifid and the peroneal nerve passed between two heads in 9.6% of cases.

Smoll (5) reported a systematic review about variations of the piriformis and sciatic nerve with clinical consequence. Thirty anatomical textbooks and six databases were searched to find dissection reports. According to this review, the percentage of anomalies was between 35.8% and 9.5% in gluteal region (5). In our study, division variations of sciatic nerve were determined in 15% of gluteal regions and lower limbs but

the division variation in only gluteal region was seen in 10%.

Pokorny et al. (4) determined one of the described variants bilaterally in only one cadaver of 91 cadavers. This variation was type IV. Type IV had the same anatomic features with type B of Beaton and Anson (4,5,18,19). Pais et al. (20) reported three cadavers with anatomical variants of sciatic nerve. Two of them had high division in the inferior portion of gluteal regions on both sides. We also observed a cadaver that had variations bilaterally but the type of variation on the contralateral side was not the same on this cadaver.

In attempts to explain possible causes of piriformis syndrome, studies have been conducted on cadavers to explore the anatomical variations of piriformis muscle and the sciatic nerve. The study of Beaton and Anson in 1938 involving 240 cadavers demonstrated that in 90% of specimens sciatic nerve exited below the piriformis muscle. The remaining 10% of specimens had six different types of anatomical variations (2). Although there is a widely held opinion about the relationship between piriformis syndrome and these anatomical variations, it is not clear yet. The studies of Broadhurst et al. (21) and Kirschner et al. (22) did not support this opinion. Broadhurst et al. (21) described a series of 27 patients undergoing ultrasound imaging of the buttock to see whether or not changes in the piriformis muscle in patients suffering from piriformis syndrome. They determined three variations but all of them were on the unaffected side. Kirschner et al. (22) also reported that some asymptomatic patients presented with these variations and some symptomatic patients did not.

One of the descriptions of the safe region for giving injections into the buttock is superior to a line extending from posterior superior iliac spine to the superior border of the greater trochanter (23). On the right side of a cadaver in present study, two separate nerve divisions passed above and below the piriformis muscle to form the common peroneal nerve (2.5%). The division passing superior to the muscle may be especially vulnerable to injury during intragluteal injections since the nerve was not in the safe region for injections.

The variations of sciatic nerve in gluteal region contribute to nerve palsy during the posterior approach total hip arthroplasty since this surgical approach involves detaching the piriformis tendon and the other short external rotators of the hip from the trochanter and upper thigh. Retraction of piriformis muscle may be responsible of stretching and damage to the nerve (3,24,25). Smoll (2010) mentioned that if type B, D or E variations were present, all or a part of sciatic nerve pierced the piriformis muscle and retraction can cause sciatic nerve compression as the muscle retracts medially, pulling on the nerve (5). The variation observed

in present study, passing through piriformis muscle fibers as two separate nerve divisions of common peroneal nerve, was not recorded in the literature previously. The common peroneal nerve in this variation determined in the present study may be also compressed or strangulated by the piriformis muscle fibers surrounding the nerve.

Pais et al. (20) reported in a cadaver the division of the sciatic nerve in its terminal branches inside the pelvis, tibial and common peroneal nerves, just before crossing the greater sciatic notch. The common peroneal nerve exited the pelvis above the piriformis muscle while the tibial nerve coursed deep to piriformis muscle. This variation was type C of Beaton and Anson (18,19). This variation was observed in present study in one cadaver unilaterally, but with a difference. The common peroneal nerve took a division splitting the piriformis muscle, while taking a division from above the piriformis muscle. This kind of high division can result in involvement of only one of the terminal branches in sciatica and may be a reason of atypical sciatic compressive syndrome.

Prakash et al. (9) performed a cadaveric study on 86 lower limbs. The sciatic nerve division in the lower part of the posterior compartment of the thigh was in 40.7%, while the division was in the popliteal fossa in 34.9% and proximal to its entrance in the gluteal region in 16.3%. In the series of present study, the division in the upper part of the posterior compartment of the thigh was differently observed in one lower limb.

The sciatic nerve block in the popliteal fossa is frequently administered for anesthesia and post-operative pain blockage for lower extremity surgery below the knee. The sciatic nerve division in the popliteal fossa and its depth have significant implications for popliteal block (7,15-17). Vloka et al. (15) suggested that insertion of the needle at 100 mm above the popliteal crease was most suitable placement, as a different opinion according to the classical teaching. Consequently, the nerve may divide into its terminal divisions at variable levels extending from sacral plexus till the popliteal fossa. Recognizing these anatomical variations can help clinicians in performing nerve blocks.

Conclusion

The anatomical variants related to the division of the sciatic nerve and piriformis muscle should be always kept in mind during surgical approaches and other clinical procedures. Knowledge such variations and differences has clinical significance to plan them and to get better treatment outcomes.

Conflict of interest and financial disclosure: Authors of this study have no conflict of interest and financial disclosure to declare.

References

1. Natsis K, Totlis T, Konstantinidis GA, Paraskevas G, Piagkou M, Koebke J. Anatomical variations between the sciatic nerve and the piriformis muscle a contribution to surgical anatomy in piriformis syndrome. *Surg Radiol Anat* 2014;36(3):273-80.
2. Cassidy L, Walters A, Bubbs K, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M. Piriformis syndrome: Implications of anatomical variations, diagnostic techniques, and treatment options. *Surg Radiol Anat* 2012;34(6):479-86.
3. Kanawati AJ. Variations of the sciatic nerve anatomy and blood supply in the gluteal region: A review of the literature. *ANZ J Surg* 2014;84(11):816-9.
4. Pokorny D, Jahoda D, Veigl D, Pinskerová V, Sosna A. Topographic variations of the relationship of the sciatic nerve and the piriformis muscle and its relevance to palsy after total hip arthroplasty. *Surg Radiol Anat* 2006;28(1):88-91.
5. Smoll NR. Variations of the piriformis and sciatic nerve with clinical consequence: A review. *Clin Anat* 2010;23(1):8-17.
6. Adibatti M, V S. Study on variant anatomy of sciatic nerve. *J Clin Diagn Res* 2014;8(8):AC07-9.
7. Grgić V. Piriformis muscle syndrome: Etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis and therapy. *Lijec Vjesn* 2013;135(1-2):33-40.
8. Güvençer M, Iyem C, Akyer P, Tetik S, Naderi S. Variations in the high division of the sciatic nerve and relationship between the sciatic nerve and the piriformis. *Turk Neurosurg* 2009;19(2):139-44.
9. Prakash, Bhardwaj AK, Devi MN, Sridevi NS, Rao PK, Singh G. Sciatic nerve division: A cadaver study in the Indian population and review of the literature. *Singapore Med J* 2010;51(9):721-3.
10. Coelho P, Melo C, Bernardes A. Rare anatomical variation of absence of the sciatic nerve: Completely substituted by the tibial and common fibular nerve. *Acta Med Port* 2013;26(3):283-6.
11. Battaglia PJ, Scali F, Enix DE. Co-presentation of unilateral femoral and bilateral sciatic nerve variants in one cadaver: A case report with clinical implications. *Chiropr Man Therap* 2012;20(1):34.
12. Hopayian K, Song F, Riera R, Sambandan S. The clinical features of the piriformis syndrome: A systematic review. *Eur Spine J* 2010;19(12):2095-109.
13. Delabie A, Peltier J, Havet E, Page C, Foulon P, Le Gars D. Relationships between piriformis muscle and sciatic nerve: radioanatomical study with 104 buttocks. *Morphologie* 2013;97(316):12-8.
14. Gomes BA, Ramos MR, Fiorelli RK, Almeida CR, Fiorelli SK. Topographic anatomical study of the sciatic nerve relationship to the posterior portal in hip arthroscopy. *Rev Col Bras Cir* 2014;41(6):440-4.
15. Vloka JD, Hadzić A, April E, Thys DM. The division of the sciatic nerve in the popliteal fossa: Anatomical implications for popliteal nerve blockade. *Anesth Analg* 2001;92(1):215-7.
16. Saleh HA, El-fark MM, Abdel-Hamid GA. Anatomical variation of sciatic nerve division in the popliteal fossa and its implication in popliteal nerve blockade. *Folia Morphol (Warsz)* 2009;68(4):256-9.
17. Chiang EP, Dangerfield P, Asay D, Cucchiario A, Berger JS. Ultrasound imaging of the sciatic nerve division in the popliteal fossa: a volunteer study. *Open J Anesthesiol* 2013;3(5):288-292.
18. Beaton LE, Anson BJ. The relation of the sciatic nerve and of its subdivisions to the piriformis muscle. *Anat Rec* 1937;70(1):1-5.
19. Beaton LE, Anson BJ. The sciatic nerve and the piriformis muscle: Their interrelation a possible cause of coccygodynia. *J Bone Joint Surg* 1938;20(3):686-8.
20. Pais D, Casal D, Bettencourt Pires MA, Furtado A, et al. Sciatic nerve high division: two different anatomical variants. *Acta Med Port* 2013;26(3):208-11.
21. Broadhurst NA, Simmons DN, Bond MJ. Piriformis syndrome: Correlation of muscle morphology with symptoms and signs. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(12):2036-39.
22. Kirschner JS, Foye PM, Cole JL. Piriformis syndrome, diagnosis and treatment. *Muscle Nerve* 2009;40(1):10-18.
23. Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. Fourth Edition. London: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999:560.
24. Khan RJ, Fick D, Khoo P, Yao F, Nivbrant B, Wood D. Less invasive total hip arthroplasty: Description of a new technique. *J Arthroplasty* 2006;21(7):1038-46.
25. Sosna A, Pokorny D, Jahoda D. Sciatic nerve palsy after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 2005;87(8):1140-1.

Bone mineral density in obese children with prediabetes

Prediyabeti olan obez çocukların kemik mineral dansitometreleri

Ala Üstyol

Mehmet Emre Atabek

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

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the relationships between bone mineral density (BMD) vs metabolic risk factors in obese adolescents with prediabetes.

Materials and Methods: A total of 131 obese children and adolescents, aged 6-18 years of age were enrolled the study. Prediabetes was determined by a fasting blood glucose level of ≥ 100 to 125 mg/dL or 2-hour oral glucose tolerance test value of ≥ 140 to 199 mg/dL. Five patients who were diagnosed as having type 2 diabetes were excluded and remaining participants were classified as normal glucose tolerance (NGT) and prediabetic. BMD was measured on calcaneus using quantitative ultrasound. BMD and metabolic parameters were investigated and compared in these two groups.

Results: There was no significant difference in BMD between children and adolescents with prediabetes (n=37) or NGT (n=89). The parameters of prediabetes did not affect BMD and these results did not change when we adjusted for weight, height, age, sex, pubertal status. The multivariate linear regression analysis revealed that the only independent factor associated with higher BMD was higher body mass index (BMI) (OR=0.007, 95%CI: 0.002-0.013, p=0.013). No significant associations were found between BMD and waist circumference or biochemical measurements.

Conclusion: Plasma glucose within the prediabetic range is not associated with bone mineral density in obese children. Thus, the positive association of BMI with BMD may be by means of alternative pathways.

Keywords: Bone mineral density, obesity, prediabetes, children.

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı prediyabetik obez çocuk ve ergenlerde kemik mineral dansitometresinin (KMD) metabolik faktörlerle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 6-18 yaş arasında 131 adet çocuk ve ergen dahil edildi. Prediyabet kriteri açlık kan glikozunun ≥ 100 -125 mg/dL aralığında olması yada glikoz yüklem testi 2. saat glikoz değerinin ≥ 140 -199 mg/dL arasında olması olarak belirlendi. Bu ölçütlere göre tip 2 diyabet tanısı alan 5 hasta çalışma dışı tutulurken geri kalanlar prediyabet ve normal glikoz toleranslı (NGT) hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldılar. KMD kalkaneustan kantitatif ultrason ölçüm cihazı ile yapıldı. Her iki grupta KMD ve metabolik parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: KMD yönünden prediyabet (n=37) ve NGT'li hastalar (n=89) arasında anlamlı bir fark yoktu. Prediyabet ölçütleri KMD'yi etkilemiyor; üstelik ağırlık, boy, yaş, cinsiyet ve ergenlik gibi KMD üzerine olası etkileri olabilecek parametrelere göre düzenleme sonrasında bu durum değişmiyordu. Lineer regresyon analizinde beden kitle indeksi (BKİ) ile KMD arasında pozitif ilişki bulundu (OR=0.007, 95%CI: 0.002-0.013, p=0.013). Bel çevresi ve diğer metabolik faktörler ile KMD arasında ise bir ilişki bulunamadı.

Sonuç: Prediyabetik aralıktaki glikoz değeri ile KMD arasında herhangi bir ilişki yoktur. Obez çocuklarda fazla BKİ ile KMD arasındaki pozitif korelasyonu açıklayacak bilinen metabolik parametreler dışında alternatif etkenler olabilir.

Anahtar Sözcükler: Kemik mineral dansitometresi, obezite, prediyabet.

Corresponding Author: Ala Üstyol

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

Received: 23.02.2017 Accepted: 21.04.2017

Introduction

Bone mass tends to constantly increase during childhood and adolescence (1). Diseases or conditions associated with inadequate bone mineral accrual during childhood may lead to suboptimal peak bone mass and risk of fracture in adulthood (2). Childhood obesity increases the risk of metabolic disorders including prediabetes, which has increased in prevalence amongst overweight and obese children, bringing significant implications for long-standing health (3). It remains controversial in the literature as to whether bone disease is a complication of obesity as some studies indicate that greater adiposity is connected with increased bone mass accrual, whereas others suggest that increased fat mass is not associated with better bone health (4-7). These inconsistencies in the obesity-bone quality studies have been attributed to the negative effect of prediabetes, which is not observed in all obese patients, on bone mineral density (BMD) (8). However, this conflict also exists among prediabetic patients. Whereas some studies report a positive association between prediabetes and bone mineral content or (BMC) (9,10), others suggest an inverse association (11,12) or no significant relationship (13). We aimed to investigate the relation between BMD and childhood obesity, and assess the effect of prediabetes on this relationship.

Materials and Methods

In this cross-sectional study, we enrolled obese children who presented to the outpatient clinic of the Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes at the Necmettin Erbakan University Research Center in Konya, Turkey. The inclusion criteria were as follows: age 6-18 years and obesity (BMI $\geq 95^{\text{th}}$ percentile for age and sex). Children were excluded if they were taking medications or had a previous history of type 1 or type 2 diabetes, or had a situation known to influence body composition, bone, or insulin metabolism (e.g. genetic, metabolic, or endocrine diseases). A total of 131 obese children and adolescents were enrolled into the study. A glucose tolerance test was used to determine glucose metabolism abnormalities. Five patients who were diagnosed as having type 2 diabetes were excluded and the remaining participants were classified as normal or prediabetic. This study was approved by the local ethics committee and was conducted in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Pubertal maturity was evaluated by pediatric endocrinologists in accordance with the definition of Marshall and Tanner. Tanner stage one was defined as prepubertal and Tanner stage two or above were defined as pubertal. Height was measured to the nearest 0.1 cm

using a rigid stadiometer. Body weight was measured while the participants were in their underwear to the nearest 0.1 kg using a balance beam medical scale. Body mass index (BMI) was calculated by body weight (kg) divided by height (m) squared. Waist circumference (cm) was measured at the midpoint between the last rib and the iliac crest. Blood samples were obtained the morning after overnight fasting from participants for assessment of glucose, insulin, triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol. After an overnight fast, an oral glucose tolerance test (OGTT) was performed using 1.75 g oral glucose solution per kilogram of body weight (to a maximum of 75 g). Blood was sampled and assayed for glucose and insulin at baseline and at 30, 60, 90, and 120 min relative to the oral glucose ingestion. Glucose and insulin were measured using glucose oxidase and immunoassay (IMMULITE Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), respectively. Vitamin D was measured using tandem mass spectrometry (ZIVAC).

Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated using the formula: fasting insulin ($\mu\text{U/mL}$) x fasting glucose (mg/dL) / 405. In accordance with the American Diabetes Association Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus guidelines (14), children were classified as prediabetic if they had impaired fasting glucose (IFG; fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dL and < 126 mg/dL) and/or impaired glucose tolerance (IGT; 2-h glucose ≥ 140 mg/dL and < 200 mg/dL). BMD was measured in the calcaneus with an ultrasonographic bone densitometer (Hologic's Sahara Sonometer). The results were reported as BMD in grams per square centimeter.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS version 21 for Windows (IBM SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Categorical variables were presented as counts and percentages. Normality of the distribution of the data was assessed using Kolmogorov-Smirnov test. Continuous data were presented with mean \pm standard deviations or median (minimum-maximum) according to normality of distribution of the data. Categorical variables were compared using Chi-square test and continuous variables were compared using Student's t or Mann-Whitney U tests as needed. Univariate correlation analyses were performed using Pearson or Spearman correlation tests depending on the normality of distribution of the data. Partial correlations between BMD and other factors were assessed with correction for age, sex, weight, height, pubertal state. After adjusting for covariates, multiple linear regression analysis was

performed to the entire sample to identify independent correlates of total body BMD.

Results

A total of 126 participants were enrolled to the study. A summary of the patients' characteristics based on glycemic status is shown in Table-1.

Table-1. Descriptive Characteristics of the Participants.

| Variable | Normal Glucose n=(89) | Prediabetic ^a n=(37) |
|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Sex (M/F) | 62/27 | 20/17 |
| Age (years) | 11.4±2.9 | 11.4±3.0 |
| Puberty (positive%) | 65/24 | 27/10 |
| Height (cm) | 148(125-182) | 146(119.5-177.5) |
| Weight (kg) | 54.75(32-110) | 63.5(28-100) |
| BMD (gr/cm ²) | 0.47(0.26-0.97) | 0.48(0.34-0.69) |
| BMI (kg/m ²) | 27.7±4.9 | 27.8±4.3 |
| Birth weight (g) | 3231±643 | 3273±537 |
| Fasting glucose(mg/dL) | 89.4±5.5 | 101.5±8.1* |
| 2-h glucose(mg/dL) | 111.2±14.6 | 133.1±28.0* |
| Fasting insulin(mU/mL) | 12(2.6-50) | 14(4.5-62)* |
| 2-h insulin (mU/mL) | 47(2.5-221) | 67(10.8-675)* |
| HOMA-IR | 2.5(0.6-11.7) | 3.4(1-18.7)* |
| HbA1c, % | 5.5(4.9-5.9) | 5.7(5.6-6.4)* |
| Triglycerides (mg/dL) | 100.5(35-352) | 96(35-229) |
| Total cholesterol (mg/dL) | 159(107-232) | 163(118-215) |
| HDL-C (mg/dL) | 45.2±10.0 | 41.2±9.1* |
| LDL-C (mg/dL) | 99.1±26.5 | 104.6±21.7 |
| Alt (U/L) | 19(9-100) | 18(6-117) |
| Waist circumference (cm) | 96.6±13.2 | 96.2±12.1 |
| 25 OH vitamin D | 12.4±5.6 | 12.5±3.9 |

BMD: Bone mineral density; BMI: Body mass index; HOMA-IR: Homeostatic model assessment of insulin resistance; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol.

^aPre-diabetes was defined as having a fasting plasma glucose ≥100 mg/dL but <126 mg/dL or 2-h values in the oral glucose tolerance test of ≥140 mg/dL but < 200 mg/dL. *p<0.05 compared with Normal Glucose Group

Eighty-nine of the children were classified as normal and 37 were classified as prediabetic. Fasting glucose, 2-hr glucose, fasting insulin, 2-hr insulin, HBA1C, HOMA-IR were higher and HDL-cholesterol was lower in the prediabetic group compared with the normal group. No significant differences existed between the groups regarding age, sex, pubertal status, height, weight, BMI, birth weight, triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol, ALT, uric acid, vitamin D level and waist circumference. There was no significant difference in BMD between the prediabetic and normal children. Table-2 shows partial correlations (adjusting for weight, height, age, sex, pubertal status) in the total sample

between the glucose - insulin variables, lipids, and BMD. Levels of the these factors were not significantly correlated with BMD. The analyses were repeated based on prediabetes and the results did not change (Table-3). Multivariate linear regression analysis revealed that the independent factor associated with higher BMD was higher BMI (OR=0.007 95%CI 0.002-0.013 p=0.013) (data not shown). Figure-1 scatter/dot graph showing the correlation between BMI (kg/m²) and BMD (gr/cm²).

Table-2. Partial Correlations of BMD with Biochemical Parameters in the Total Sample (Adjusting For Weight, Height, Age, Sex, Pubertal Status).

| Variable | r | p |
|-----------------|-------|------|
| Fasting glucose | -0,7 | 0,4 |
| 2-h glucose | 0,1 | 0,3 |
| Fasting insulin | -0,09 | 0,9 |
| 2-h insulin | 0,15 | 0,11 |
| HOMA IR | -0,16 | 0,86 |
| Triglyceride | -0,4 | 0,6 |
| HDL | -0,05 | 0,5 |
| LDL | -0,12 | 0,9 |
| Cholesterol | -0,04 | 0,6 |

Table-3. Partial correlations of BMD with biochemical parameters in obese children with normal glucose levels and with pre-diabetes (adjusting for weight, height, age, sex, pubertal status).

| Variable | Normal glucose(n=89) | Prediabetes (n=39) |
|-----------------|----------------------|--------------------|
| | r/p | r/p |
| Fasting glucose | -0.05/0.6 | -0.1/ 0.5 |
| 2-h glucose | 0.05/0.6 | 0.08/0.6 |
| Fasting insulin | 0.03/0.7 | 0.02/0.9 |
| 2-h insulin | 0.03/0.7 | 0.3/0.1 |
| HOMA-IR | 0.02/0.8 | 0.02/0.9 |
| Triglyceride | -0.12/0.9 | -0.03/0.8 |
| HDL | -0.14/0.2 | 0.2/0.1 |
| LDL | 0.013/0.9 | 0.04/0.9 |
| Cholesterol | -0.042/0.7 | 0.02/0.9 |

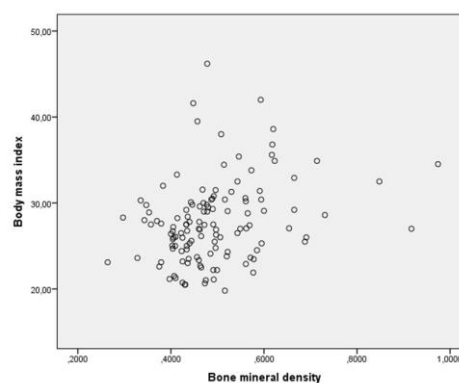


Figure-1. Scatter/dot graph showing the correlation between BMI (kg/m²) and BMD (gr/cm²).

Discussion

Rates of obesity and associated diabetes have increased for children of all age groups. As an example, when one considers the glucose metabolism among the youth in the United States of America, the prevalence of prediabetes / diabetes has recently increased from 9% to 23% (15). Few studies have reported on the effects of prediabetes on bone metabolism. The study of Afghani et al. (11) was the first in the pediatric population that sought the influence of prediabetes on bone in overweight children. After the study of Dimitri et al. (16) that suggested a relationship between childhood obesity and skeletal fractures, several studies were conducted regarding the relationship between obesity, prediabetes, and BMD (8,12,17,18).

Our study showed no results depicting a significant difference in BMD in prediabetic versus normal subjects. These results did not seem to change when the effect of sex and pubertal status were analyzed. Although these findings are in line with those of Afghani et al, they conducted their research in prepubertal children and defined the presence of prediabetes only with IGT (11). In our study fasting glucose, 2-h glucose, insulin, 2-h insulin, HOMA-IR, HbA1c, did not affect BMD and these results did not change when we adjusted for important covariates. This finding suggests that abnormal glucose regulation does not have major harmful effects on bone health in obese children. This result is consistent with some previous studies. Firstly, Lee et al. (13) found no association between any prediabetes criteria and BMD in adult subjects. Another study in adolescent children with metabolic syndrome failed to show a relationship between glucose levels and BMD (18). However, several studies found a significant association between markers of glucose regulation and BMD, suggesting a detrimental effect of insulin resistance on bone health in children (8,11,12,17).

Among the factors that underlie these controversies, inhomogeneity between diagnostic criteria used to define prediabetes or glucose dysregulation may be important. Some of these studies only used the presence of IFG or IGT to indicate prediabetes and this may be considered an important limitation. However, Cheng et al suggested that fasting plasma glucose (FPG) is inadequate for viewing prediabetes in obese young people and the OGTT is the best way to detect the prediabetic state (19). Another study that investigated screening markers of IGT revealed that HbA1C was the only predictor of IGT (20). This data can explain why all markers of glucose regulation have not been consistently associated with BMD in these or other studies.

Studies in adults have shown that triglycerides and HDL were negatively correlated with BMD (21). Pollock et al's (8) studies found no association between lipids and BMD in prepubertal children. Silva (18) et al found that the association between lipids and BMD changes were dependent on sex; triglycerides were inversely correlated with BMD only in female adolescents. We observed no association between lipid levels and BMD, and this did not change according to the pubertal status or sex.

We found one significant relationship in this study, there was a positive correlation between BMI and BMD. Body size has been suggested as the strongest sole determinant of BMD. This association was attributed weight bearing and to the endocrine properties of adipose tissue, which forms estrogen from androstenedione (11). The study of Lorentzon and et al. (21) suggested that cortical bone parameters at the tibia were correlated with fat mass while this was not valid for the radius. This finding supports the positive effect of weight bearing on BMD. This could also explain the positive correlation that we found between BMI and the BMD of the calcaneus.

Visceral adiposity has been shown to be deleterious for bone health (17,18,22). This relationship is attributed to the strong association between metabolic disturbance and visceral rather than subcutaneous adiposity (18). Although we did not directly measure visceral adiposity, we assessed this parameter through measurement of waist circumference, which is often used as a substitute for visceral adiposity, and found no correlation between BMD and waist circumference. As with the direct effect of insulin resistance parameters, the indirect effects of these parameters such as waist circumference were also not correlated with BMD.

Despite high BMD in patients with type 2 diabetes (23), diabetes has been associated with an increased risk of bone fracture, possibly reflecting the effect of falls due to impairment of visual sharpness or proprioception caused by diabetes (24).

Obesity has been suggested to be a risk factor for vitamin D deficiency. It is estimated that as much as 87.5% of obese children have vitamin D insufficiency / deficiency (25). We could not analyze the influence of vitamin D status on BMD between the two groups because of our small sample size, similar levels of vitamin D in the normal and prediabetic groups. Furthermore, the results of all patients whose vitamin D levels were studied were recorded as insufficient. It may be important to consider vitamin D status when analyzing the effect of obesity and the prediabetes on BMD. Vitamin D status has not been taken into account

by earlier studies that have investigated the relationship between BMD and prediabetes.

Our study has some limitations. Firstly this is a cross-sectional study. Secondly, ultrasonography was used to determine BMD in place of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). However, ultrasonography is a reliable diagnostic tool for identifying osteoporosis and quantitative ultrasound is commonly used in clinical practice because it is less costly and transportable than DEXA (26-28). Obesity is associated with elevated systemic inflammatory markers. A relation has been reported between rising inflammatory markers in obese patients and osteocalcin, a bone turnover marker (29). On that basis, we might have obtained more

enlightening data concerning BMD if we had investigated inflammatory markers and bone turnover markers in our study. Furthermore, data regarding dietary habits and physical exercise, the major risk factors for low BMD were not available in this study.

Conclusion

Obesity-associated glucose metabolism abnormalities that serve as indicators for prediabetes had no influence on BMD. The relationship between obesity and BMD seems because of generalized rather than central obesity.

References

1. Boot AM, de Ridder MA, van der Sluis IM, van Slobbe I, Krenning EP, Keizer-Schrama SM. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone* 2010;46(2):336-41.
2. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81(6):1804-9.
3. Haemer MA, Grow HM, Fernandez C, et al. Addressing prediabetes in childhood obesity treatment programs: Support from research and current practice. *Child Obes* 2014;10(4):292-303.
4. Clark EM, Ness AR, Tobias JH. Adipose tissue stimulates bone growth in prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2534-41.
5. Leonard MB, Shults J, Wilson BA, Tershakovec AM, Zemel BS. Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone dimensions. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2):514-23.
6. Janicka A, Wren TA, Sanchez MM, et al. Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):143-7.
7. Pollock NK, Laing EM, Baile CA, Hamrick MW, Hall DB, Lewis RD. Is adiposity advantageous for bone strength? A peripheral quantitative computed tomography study in late adolescent females. *Am J Clin Nutr* 2007;86(5):1530-8.
8. Pollock NK, Bernard PJ, Wenger K, et al. Lower bone mass in prepubertal overweight children with prediabetes. *J Bone Miner Res* 2010;25(12):2760-9.
9. Haffner SM, Bauer RL. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism* 1993;42(6):735-8.
10. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, et al. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam Study. *Bone* 1996;18(6):545-9.
11. Afghani A, Cruz ML, Goran MI. Impaired glucose tolerance and bone mineral content in overweight Latino children with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(2):372-8.
12. Lawlor DA, Sattar N, Sayers A, Tobias JH. The association of fasting insulin, glucose, and lipids with bone mass in adolescents: Findings from a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):2068-76.
13. Lee JH, Lee YH, Jung KH, et al. Bone mineral density in prediabetic men. *Korean Diabetes J* 2010;34(5):294-302.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S55-60.
15. May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008. *Pediatrics* 2012;129(6):1035-41.
16. Dimitri P, Wales J, Bishop N. Fat and bone in children - differential effects of obesity on bone size and mass according to fracture history. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3):527-36.
17. Pollock NK, Bernard PJ, Gutin B, Davis CL, Zhu H, Dong Y. Adolescent obesity, bone mass, and cardiometabolic risk factors. *J Pediatr* 2011;158(5):727-34.
18. Nóbrega da Silva V, Goldberg TB, Mosca LN, Bisi Rizzo Ada C, Teixeira Ados S, Corrente JE. Metabolic syndrome reduces bone mineral density in overweight adolescents. *Bone* 2014;66(1):1-7.
19. Cheng C, Kushner H, Falkner BE. The utility of fasting glucose for detection of prediabetes. *Metabolism* 2006;55(4):434-8.
20. Tsay J, Pomeranz C, Hassoun A, et al. Screening markers of impaired glucose tolerance in the obese pediatric population. *Horm Res Paediatr* 2010;73(2):102-7.
21. Lorentzon M, Landin K, Mellström D, Ohlsson C. Leptin is a negative independent predictor of areal BMD and cortical bone size in young adult Swedish men. *J Bone Miner Res* 2006;21(12):1871-8.
22. Russell M, Mendes N, Miller KK, et al. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1247-55.

23. van Daele PL, Stolk RP, Burger H, et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995;122(6):409-14.
24. R kel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34(3):193-205.
25. Radhakishun N, van Vliet M, von Rosenstiel I, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in Dutch multi-ethnic obese children. *Eur J Pediatr* 2015;174(2):183-90.
26. Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, et al. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: The 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2008;11(1):163-87.
27. Maggi S, Noale M, Giannini S, ESOPPO Study Group. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: The ESOPPO study. *Osteoporos Int* 2006;17(2):237-44.
28. Glassy CM, Glassy MS, Guggenheim C. Relationship between self-reported high-heeled shoe use and bone mineral density using quantitative ultrasound at a community health fair. *Clin Rheumatol* 2013;32(1):37-41.
29. Greco EA, Francomano D, Fornari R, et al. Negative association between trunk fat, insulin resistance and skeleton in obese women. *World J Diabetes* 2013;4(2):31-9.

Cosmetic aspects in minimally invasive parathyroidectomy: Is minimally invasive approach superior?

Kozmetik yönüyle minimal invaziv paratiroidektomi: Minimal invaziv yaklaşım daha mı üstün?

Özer Makay¹

Varlık Erol²

Gökhan İçöz¹

Şafak Öztürk³

Övünç Akdemir⁴

Mahir Akyıldız¹

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, İzmir, Turkey

²Başkent University Zübeyde Hanım Practice and Research Center, Department of General Surgery, İzmir, Turkey

³Medical Park Hospital, Clinic of General Surgery, İzmir, Turkey

⁴Medical Park Hospital, Clinic of Plastic and Reconstructive Surgery, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study was to determine whether minimally invasive parathyroid surgery has any positive impact on cosmesis.

Materials and Methods: This case control study included 28 parathyroidectomized patients, who had been operated between January 2006 – December 2008. All patients were called back for at least 8 months after surgery. Demographics were recorded. Minimally invasive parathyroidectomy versus conventional parathyroidectomy were compared by means of skin features (using Fitzpatrick's classification), results of patient and independent observer scar assessment scales and photographic scar analysis by the blinded plastic surgeon.

Results: There were no differences in demographics and Fitzpatrick's classification between both groups. As expected, incision length of the minimal invasive group was significantly shorter (2.6 ± 0.5 cm vs. 4.9 ± 1.0 cm, $p=0.02$). Meanwhile, no significant difference in objective outcomes of patients between groups was recorded. There was also no significant difference in photographic scar analysis between groups, while independent observer scar assessment scale scores were better in the minimal invasive group ($p=0.03$).

Conclusion: Although superior results of an independent observer, assessment of cosmesis by the plastic surgeon and the patient him/herself revealed no superiority of the minimally invasive approach, when compared to conventional parathyroid surgery.

Keywords: Parathyroidectomy, minimally invasive surgery, cosmesis, scar.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı minimal invaziv paratiroidektominin kozmetik üzerine olumlu bir etkisinin olup olmadığını belirlemesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu olgu kontrol çalışması, Ocak 2006-Aralık 2008 tarihleri arasında opera edilen 28 paratiroidektomili hastayı kapsamaktadır. Tüm hastalar operasyondan en az 8 ay sonra kontrole çağırıldı. Demografik verileri kaydedildi. Minimal invaziv paratiroidektomi ve konvansiyonel paratiroidektomi, operasyon sonrası cilt özellikleri açısından (Fitzpatrick's sınıflaması kullanılarak belirlenen) bir plastik cerrah tarafından hasta sonuçları ve bağımsız gözlemci skar değerlendirme skalası, fotografik skar analizi vasıtasıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında demografik veriler ve Fitzpatrick's sınıflaması açısından farklılık saptanmadı. Beklendiği gibi minimal invaziv grubun insizyon uzunluğunun daha kısa olduğu belirendi (2.6 ± 0.5 cm'ye 4.9 ± 1.0 cm; $p=0.02$). İki grup arasında objektif sonuçlar açısından anlamlı bir fark belirlenmedi. Fotografik skar analizi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark belirlenmezken, bağımsız gözlemci skar değerlendirme skalası sonuçlarının minimal invaziv cerrahi grubunda daha iyi olduğu belirlendi ($p=0.03$).

Corresponding Author: Özer Makay
Ege University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, İzmir, Turkey

Received: 02.02.2017 Accepted: 20.02.2017

Sonuç: Bağımsız bir gözlemci tarafından daha iyi sonuçlar olduğu belirtilse de, kozmetik sonuçlar bir plastik cerrah ve hasta tarafından değerlendirildiğinde minimal invaziv cerrahinin konvansiyonel cerrahiye göre bir üstünlüğünün olmadığı belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Paratiroidektomi, minimal invaziv cerrahi, kozmetik, skar.

Introduction

Beauty has been an incredible source of inspiration to people for centuries. This has led to the emergence of a myriad of artwork. Besides, in history, wars have been carried out for the sake of 'beauty'. Beauty influenced the art of surgery as well. Since remaining scars after surgeries were believed to shadow beauty, surgeons forced themselves to hide the traces of their artwork and to decrease the length of incision and area of surgical dissection in years. Since it is more common in women and considering the anatomical site of surgery, which is the bare neck, this paradigm shift affected thyroid and parathyroid surgery, as expected. The consequences of surgical wound trauma and the final appearance of the surgical scar are of considerably priority, since these neck surgeries are considered safe surgical procedures due to modern surgical techniques.

The first endoscopic cervical parathyroidectomy was defined by Gagner (1) in 1996, and the first endoscopic thyroidectomy by Huscher et al. (2) in 1997. The first minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) for thyroid lesions with a diameter minor than 3 cm had been described in 1998 by Miccoli (3) and he defined this method as safe and effective, resulting with excellent cosmetic outcomes in all patients. Another original technique was described in 2000 by Ohgami et al. (4). They introduced an endoscopic thyroidectomy, using the breast approach, to avoid an operative scar in the neck (4). Ikeda et al. (5), introducing endoscopic thyroidectomy using transaxillary approach in 2000, reported that the cosmetic result of the procedure was excellent and sensory loss in the neck could be neglected.

Until recently, a number of studies have examined patient satisfaction with scar cosmesis following the so-called minimally invasive parathyroidectomy and/or thyroidectomy (6-14). Most of these (6-9,13) reported an increase in patient satisfaction with scar aesthetic after minimally invasive surgery. However, only a very few examined cosmetic outcomes or patient satisfaction using validated systematic measures or assessment scales, or had a follow-up, more than 6 months after surgery (10-12,14). Despite the propensity for smaller incisions or scarless surgical techniques, the issue of incision length still appears to be controversial. In this study, we aimed to determine whether minimally invasive parathyroid surgery had any positive impact on cosmetic outcomes by using different scales, carried out by the patient, an observer and the plastic surgeon.

Materials and Methods

A total of 58 patients had been operated between January 2006 – December 2008 due to parathyroid adenoma. Out of these 58 cases, 35 cases reported to come for the long-term follow-up. Twenty-eight of them were included in this case control study. The primary endpoint was objective wound appearance after more than 8 months postoperatively. Our secondary endpoints were patient and observer tendency on scar formation. Exclusion criteria included repeat operations (for recurrent disease or complications); those with concomitant conditions that might influence wound healing, such as immunosuppression or allergies to adhesive tape; those converted to longer incisions or those having applied any local chemical that actively promotes the healing process of the skin and reduces scarring. Telephone interviews were conducted and patients were invited for an assessment at the outpatient clinic. Based on a previously reported, similar, but prospective study, conducted by O'Connell et al. (12), using an α of .05 and a power of 0.8, the required sample size to show a conservative difference of 3 points on a 10-point scale between groups was calculated as 9 patients for each group of the study. We did not perform another 'a priori' power analysis.

Seven patients out of the 58 cases were excluded; 5 due to revised surgeries (previous surgeries performed elsewhere) and 2 due to local application of chemicals, else than sunscreen that was advised to all patients postoperatively. The overall response rate was 55%. A total of 28 returned for long-term follow-up assessment and an informed consent had been obtained. All patients were called back for at least 8 months after surgery. The reason why we used a minimum of 8 months after surgery was based on the knowledge that wound healing is being completed at that time (15).

Demographics were recorded. Minimally invasive parathyroidectomy (MIP) vs. conventional parathyroidectomy (CP) were compared by means of skin features (using Fitzpatrick's classification) (Table-1), results of patient and independent observer scar assessment scales and photographic scar analysis by the blinded plastic surgeon (OA) (Table-2).

MIP was defined as surgery carried out with a <2.5 cm skin incision, at the level of the traditional Kocher's incision. Nevertheless, MIP was not only depending on the small incision, but also in respect of the extent of the dissection and whether the surgery was targeted on one specific parathyroid gland, based on preoperative work-

up. Due to traction of the skin, caused by retractors, the length of the incision might increase up to 3 cm. CP was defined as surgery carried out with a 4-6 cm skin incision, where four parathyroid glands generally had been explored. Once the hyperfunctioning parathyroid glands had been removed successfully, strap muscles were closed with an absorbable suture (3/0 vicryl) and the platysma muscle, as well as the subdermal layer, were closed with running absorbable sutures, using 3/0 vicryl. Adhesive strips were used to close the epidermal layer. These were placed vertically along the wound with no separation between each strip. The adhesive strips were left in situ until they fell off (typically 7–14 days). All operations were performed by surgeons who are specialized in endocrine surgery (OM, GI, MA). In the conventional approach, the patients received a cervical incision of at least 3 cm.

Table-1. Fitzpatrick's Classification Scale (17).

| Skin Type | Skin Color | Characteristics |
|---------------------------|---|-------------------------------------|
| I (scores 0-7) | White; very fair; red or blond hair; blue eyes; freckles | Always burns, never tans |
| II (scores 8-16) | White; fair; red or blond hair; blue, hazel or green eyes | Usually burns, tans with difficulty |
| III (scores 17-25) | Cream white; fair with any eye or hair color; very common | Sometimes mild burn, gradually tans |
| IV (scores 25-30) | Dark Brown; typical Mediterranean Caucasian skin | Rarely burns, tans with ease |
| V (scores over 30) | Dark brown; Middle Eastern skin types | Very rarely burns, tans very easily |
| VI | Black | Never burns, tans very easily |

Table-2. Outcomes of Demographic Data.

| | Minimally invasive surgery (n=13) | Conventional surgery (n=15) | p value |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|---------|
| Age | 52±9.2 | 57±10.7 | 0.07 |
| Gender | | | |
| Male | 2 | 1 | |
| Female | 11 | 14 | 0.21 |
| Follow-up (months) | 22±6.4 | 28±10.4 | 0.15 |
| Fitzpatrick's classification scale | | | |
| 1 | 1 | 1 | |
| 2 | 3 | 4 | |
| 3 | 7 | 9 | 0.1 |
| 4 | 2 | 2 | |

We used three scales to evaluate the results of the scar formation, as mentioned above. Before, we wanted to know the natural state of the skin in both groups. The Fitzpatrick Scale is a numerical classification schema for the color of the skin that has been used by many skin care professionals, in order to determine how someone will respond or react to different treatments (16). This scale was developed in 1988 by Thomas B. Fitzpatrick (17), as a way to classify the response of different types of skin to ultraviolet light (Table-1). It classifies a person's complexion and the tolerance of sunlight.

The aesthetic evaluation was assessed by the patients and an independent observer, namely the Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS). This is a validated scar assessment tool that has been shown to be a reliable method for scar assessment by Draaijers et al. (18) and has been used in a similar and well-designed study by O'Connel et al. (12).

Patient scar assessment scale (PSAS) included 6 parameters and was used to assess patients' complaints as well. In this scale, patients were asked to rate their perception to; scar pain, itching, colour, stiffness, thickness and regularity of the scar. A score of 10 represented the worst possible outcome. The observer scar assessment scale (OSAS) included 5 parameters; vascularization, pigmentation, thickness, relief and pliability of the scar. A fourth year medical student (AK) was asked to rate these and a score of 10 represented the worst possible outcome.

Photographs (all frontal views) of the wounds were obtained with a Finepix S5200, Fuji, 18-55 mm lens stabilized on a tripod with standardized lighting and background features (Figure-1). The image files were assessed by a consultant plastic surgeon on the same computer monitor in a blinded manner. The 'plastic surgeon scar assessment scale' included 3 parameters; pigmentation, thickness and distortion of the scar. Wound appearance was asked to be assessed using a Likert scale, based on these 3 parameters. A score of 10 represented the worst possible outcome.

Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Ege University faculty of Medicine.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using SPSS release 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). All quantitative data were presented as mean values ± standard error of the mean. Continuous variables were assessed using the Mann-Whitney U and Fisher Exact test. A p<0.05 was considered statistically significant.



Figure-1. Postoperative views of recovered incisions. **A1.** Mini incision parathyroidectomy (well-healed); **B1.** Conventional thyroidectomy (well-healed); **B2.** Mini-incision parathyroidectomy (bad-healed).

Results

Of the 28 cases, 25 (89.3%) were women and only 3 (10.7%) were men. The MIP and CP groups were matched in terms of age, gender, follow-up time and Fitzpatrick's classification. Demographic data, including results of Fitzpatrick's classification scale has been presented in Table-3. The mean follow-up period was 22 ± 6.4 months in the minimally invasive group and 28 ± 10.4 months in the conventional surgery group ($p=0.15$). As expected, incision length of the minimal invasive group was significantly shorter (2.6 ± 0.5 cm vs. 4.9 ± 1.0 cm; $p=0.02$). The parathyroid adenoma was successfully identified and removed in all cases and histopathological evaluation of the specimen confirmed a hypercellular parathyroid tissue. No complications related to parathyroid surgery such as recurrent laryngeal nerve palsy, bleeding, surgical site infection or hypocalcaemia were noted in either the MIP group or the CP group.

Table-3. Results of Assessment Scales.

| | Minimally invasive surgery (n=13) | Conventional surgery (n=15) | p value |
|---|--|-----------------------------------|------------|
| Patient scar assessment scale (PSAS) | 8.6 ± 1.1 | 8.2 ± 2.8 | 0.59 |
| Observer scar assessment scale (OSAS) | 8.2 ± 1.8 | 12.2 ± 2.7 | 0.03 |
| Plastic surgeon assessment scale | 4.5 ± 1.7 | 5.2 ± 0.7 | 0.92 |

Results of PSAS, OSAS and plastic surgeon scar assessment scale are presented in Table-3. There was no improvement in both wound appearance and complaints related to the scar in the MIP group,

compared to the CP group using the patient assessment scale (8.6 ± 1.1 vs. 8.2 ± 2.8 ; $p=0.59$) and plastic surgeon assessment scale (4.5 ± 1.7 vs. 5.2 ± 0.7 ; $p=0.92$). The observer score performed by the independent assessor revealed an improvement in wound healing in the MIP group, compared to the CP group (8.2 ± 1.8 vs. 12.2 ± 2.7 ; $p=0.03$).

Discussion

This study reveals that the benefits regarding cosmetic outcomes after minimally invasive surgery, seen previously in other reports, could not be documented. Minimally invasive surgery had no positive effect on patients' scar evaluation after MIP, based on assessment scales. This reflects the result that patients were as well satisfied with cosmetic results of the conventional surgery, as the minimally invasive procedure. Patients' late postoperative symptoms were minimal and the appearances of scars were acceptable after MIP or CP. According to the plastic surgeon's blinded assessment, there was no significant difference between both groups. Thus, the relationship between scar length and patient assessment scores does not appear to be as certain as previously thought.

Parathyroid surgery has evolved over the last decades, particularly with the advent of minimally invasive thyroid surgery, resulting in shorter incision lengths. A shorter incision, however, does not necessarily mean an improvement of patient's overall satisfaction (19). Despite the fact that smaller incisions are regarded as improving wound appearance in general, the exposure is often very limited. Significant retraction during surgery is warranted to provide adequate access to target the pathologic gland. The force of retraction, which may give way to inadvertent stretching and lengthening of the incision, has also been considered to be associated with damage to the wound edge, which may alter normal wound healing.

Until recently, several so-called minimally invasive techniques have been described and carried out safely for parathyroid gland surgery; the unilateral approach, radioguided surgery, open minimally invasive (mini-incision) surgery, video-assisted and fully endoscopic parathyroidectomy, as well as robot-assisted surgery. These have been proposed to improve cosmetic outcomes (19). MIP has become very popular and an incision of 3 cm or less in length or no scar in the neck has been the main features differentiating minimally invasive approaches from traditional approaches (11). General characteristics of minimally invasive techniques are; a smaller incision, when compared to classic open transverse cervical incision and a targeted approach, focused on the pathological parathyroid gland(s). Especially focused parathyroidectomy has been adopted widely, since it is accepted to be a simple procedure carried out without the need for any additional equipment

on hand, and as successive as the traditional approach on the other hand. According to the International Association of Endocrine Surgeons' Survey, more than half of the surgeons implemented the MIP (20). MIP must be recommended only for patients with sporadic hyperparathyroidism and when preoperative concordant imaging studies have localized a single adenoma. Patients suspected for multiglandular disease on imaging studies or patients with familial hyperparathyroidism may not be eligible for these limited procedures. The advantages of MIP are reported as follows: decreased operating times, decreased hospital stay, reduced level of physical invasiveness, and better cosmetic results (21).

To evaluate the expectations of the surgical patient is of utmost importance, since expectations influence the patient's perception of the surgical outcome. It is this perception that determines the ultimate psychological response to the results of the operation (22). The concept of image is important for understanding the psychological reaction to sequelae of surgery. The cosmetic importance of the front of the neck comes from its anatomical visibility. This is why in patients undergoing thyroid and parathyroid surgery, it is important to assess patients' expectations before the procedure. These expectations influence patient's perception on the surgical outcome. The potentially important body image factors affecting patient satisfaction, include patients' subjective perception to the surgical change, patients' expectations, social evaluation of surgical change and age, as well as gender (23). Since surgeons are aware of these expectations awaiting better patients' satisfaction after smaller or no neck scar, a lot of new surgical techniques, like mini-incision, endoscopic, robotic, transaxillary and video-assisted techniques have been developed, as presented above. Meanwhile, new techniques describe for thyroid and parathyroid surgery carry potential new risks, as expected (24). Increased satisfaction with scar cosmesis is expected to be the primary clinical advantage of these approaches. However, not all studies showed statistically significant difference in scar cosmesis between the groups beyond months (11,12,14).

Long-term follow-up regarding scar assessment is important, because of the time warranted for the natural wound healing process. A criticism may be made towards why at least 8 months' time point to perform wound assessment after surgery was chosen as an appropriate time. As previously reported by O'Connell et al (12), the cellular processes that underlie scar remodeling are most active during the first 6 months following the creation of a wound. These wounds then undergo greatly reduced remodeling over the subsequent 6 months, with indefinite minimal remodeling that is lifelong (12). This means that any study reporting

early postoperative data regarding scar assessment should be criticized.

In this study, approximately half of the patients were treated with MIP and experienced skin incisions and scars less than 3 cm (mean 2.6 cm) in length. Although superior results of independent observers, assessment of cosmesis by the plastic surgeon and the patient him/herself revealed no superiority of the minimally invasive approach, when compared to conventional parathyroid surgery. These results are supported by the prospective cohort study by O'Connell et al (12). A combined group of 11 patients treated by conventional-access thyroidectomy and parathyroidectomy (mean incision length, 7.6 cm) were compared to a group of 11 patients treated by minimal access parathyroidectomy (mean incision length, 3.4 cm). Patients with smaller incision were not more satisfied than patients having longer incision. No significant differences were found between objective measures of scar appearance such as the Vancouver and Patient & Observer Scar Assessment Scales (POSAS). Besides, there was increased visibility of the conventional surgery group scars by the named naive viewers. That study gives us further evidence that the length of incision does not affect patient satisfaction and suggests that the issue of parathyroidectomy scar satisfaction is not only simply being a question of length. However, the study of O'Connell et al. may be criticized due to its small sample size and the mean age of the population reaching 70 years. This came in for criticism by Terris and Seybt (25) and they comment that elderly women would not be concerned with the appearance of their scar as the young patients do. The mean age of our study group was 54+9.3. This confirms the results regarding PSAS of the latter study and shows that scar perception is not changing between young and old patients, as asserted by Terris and Seybt.

Another study, carried out by Linos et al. (11), reported that minimally invasive procedures for the thyroid and parathyroid gland were not associated with statistically significant improvements in patient satisfaction. A recent paper systematically reviewed the evidence for whether minimally invasive techniques were comparable to conventional bilateral neck exploration methods in terms of success and complication rate; and if they were comparable, which technique is likely to be best for cosmesis, patient safety and satisfaction (26). Based on the evidence, long term cosmetic satisfaction has not been shown to be significantly better for bilateral neck exploration compared with minimally invasive parathyroidectomy. Another long-term study, with a higher number of cases assigned to each group is therefore essential to verify the findings of these studies.

Despite this, since the lack of studies regarding parathyroid surgery, there are studies reporting surgical

approaches like minimally invasive video-assisted surgery may result in additional advantages compared to conventional surgery for the thyroid in terms of pain relief and cosmetic outcomes (6,8,27). A trial of video-assisted thyroidectomy versus conventional thyroidectomy showed that although lasting longer, the minimally invasive approach was related to an improved cosmetic outcome and less post-operative pain scores (6). These results are supported by Gal et al (27). who also found that the minimally invasive approach offered distinct advantages to selected patients in terms of very good to excellent cosmetic results and reduced postoperative distress. A recent meta-analysis reported that minimally invasive video-assisted thyroidectomy is superior to conventional surgery in terms of cosmesis and pain relief (28).

The limitation of most of these studies is the method of scar assessment, which has generally been conducted via a simple patient-reported Likert scale of satisfaction. A better analysis of scar appearance and patient satisfaction would be gained by use of a validated scar assessment tool that includes objective scoring of scar appearance by an independent observer, such as the 'Patient & Observer Scar Assessment Scale (POSAS)' or Vancouver Scar Assessment Scale. These assessment scales are assessing more than just the appearance of scars using parameters like vascularity, pigmentation, thickness, relief, pliability, color, stiffness, regularity of the wound and patient factors such as pain and itching. Another point to criticize is the short follow-up time for scar assessment.

As other studies do, this study also possesses certain limitations. One of these limitations is its retrospective nature and the small sample size. Recall bias represents

a major threat to the internal validity of retrospective studies. Nevertheless, regarding the power analysis of the similar prospective cohort study of O'Connell et al (12), using an α of 0.05 and a power of 0.8, at least 9 samples for each group would be sufficient to show a difference of 3 points on a 10-point scale. We therefore assume the risk of type II error to be low in this study. Another limitation is the lack of patient satisfaction assessment. This may be achieved by carrying out future studies, using approved questionnaires and surveys regarding health-related quality of life as well.

Overall, this is one of the very few studies addressing the impact of the incision length of parathyroid surgery on cosmetic outcome in the long term. In addition, this study reveals that parathyroidectomy needs not be performed through excessively short incisions for the sake of scar appearance. Although observers were more able to point out a worse cosmetic appearance in the conventional surgery group, the patients themselves did not seem to notice any benefit with smaller scars.

Conclusion

Although superior results of an independent observer, assessment of cosmesis by the plastic surgeon and the patient him/herself revealed no superiority of the minimally invasive approach, when compared to conventional parathyroid surgery.

Informed consent. Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Conflict of interest. The authors declare they have no conflict of interest. The authors received no funding for this study.

References

1. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996;83(6):875.
2. Huscher CS, Chiodini S, Napolitano C, Recher A. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc* 1997;11(8):877.
3. Miccoli P, Berti P, Conte M, Bendinelli C, Marcocci C. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(11):849-51.
4. Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y, et al. Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmesis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10(1):1-4.
5. Ikeda Y, Takami H, Niimi M, Kan S, Sasaki Y, Takayama J. Endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. *Surg Endosc* 2001;15(11):1362-4.
6. Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, Materazzi G, Baldacci S, Rossi G. Comparison between minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: A prospective randomized study. *Surgery* 2001;130(6):1039-43.
7. Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, Vignali E, Pinchera A, Marcocci C. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study. *Surgery* 1999;126(6):1117-22.
8. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Video-assisted vs conventional thyroid lobectomy: A randomized control trial. *Arch Surg* 2002;137(3):301-4.
9. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Takayama J, Niimi M, Kan S. Clinical benefits in endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. *J Am Coll Surg* 2003;196(2):189-95.
10. Böhm B, Minner S, Engelhardt T, Rodiger H. Long term cosmetic results following thyroid resection. *Chirurg* 2005;76(1):54-7.
11. Linos D, Economopoulos KP, Kiriakopoulos A, Linos E, Petralias A. Scar perceptions after thyroid and parathyroid surgery: Comparison of minimal and conventional approaches. *Surgery* 2013;153(3):400-7.

12. O'Connell DA, Diamond C, Seikaly H, Harris JR. Objective and subjective scar aesthetics in minimal access vs conventional access parathyroidectomy and thyroidectomy surgical procedures: A paired cohort study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(1):85-93.
13. Toll EC, Loizou P, Davis CR, Porter GC, Pothier DD. Scars and satisfaction: do smaller scars improve patient-reported outcome? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(1):309-13.
14. Tolley N, Garas G, Palazzo F, et al. Long-term prospective evaluation comparing robotic parathyroidectomy with minimally invasive open parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Head Neck* 2016 Apr; 38(Suppl 1):E300-6.
15. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg* 2005;31(6):674-86
16. Wang LZ, Ding JP, Yang MY, Chen DW, Chen B. Treatment of facial post-burn hyperpigmentation using micro-plasma radiofrequency technology. *Lasers Med Sci* 2015;30(1):241-5.
17. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124(6):869-71.
18. Draaijers LJ, Tempelman FRH, Botman YAM, et al. The patient and observer scar assessment scale: A reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(7):1960-5.
19. Henry JF. Minimally invasive thyroid and parathyroid surgery is not a question of length of the incision. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(5):621-6.
20. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002;137(9):1055-9.
21. Henry JF, Thakur A. Minimal access surgery - thyroid and parathyroid. *Indian J Surg Oncol* 2010;1(2):200-6.
22. O'Hara MW, Ghoneim MM, Hinrichs JV, Mehta MP, Wright EJ. Psychological consequences of surgery. *Psychosom Med* 1989;51(3):356-70
23. Massetti M, Nataf P, Babatasi G, Khayat A. Cosmetic aspects in minimally invasive cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(2):73-5.
24. Dralle H, Machens A, Thanh PN. Minimally invasive compared with conventional thyroidectomy for nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(4):589-99.
25. Terris DJ, Seybt MW. Cosmesis in thyroid and parathyroid surgery: a matter of perspective. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(10):1120; author reply 1120-1.
26. Gracie D, Hussain SS. Use of minimally invasive parathyroidectomy techniques in sporadic primary hyperparathyroidism: systematic review. *J Laryngol Otol* 2012;126(3):221-7.
27. Gal I, Solymosi T, Szabo Z, Balint A, Bolgar G. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: A prospective randomized study. *Surg Endosc*. 2008;22(11):2445-9.
28. Radford PD, Ferguson MS, Magill JC, Karthikesalingham AP, Alusi G. Meta-analysis of minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Laryngoscope* 2011;121(8):1675-81.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında tümör ilişkili makrofajların tümör progresyonundaki rolü

The role of tumor-associated macrophages on tumor progression in non-small cell lung carcinoma

Merih Tepeoğlu F.Zeynep Taştepe B.Handan Özdemir

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Akciğer kanseri tüm dünyada kanserden ölümlerin en sık sebebidir. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK) da en sık görülen akciğer kanser tipidir. Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında, tümör ilişkili makrofajların (TAM) tümör progresyonu ve metastaz üzerindeki etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında KHDAK tanısı alan 80 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların klinik takip bulguları kaydedildi ve tüm olgulara immünohistokimyasal olarak CD 68 antikoruna uygulandı.

Bulgular: Olguların 36'sı (%45) skuamöz hücreli karsinom (SHK), 36'sı (%45) adenokarsinom, 6'sı (%7.5) büyük hücreli karsinom ve 2'si de (%2.5) adenoskuamöz karsinom idi. Yapılan immünohistokimyasal çalışma sonucunda, 28 olgunun (%35) tümör dokusunda 1+, 21 olgunun (%26.3) tümör dokusunda 2+ ve 31 olgunun (%38.8) tümör dokusunda ise 3+ TAM yoğunluğu izlendi. Evre 1 olan 32 hastanın yalnızca 1 tanesi (%3.1) 3+ TAM yoğunluğuna sahipken, evre 2 olan 32 hastanın 17'sinde (%53.1) ve evre 3+4 olan 16 hastanın ise 13'ünde (%81.3) 3+ TAM yoğunluğu saptandı. TAM yoğunluğu 1+ olan hastaların ortalama yaşam ömrü 39.7±17.4 ay iken, TAM yoğunluğu 2+ olan hastaların 36.6±17.1 ay ve TAM yoğunluğu 3+ olan hastaların ise 27.3±18.4 aydı (p<0.05).

Sonuç: Bu çalışmada, patolojik T evresi ve TNM evresi yüksek olan KHDAK'da TAM sayısının daha yüksek olduğu görüldü ve yüksek TAM sayısı olan hastaların ortalama sağkalım süresinin de, düşük TAM sayısı olan hastaların sağkalım süresinden kısa olduğu saptandı.

Anahtar Sözcükler: Akciğer, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, tümör ilişkili makrofaj.

Abstract

Aim: Lung cancer remains the leading cause of cancer-related mortality in all over the world. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most frequent type of lung carcinoma. In the current study, the effects of tumor-associated macrophages (TAM) on tumor progression and metastasis in NSCLC were investigated.

Materials and Methods: Eighty NSCLC cases, which were diagnosed in Başkent University Medical School, Department of Pathology between January 2011 and May 2016 were included into the study. Clinical follow-up findings of the patients were recorded and CD68 immunohistochemistry was performed to all of them.

Results: Histologically, 36 cases (45%) were squamous cell carcinoma, 36 cases (45%) were adenocarcinoma, 6 cases (7.5%) were large cell carcinoma, and 2 cases were adenosquamous carcinoma (2.5%). The density of TAM in tumor tissue was 1+ in 28 cases (35%), 2+ in 21 cases (26.3%) and 3+ in 31 (38.8%) cases by immunohistochemistry. In addition, the density of TAM was 3+ in only 1 (3.1%) of 32 stage 1 patients, 17 (53.1%) of 32 stage 2 and 13 (81.3%) of 16 stage 3 and 4 patients had 3+ TAM density. The average survival was 39.7±17.4 months, 36.6±17.1 months and 27.3±18.4 months respectively (p<0.05), in the the patients who had 1+, 2+ and 3+ TAM density.

Conclusion: In the current study, we detected that the number of TAM is higher in NSCLC patients who had higher pathological T and TNM stage. Also, an average survival of the patients who had a higher number of TAM was shorter than the patients who had a lower number of TAM.

Keywords: Lung, non-small cell lung carcinoma, tumor-associated macrophages.

Yazışma Adresi: Merih Tepeoğlu

Başkent Üniversitesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi:22.03.2017 Kabul Tarihi: 30.05.2017

Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada kanserlerden ölümlerin en sık sebebidir (1). Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır (1,2). KHDAK'lerinde tüm hastalar içinde sağkalım %15 iken, opere edilebilir hastalarda bu oran %50-60'tır (1,2). İnflamatuvar mikro çevrenin tümör gelişimi ve ilerlemesinde etkili olduğu ve bu iki antiteyi birbirine bağlayan durumun, inflamasyonun onkogenleri aktive etmesi ve sonucunda inflamatuvar sürecin kansere yol açması olduğu düşünülmektedir (3). Tümör mikro çevresinde bulunan tümör ilişkili makrofajlar (TAM), salgıladıkları çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, inflamatuvar mediyatörler ve proteolitik enzimler ile tümör progresyonunda rol oynamaktadır. TAM'lar, immünsüpresyon, metastaz, anjiyogenez ve lenfanjiyogenez üzerine etki göstererek tümörün ilerlemesine katkı sağlamaktadır. (4,5). Solid organ tümörleri üzerinde yapılan bazı araştırmalarda, yüksek yoğunlukta TAM içeren tümörlerin daha ileri evrede oldukları ve daha sık metastaz yaptıkları gösterilmiş olup. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde ise TAM'ların tümör dokusunda fazla bulunmalarının kötü prognostik faktör olduğunu vurgulayan çeşitli çalışmalar mevcuttur (6,7). Bu çalışmada da, KHDAK'lerinde tümör ilişkili makrofajların (TAM) tümör progresyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2011 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında KHDAK tanısı alan ve düzenli klinik takibi olan 80 olgu çalışmaya dahil edildi. Her olgunun dosyasından takip süresi, hayatta kalma süresi ve klinik takip bilgilerine [akciğer grafisi, pozitron emisyon tomografi (PET), ve manyetik rezonans görüntüleme (MR), preoperatif ve postoperatif tedavileri] ulaşıldı. Çalışmaya Hastane Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

Her olgunun hemotoksilen&eozi (H&E) boyalı preparatlarının tamamı yeniden değerlendirilerek, olguların tümü *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) tarafından 2015 yılında modifiye edilen TNM sistemi ve patolojik evrelendirilmesine göre yeniden evrelendirildi. Skuamöz hücreli karsinom histolojik tipindeki tümörler iyi-orta-az diferansiye ve adenokarsinom histolojik tipindeki tümörler asiner, lepidik, solid, papiller baskın paternlerine göre sınıflandırıldı. Ayrıca ameliyatın şekli, cerrahi sınırların durumu, plevra tutulumu, lenfovasküler invazyon varlığı yeniden değerlendirildi. Lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda lenf nodlarına ait H&E boyalı preparatların tamamı tekrar incelenerek lenf nodu metastazları yeniden değerlendirildi. Her bir olgu için tümör histolojik tipini en iyi temsil eden ve komşu normal akciğer

dokusunu da içeren parafin bloklar seçilerek, immünhistokimyasal olarak kullanıma hazır *Cluster of Differentiation 68* (CD68) antikoruna (monoklonal, klon KP1, DAKO), DAKO Autostainer Link 48, Denmark cihazında otomatik olarak çalışıldı. CD68 monoklonal antikoruna ile tümör içindeki makrofajların varlığı değerlendirildi. CD68 ile boyanan makrofajlar x400 orijinal büyütmede ve en yüksek 3 alanda sayılarak ortalama değerler bulunarak 3 skor altında değerlendirildi; CD68 boyalı makrofaj sayısı 0-5 arasında ise Skor 1, 5-15 arasında ise Skor 2 ve 15'den fazla ise Skor 3 olarak gruplandırıldı.

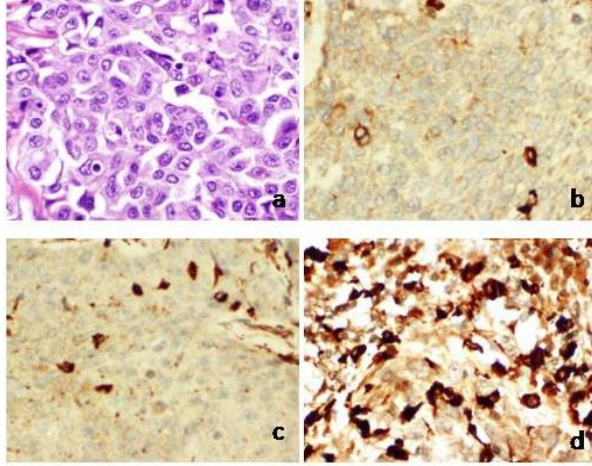
Verilerin istatistiksel analizleri *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows* yazılımı, *version 15.0*, SPSS Inc, Chicago, IL, USA ile yapıldı. Klinikopatolojik verilerin immünhistokimyasal veriler ile karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Mann-Whitney U testi (iki grup arasındaki karşılaştırma) ve Kruskal Wallis testi (ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırma) kullanıldı. Kantitatif değişkenler için değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. 'p' değeri 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak verildi.

Bulgular

Çalışmamızda incelenen KHDAK'li 80 hastanın 9'u (%11.3) kadın ve 71'i (%88.8) erkekti. Hastaların ortalama yaşları 63.46 \pm 9.19 (37-47) olup, hastalar ortalama 34.3 \pm 18.2 (1-70) ay süre ile takip edildi. Hastaların 49'u (%61.2) halen yaşamakta iken, 31 hasta (%38.5) 34.3 \pm 18.2 aylık takip süresi içerisinde kaybedildi. Hastaların 15'i (%18.84) operasyon öncesi neoadjuvan kemoterapi (KT) almıştı. Operasyon sonucu incelenen materyallerde, 80 hastanın 36'sında (%45) skuamöz hücreli karsinom (SHK), 36'sında (%45) adenokarsinom, 6'sında (%7.5) büyük hücreli karsinom ve 2'sinde (%2.5) adenoskuamöz karsinom saptandı. SHK tanısı alan 36 hastanın 6'sı (%16.7) iyi diferansiye, 24'ü (%66.7) orta derece diferansiye ve 6'sı (%16.7) az diferansiye idi (Şekil-1). Adenokarsinom tanısı alan 36 hastanın ise 21'i (%58.3) asiner, 9'u (%25) solid, 2'si (%5.5) papiller, 2'si (%5.5) lepidik ve 1'i (%2.7) mikropapiller paternde idi. Olguların klinik parametreleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Klinik parametreler kendi aralarında değerlendirildiğinde, tümörün histolojik tipi ile hastaların patolojik T evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0.05$). Skuamöz hücreli karsinomlu hastaların %33'ü erken T evresine (pT1) sahipken, %16.7'si ileri T evresindeydi (pT2b ve T3). Buna karşılık non-skuamöz hücreli karsinomlu hastaların (adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom) ise %43'ünün erken T evresinde ve %34.1'inin ileri T evresinde oldukları görüldü. Benzer şekilde, tümörün histolojik tipi ile hastaların klinik evreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Skuamöz hücreli tümörler, non-skuamöz

hücreli tümörlere göre daha yüksek klinik TNM evresine sahip idi ($p<0.05$). Ayrıca hastaların patolojik T evresi ile tedavi sonrası nüks/metastaz gelişimi arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulundu ($p=0.05$). Buna göre ileri T evresindeki hastalarda, erken T evresindeki hastalar ile karşılaştırıldıklarında, tedavi sonrasında daha yüksek oranda nüks/metastaz görüldüğü tespit edildi. Benzer şekilde klinik evresi yüksek olan hastalarda daha sık oranda metastaz gelişimi olduğu görüldü ($p<0.05$).



Şekil-1. a. Histopatolojik olarak geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleollü iri hücrelerden oluşan az diferansiye bir skuamöz hücreli karsinom olgusu izleniyor (hematoksilen&eoziin, x400). b,c,d. Olgunun immünohistokimyasal olarak CD68 antikoruna ile farklı tümör alanlarında izlenen skor 1 (b), skor 2 (c) ve skor 3 (d) TAM boyanma yoğunluğu görülüyor (CD68, x400).

Yapılan immünohistokimyasal çalışma sonucunda, KHK tanısı almış 80 hastanın 28'inin (%35) tümör dokusunda 1+, 21'inin (%26.3) tümör dokusunda 2+ ve 31'inin (%38.8) tümör dokusunda ise 3+ TAM yoğunluğu izlendi (Şekil-1). Hastaların TAM yoğunluğu ile klinikopatolojik parametreleri arasındaki ilişki Tablo-2'de gösterilmiştir. TAM yoğunluğu 1+ olan hastaların ortalama yaşam ömrü 39.7 ± 17.4 ay iken, TAM yoğunluğu 2+ olan hastaların 36.6 ± 17.1 ay ve TAM yoğunluğu 3+ olan hastaların ise 27.3 ± 18.4 aydı. Tümördeki TAM yoğunluğu arttıkça, ortalama yaşam ömrünün anlamlı şekilde kısaldığı görüldü ($p<0.05$). Benzer şekilde TAM ile patolojik T evresi ($p<0.05$), lenf nodu metastazı ($p<0.001$) ve TNM klinik evresi ($p<0.001$) arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Neoadjuvan KT alan 15 hastanın 4'ünde (%26.7) 1+ TAM yoğunluğu, 4'ünde (%26.7) 2+ TAM yoğunluğu, 7 tanesinde (%46.6) ise 3+ TAM yoğunluğu saptanmış olup, istatistiksel olarak neoadjuvan KT ile TAM yoğunluğu arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p>0.05$).

Takip süresi içinde ölen 31 hastanın 7'sinde 1+, 9'unda 2+ ve 15 tanesinde de 3+ TAM yoğunluğu saptanmış, yaşayan 49 hastanın ise 21'inde 1+, 12'sinde 2+ ve 16'sında da 3+ TAM yoğunluğu görüldü. Bu bulgularla istatistiksel olarak ölen/yaşayan hastalar ile TAM yoğunluğu arasında anlamlı ilişki görülmüş olup, kanserden ölen hastalardaki TAM sayısı, yaşayan hastalardaki TAM sayısına göre daha yüksek bulundu ($p>0.05$). (Tablo-2).

Tablo-1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer kanseri Tanısı Almış 80 Hastanın Klinik Parametreleri.

| Klinik Parametre | | n (%) |
|------------------------------|--------------------------|------------|
| Kadın | | 9 (%11.3) |
| Erkek | | 71 (%88.8) |
| Neoadjuvan kemoterapi | Var | 15 (%18.8) |
| | Yok | 65 (%81.3) |
| Histolojik tip | Skuamöz hücreli karsinom | 36 (%45.0) |
| | Adenokarsinom | 36 (%45.0) |
| | Büyük hücreli karsinom | 6 (%7.5) |
| | Adenoskuamöz karsinom | 2 (2.5) |
| Patolojik T evresi | 1 | 31 (%38.8) |
| | 2 | 37 (46.3) |
| | 3 | 12 (%15.0) |
| Lenf nodu metastaz varlığı | 0 | 48 (%60.0) |
| | 1 | 21 (%26.3) |
| Uzak organ Metastazı varlığı | 2 | 11 (%13.8) |
| | Yok | 78 (%97.5) |
| Klinikopatolojik evre | Var | 2 (%2.5) |
| | 1a | 22 (%27.5) |
| | 1b | 10 (%12.5) |
| | 2a | 20 (%25.0) |
| | 2b | 12 (%15.0) |
| | 3a | 14 (%17.5) |
| | 4 | 2 (%2.5) |

Tablo-2. Hastaların Klinik Parametreleri ve Tümördeki TAM Yoğunluğu Arasındaki İlişki.

| | | TAM yoğunluğu | | | Toplam | p |
|----------------------------------|---------|---------------|--------------|--------------|--------|--------|
| | | 1+ (n, %) | 2+ (n, %) | 3+ (n, %) | | |
| Histolojik tip | SHK | 14 (%38.9) | 8 (%22.2) | 14 (%38.9) | 36 | >0.05 |
| | AK | 13 (%36.1) | 11 (%30.6) | 12 (%33.3) | 36 | |
| | BHK | 1 (%16.7) | 1 (%16.7) | 4 (%66.7) | 6 | |
| | ASK | 0 (-) | 1 (%50) | 1 (%50) | 2 | |
| Patolojik T evresi | T1 | 15 (%48.4) | 10 (%32.3) | 6 (%19.4) | 31 | <0.05 |
| | T2 | 10 (%27) | 7 (%18.9) | 20 (%54.1) | 37 | |
| | T3 | 3 (%35) | 4 (%26.3) | 5 (%38.8) | 12 | |
| Lenf nodu metastazı (N) | Yok | 26 (%54.2) | 14 (%29.2) | 8 (%16.7) | 48 | <0.001 |
| | Var | 2(%6.3) | 7(%21.9) | 23(%71.9) | 32 | |
| Klinik evre (TNM) | 1 | 20 (%62.5) | 11 (%34.4) | 1 (%3.1) | 32 | <0.001 |
| | 2 | 7 (%21.9) | 8 (%25) | 17 (%53.1) | 32 | |
| | 3 | 0 (-) | 2 (%14.3) | 12 (%85.7) | 14 | |
| | 4 | 1 (%50) | 0 (-) | 1 (%50) | 2 | |
| Vasküler invazyon varlığı | Yok | 16 (%41) | 11 (%28.2) | 12 (%30.8) | 29 | >0.05 |
| | Var | 12 (%29.3) | 10 (%24.4) | 19 (%46.3) | 41 | |
| Tedavi sonrası Metastaz gelişimi | Yok | 24 (%36.9) | 19 (%29.2) | 22 (%33.8) | 65 | >0.05 |
| | Var | 4 (%26.7) | 2 (%13.3) | 9 (%60) | 15 | |
| Tedavi sonrası Nüks gelişimi | Yok | 28 (%37.8) | 17 (%23) | 29 (%39.2) | 74 | >0.05 |
| | Var | 0 (-) | 4 (%66.7) | 2 (%33.3) | 6 | |
| Yaşam durumu | Yaşiyor | 21(%42.9) | 12 (%24.5) | 16 (%32.6) | 49 | <0.05 |
| | Ölmüş | 7(%22.6) | 9 (%29) | 15 (%48.4) | 31 | |

TAM: Tümör ilişkili makrofaj, SHK: Skuamöz hücreli karsinom, AK: Adenokarsinom, BHK: Büyük hücreli karsinom, ASK: Adenoskuamöz karsinom.

Tartışma

Akciğer kanseri her iki cinsiyette de en sık ölüme sebep olan kanser tipidir (1). Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri de, akciğer kanserleri içerisinde en sık görülen (%85) tümörlerdir (2).

KHDAK'lerinin tedavisi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olup, hastaların büyük oranda ileri evrede tanı almaları sebebiyle sağkalımları oldukça kısadır (1-3). Son yıllarda hastaların prognozlarını ve sağkalımlarını belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu araştırmaların bazıları inflamasyon ile kanser arasında ilişki olduğunu göstermektedir (4-10). İnflamatuvar mikro çevrenin tümör gelişimi ve ilerlemesinde etkili olduğu bilinmektedir. İnflamasyon ilişkili programın onkogenleri aktive ettiği ve bunun sonucunda inflamatuvar durumun kansere yol açtığı düşünülmektedir (4-10). Bu yolda ise transkripsiyon faktörleri, TGF- β gibi sitokinler ve kemokinler rol almaktadır (4). Normalde tümörü infiltre eden immün hücrelerin büyük kısmını tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) oluşturur. Geri kalanı ise tümör ilişkili makrofajlar (TAM), dendritik hücreler ve granülositlerden ibarettir. Tümör mikro çevresindeki bu hücrelerin bir kısmı immün aktivasyonu desteklerken, diğer kısmı inflamasyonu baskılama yönünde çalışırlar.

Makrofajlar kanda dolaşan monositlerden köken almaktadır. TGF- β , monositlerin makrofaja diferansiye olmalarında etkilidir (4). Makrofajlar heterojenik davranışlar gösterip, içlerinde buldukları mikro

çevrelerine uyum sağlamak için fenotiplerini değiştirebilirler (makrofaj polarizasyonu) ve böylece dokularda M1 ve M2 olmak üzere 2 farklı makrofaj tipine diferansiye olabilirler (5). M1 makrofajlar, lipopolisakkarit ve gama interferon (IFN γ) gibi klasik aktivatörler ile aktive olarak bakterisidal ve antijen-sunucu hücre olarak görev yapıp, naif CD4+ T hücrelerinin Th1 efektor hücreler ve Th17 hücrelerine farklılaşmasını düzenlerler. Bunun aksine M2 makrofajlar ise alternatif yoldan IL-4, IL-10, IL-13 tarafından aktive olurlar ve CD4+ Th2 hücreleri ve T-reg farklılaşmasını düzenlerler. Böylece M2 makrofajlar B hücrelerinden antikor sentezlenmesini etkinleştirirken, sitotoksik CD8+ T hücrelerini ise baskırlar. Bunun sonucunda ise mikro çevredeki CD4+/CD8+ T lenfosit oranında artmaya sebep olurlar (5). Tümör mikro çevresinde bulunan TAM'lar ise M2 fenotipinde makrofajlardır. Tümörde TAM'ların artışı sağlayan, tümör hücrelerinden salgılanan *colony-stimulating factor-1* (CSF-1), *chemokine ligand* (CCL) 2-3-4-5-8, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa (MIP-1 α), makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi monosit kemoatraktanlarıdır. Tümör mikro çevresinde bulunan TAM'lardan salgılanan çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, inflamatuvar mediyatörler ve proteolitik enzimler, tümör progresyonunda etkili olan immünsupresyon, metastaz, anjiyogenez ve lenfanjiyogenezde oldukça etkilidir (4,5).

TAM'lar anjiyogenez üzerine etkisini, tümör kitlesindeki düşük oksijen basıncı ya da hipoksi sonucu salınan inflamatuvar moleküllerin etkisi ile ortama gelmeleri ve VEGF, fosforilaz ve ürokinaz plazminojen aktivatör gibi birçok anjiyogenik faktörler salgılaması ve bu moleküllerin de endotel hücrelerinin çoğalmasını, migrasyonunu ve yeni damarlara farklılaşmasını sağlaması ile gerçekleştirir. (5). Yine TAM'lardan salınan temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), *transforming* büyüme faktörü (TGF α ve β) de tümör hücrelerinde büyümeyi tetikler ve endotelde stimülasyona neden olarak tümör vaskülaritesini artırır (5).

TAM'lar ayrıca çeşitli immünmodulatör sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak, konağın tümöre karşı olan immün yanıtını azaltırlar. Salgıladıkları bu maddeler ile sitotoksik T hücreler gibi anti-tümörojenik hücrelerin ortama gelmesini engeller, CCL17 ve CCL22 kemokin salgısı ile de T-reg ve Th2 hücreler gibi immün yanıtı baskılayan hücrelerin ortama ulaşmasına katkıda bulunurlar ve diğer antijen sunan hücrelerde down-regulasyona sebep olurlar. Lenfanjiyogenez üzerine etkisini de, özelleşmiş endotel hücrelerinden lenfatiklerin oluşmasını başlatan VEGF-C ve VEGF-D gibi büyüme faktörlerini salgılayarak gerçekleştirirler (5).

Literatürde yapılan çalışmalarda, çeşitli organ tümörlerinde yüksek sayıda TAM varlığının kötü prognoz ve metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kolon kanserinde TAM sayısının artmasıyla tümörün evre ve histolojik derecesinin arttığı gösterilmiş olup karaciğer metastaz riskinin de yüksek olduğu bildirilmiştir (9,10). Ayrıca epitelyal over karsinomlarında da TAM yoğunluğunun histolojik derece ile ilişkili olduğu bulunmuştur (11). Özofagus skuamöz hücreli karsinomda (12), mesane kanserinde (13), malign melanomda (14) TAM yoğunluğunun yüksek olduğu olgularda tümör invazyonunun fazla olduğu bildirilmiştir. Zhang ve ark. (15,16) yaptığı bir çalışmada ise, yüksek TAM sayısının mide, ürogenital ve baş-boyun karsinomlarında kötü prognoz ve yaşam ömrü ile ilişkili olduğu bulunurken, kolorektal kanserli hastalarda ise iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

KHDAK'li hastalarda yapılan birçok çalışmada ise TAM yoğunluğunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilirken bunun tersini söyleyen yayınlar da vardır. Zhang ve ark. (15,16), akciğer adenokarsinomlarında TAM yoğunluğunun lenfanjiyogenezi artırarak lenf nodu metastazına yol açtıkları ve bundan dolayı da kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini vurgulamıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde lenf nodu metastazi

olan hastalarda TAM yoğunluğunun yüksek olduğu saptanmıştır. Arenberg ve ark. (17) KHDAK'li olgularda yaptığı çalışmada, kanserden ölen hastalardaki TAM sayısı, yaşayan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Chen ve ark. (18) da yüksek TAM sayısı olan hastalardaki ortalama yaşam ömrünün, düşük TAM sayısı olan hastalardan belirgin olarak kısa olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak yüksek TAM sayısı olan hastaların, düşük TAM sayısı olanlara göre ortalama yaşam süreleri kısa bulunmuştur. Ayrıca kanserden ölen hastalardaki TAM sayısı da, yaşayan hastalardaki TAM sayısına göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır.

Ancak bu bulguların aksine, da Costa Souza ve ark. (19) ise opere olmuş KHDAK'li olgulara ait dokular ile yaptıkları çalışmada, hastalardaki 5 yıllık yaşam ömrünün yüksek makrofaj yoğunluğu ile pozitif olarak korele olduğunu göstermişlerdir (19). Benzer olarak Kim ve ark. (20) da retrospektif olarak yaptıkları ve 144 KHDAK'li olguyu inceledikleri çalışmalarında tümördeki yüksek TAM sayısı olan hastaların, düşük TAM sayısına sahip hastalardan anlamlı olarak daha uzun yaşadıklarını bulmuşlardır. Öte yandan literatürdeki bazı çalışmalarda ise, TAM ile hastaların sağkalımı üzerinde herhangi bir ilişki bulunmamıştır (21,22).

TAM sayısının prognoza etkisinin incelendiği olgularda farklı sonuç ilişkileri görülmesinin muhtemel sebepleri TAM lokalizasyonu (tümör adası ve tümör stroması) ve M1 ve M2 makrofaj fenotiplerinin ayrı ayrı sayılmıyor olmaları olabilir.

Sonuç

Bu çalışmada, patolojik T evresi ve TNM evresi yüksek olan tümörlerde TAM sayısının daha yüksek olduğu ve bu bulgunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Ayrıca lenf nodu metastazı görülen olgularda da TAM sayısı belirgin olarak yüksek saptandı. Bununla birlikte düşük TAM sayısı olan hastaların ortalama sağkalım süresinin de, yüksek TAM sayısı olan hastaların sağkalım süresinden uzun olduğu görüldü. Kanserden ölen hastalardaki TAM sayısı da, yaşayan hastalardaki TAM sayısından belirgin olarak yüksek saptandı. Öte yandan tedavi sonrası nüks veya metastaz gelişimi ile tümörü infiltre eden TAM sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bulgularımızı literatür eşliğinde değerlendirdiğimizde; küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında tümörü infiltre eden TAM sayısının kötü prognoz ve düşük yaşam ömrü ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Kaynaklar

1. Travis DW, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. IARC Press; Lyon; 2015:9-26.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5-29.
3. Rothschild SI. Targeted therapies in non-small cell lung cancer—beyond EGFR and ALK. *Cancers* 2015;7(2):930-49.
4. Mantovani A, Sica A. Macrophages innate immunity and cancer: Balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol* 2010;22(2):231-7.
5. Coffelt SB, Hughes R, Lewis CE. Tumor-associated macrophages; effectors of angiogenesis and tumor progression. *Biochim Biophys Acta* 2009;1796(1):11-8.
6. Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity* 2014;41(1):49-61.
7. Becker M, Müller CB, De Bastiani MA, Klannt F. The prognostic impact of tumor-associated macrophages and intra-tumoral apoptosis in non-small cell lung cancer. *Histol Histopathol* 2014;29(1): 21-31.
8. Solinas G, Germano G, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J Leukoc Biol* 2009;86(5):1065-73.
9. Forssell J, Oberg A, Henriksson ML, Stenling R, Jun A, Palmqvist R. High macrophage infiltration along the tumor front correlates with improved survival in colon cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(5):1472-9.
10. Zhou Q, Peng RQ, Wu XJ, et al. The density of macrophages in the invasive front is inversely correlated to liver metastasis in colon cancer. *J Transl Med* 2010;8(13):1-9.
11. Wan T, Liu JH, Zheng LM, Cai MY, Ding T. Prognostic significance of tumor associated macrophage infiltration in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Chin J Cancer* 2009;28(3):323-7.
12. Liu J, Li Z, Cui J, Xu G, Cui G. Cellular changes in the tumor microenvironment of human esophageal squamous cell carcinomas. *Tumour Biol* 2012;33(2):495-505.
13. Hanada T, Nakagawa M, Emoto A, Nomura T, Nasu N, Nomura Y. Prognostic value of tumor-associated macrophage count in human bladder cancer. *Int J Urol* 2000;7(7):263-9.
14. Torisu H, Ono M, Kiryu H, et al. Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma: possible involvement of TNF alpha and IL-1 alpha. *Int J Cancer* 2000;85(2):182-8.
15. Zhang QW, Liu L, Gong CY, et al. Prognostic significance of tumor associated macrophages in solid tumor: A meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2012;7(12):1-14.
16. Zhang B, Yao G, Zhang Y, et al. M2-Polarized tumor associated macrophages are associated with poor prognoses resulting from accelerated lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma. *Clinics* 2011;66(11):1879-86.
17. Arenberg DA, Keane MP, DiGiovine B, et al. Macrophage infiltration in human non-small-cell lung cancer: the role of CC chemokines. *Cancer Immunol Immunother* 2000;49(2):63-70.
18. Chen JJ, Yao PL, Yuan A, et al. Up-Regulation of tumor interleukin-8 expression by infiltrating macrophages its correlation with tumor angiogenesis and patient survival in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(2):729-37.
19. da Costa Souza P, Parra ER, Atanzio MJ, et al. Different morphology, stage and treatment affect immune cell infiltration and long-term outcome in patients with non-small-cell lung carcinoma. *Histopathology* 2012;61(4):487-596.
20. Kim D, Min H, Lee K, et al. High tumour islet macrophage infiltration correlates with improved patient survival but not with EGFR mutations, gene copy number or protein expression in resected non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2008;98(6):1118-24.
21. Toomey D, Smyth G, Condron C, et al. Infiltrating immune cells, but not tumour cells, Express FasL in non-small cell lung cancer: No association with prognosis identified in 3-year follow-up. *Int J Cancer* 2003;103(3):408-12.
22. Liss C, Fekete MJ, Hasina R, Lam CD, Lingen MW. Paracrine angiogenic loop between head-and-neck squamous-cell carcinomas and macrophages. *Int J Cancer* 2001;93(6):781-5.

Interventional radiology for hemorrhage due to tuberous sclerosis associated angioliipoma rupture

Tüberoz skleroz ile ilişkili anjiyoliipoma rüptürüne bağlı kanamada girişimsel radyoloji

Fuat Kızılay Emir Akıncioğlu Elmir Aliyev Adnan Şimşir

Ege University Faculty of Medicine, Department of Urology, İzmir, Turkey

Abstract

Renal angiomyoliipomas are rare tumors that may be seen with tuberous sclerosis and cause massive retroperitoneal hemorrhage. In this paper, we present a case with massive hemorrhage due to angiomyoliipoma in the left kidney and treated with selective arterial embolization by interventional radiology. Even in cases of massive bleeding, the angiographic procedure can be successfully performed and thus the kidney can be spared.

Keywords: Angiography, angiomyoliipoma, interventional radiology, tuberous sclerosis.

Öz

Renal anjiyomyoliipomlar, tüberoz sklerozla birlikte görülebilen, masif retroperitoneal kanamaya neden olabilen nadir bir tümördür. Bu yazıda, sol böbrekte anjiyomyoliipom nedeniyle masif hemorajisi olan ve girişimsel radyoloji tarafından selektif arter embolizasyonu ile tedavi edilen bir vakayı sunuyoruz. Masif kanama durumunda dahi anjiyografik girişim başarıyla uygulanabilir ve böylece böbreğin korunması sağlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Anjiyografi, anjiyomyoliipom, girişimsel radyoloji, tüberoz skleroz.

Introduction

Renal angioliipoma (RAML) is a rare tumor, it has a good prognosis in most cases and its radiological and histological features have been well characterized (1). Large RAMLs can develop micro and macro aneurysms that may be ruptured. This condition may be sudden and painful and it is sometimes life threatening. In 10% of cases massive retroperitoneal hemorrhage may lead to hypovolemic shock and it is known as Wunderlich's syndrome (2). We present a case of RAML associated with tuberous sclerosis (TS) and causing retroperitoneal hemorrhage which was managed by angioembolization.

Case Report

A 28-year-old woman was admitted to our university hospital emergency department in January 2016 due to sudden, severe pain in the left lumbar region.

Patient had history of tuberous sclerosis and she had no admission previously to emergency services for any reason. In physical examination, there was defense in the left upper and lower quadrants of the abdomen. Butterfly patterned facial angiofibromas were seen in the area of the face which are typical in TS.

Normal motor mental development was observed. Vital signs were normal. Hematuria was not detected. Hemoglobin and hematocrit values were detected 8.9 g/dL and 26.8% respectively in routine blood tests and urea, creatinine, and blood electrolyte levels and bleeding profile were found normal. In the whole body computerized tomography both kidneys were observed in vascular and fat rich view with multiple giant angiomyoliipomas and complicated hematoma was detected in the left kidney upper pole. Mass lesion was observed neighborhood to the left lower pole which is considered to be a hypervascular angiomyoliipoma component. Widespread sclerotic lesions in the vertebral bodies were also found. Axial CT scan shows angiomyoliipoma in both kidneys with characteristic fatty components.

Vital signs proceeded stable at follow-up and hemoglobin and hematocrit values fell to 7.4 g/dL and

Corresponding Author: Fuat Kızılay

Ege University Faculty of Medicine, Department of Urology, İzmir, Türkiye

Received: 21.04.2017

Accepted: 22.05.2017

24.1%, respectively 48 hours after the patient's emergency admission. The patient was transfused two units of packed red blood cells. Hemoglobin value and hematocrit value rose up to 8.9 g/dL and 28% level, respectively.

The patient discharged from the emergency department without any emergency intervention and with no significant change in hemogram profile in the next 48 hours.

The next day the patient was admitted to our urology clinic with angioembolization plan. The patient's left upper pole renal artery embolization procedure was performed by the interventional radiology section (Figure-1).

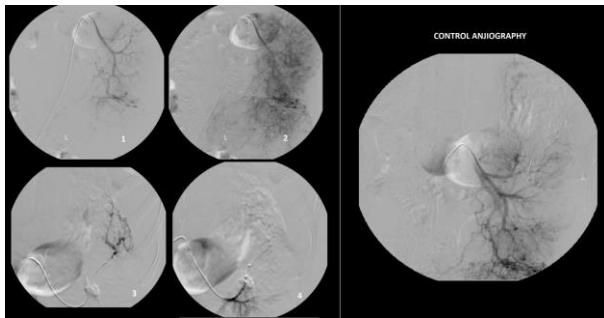


Figure-1. Left upper pole renal artery embolization procedure of the patient.

After the procedure, patient was monitored in the intensive care unit of our clinic. Hemogram values did not decline in 72 hours follow-up period. Patient was discharged to be followed up one month later and afterwards yearly with magnetic resonance imaging.

Written informed consent was obtained from the patient for publishing the individual medical records.

Discussion

RAML is a subset of perivascular epithelioid cell tumors with epithelioid tumor differentiation (3). RAML can be seen together with TS or pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM) and can also occur sporadically without both. 80% of RAMLs are sporadic and there is no relationship with any genetic syndromes. However, it is thought that TS is found in about 10% of RAML diagnosis (4).

Sporadic RAML is most commonly seen in middle-aged women. The most serious complications are retroperitoneal hemorrhage (Wunderlich syndrome), hematuria and renal function disorder. Wunderlich syndrome can occur classically during pregnancy and hemorrhagic shock can be observed in 20% of patients (4). Sporadic RAML does not usually have symptoms and detected incidentally during renal imaging as a single lesion.

Unlike the sporadic RAML, multiple lesions in both kidneys are seen in RAML associated with the TS (5). Slow-growing sporadic RAML usually does not lead to deterioration of renal function (6). In the differentiation of patients with TS characteristic skin lesions in patients with RAML and the presence of other symptoms of TS should be considered such as benign tumors in multiple organs. Only 10% of RAML patients are associated with TS, but all patients should be evaluated for subclinical or undiagnosed TS. Sporadic RAML, compared with RAML associated with TS usually occurs in older age, being single, rarely causes symptoms and hemorrhages and grows more slowly (6). Active intervention is required more often in TS associated RAML patients compared to sporadic RAML patients.

Surgical treatment is suggested for patients with high suspicion of malignancy with intramural necrosis and / or calcification (7). Available interventions include nephron-sparing surgery (NSS), selective renal artery embolization, total nephrectomy and radiofrequency ablation. Intervention may vary according to the patient. NSS is an important option rather than total nephrectomy in 7-10 cm sized tumors and patients with multiple RAMLs (8). Selective renal artery embolization or total nephrectomy may be a viable option for tumors unsuitable for NSS due to tumor location, size, hemorrhage or urinary fistula risk. Self-limiting postembolization syndrome developed in 35.9% of patients in a study with 524 patients with RAML managed with transarterial embolization. Mortality has not developed in this patient group depending on the embolization. Tumor size reduction of 38.3% (mean 3.4 cm) was determined at average 39-month follow-up after embolization. Unplanned embolization or surgery was necessitated in 20.9% of patients during follow up period. Re-operation etiology includes RAML revascularization (30%), constant or increasing tumor size (22.6%), refractory or recurrent symptoms (16.7%) and the emergence of acute retroperitoneal hemorrhage (14.3%) (9).

According to the European Association of Urology (EAU) guidelines, active surveillance would be the most appropriate approach for RAML [Grade of Evidence (GE): 3].

Selective arterial embolization is recommended as first-line therapy whether active monitoring will be discontinued (GE: 3). If surgical treatment is preferred, many patients can be managed by NSS, complete nephrectomy is indicated in some patients (GE: 3). Radiofrequency ablation can be used as another option. Moreover the tumor volume can be reduced with mTOR inhibitors (sirolimus and everolimus) and surgery may be delayed with this treatment (10).

References

1. Schieda N, Kielar AZ, Al Dandan O, McInnes MD, Flood TA. Ten uncommon and unusual variants of renal angiomyolipoma (AML): Radiologic-pathologic correlation. *Clin Radiol* 2015;70(2):206-20.
2. Chen YC, Lin YC. Wunderlich syndrome. *QJM* 2013;106(2):187-8.
3. Christopher DM, Julia A. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds). International Agency for Research on Cancer. 4th ed. IARC Press; Lyon;2013:110-1.
4. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004;66(3):924-34.
5. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: Comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology* 2008;72(5):1077-82.
6. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002;168(4):1315-25.
7. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: Challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010;105(1):101-6.
8. Heidenreich A, Hegele A, Varga Z, et al. Nephron-sparing surgery for renal angiomyolipoma. *Eur Urol* 2002;41(3):267-73.
9. Murray TE, Doyle F, Lee M. Transarterial embolization of angiomyolipoma: A systematic review. *J Urol* 2015;194(3):635-9.
10. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(5):913-24.

Elektrik çarpması sonucu meydana gelen yaralanmaların adli-tıbbi değerlendirilmesi

Forensic medical evaluation of electric shock injury

Faruk Aydın¹ Mehmet Sunay Yavuz¹ Ufuk Akın¹ İlknur Kahraman²

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Adli Tıp Kurumu, Kilis Adli Tıp Şube Müdürlüğü, Kilis, Türkiye

Öz

Elektrik akımı maruziyeti sonucu ölümcül kazaların sayısı hala yüksektir. Elektrik çarpmaları en sık kaza sonucu olduğu görülmektedir. TCK'da tanımlanan "Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi" kılavuzunda elektrik yaralanmaları hususunda; giriş ve/veya çıkış lezyonu bulunması, vücuttan elektrik akımının geçtiğini gösteren klinik bulguların varlığı veya sağlık personeli tarafından kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandığı durumlar yaşamsal tehlike olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elektrik çarpması sonucu saptanan bulgular eşliğinde oluşan lezyonların medikolegal açıdan tartışılması amaçlanmıştır. On yaşında erkek olgunun tıbbi belgelerinde elektrik çarpması giriş lezyonu tespit edildiği halde tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmadığı bildirilmiştir. Bu olgunun yaralanmasının değerlendirilmesi hususunda kılavuz dikkate alındığında yaşamsal tehlikeye neden olduğu belirtilmesi gerekirken, bizim değerlendirmemiz; vücudu kat etmeyen, elektrik akımı teması sonucu termal yanık ile karakterize lezyon oluşumuna neden olan yaralanmanın basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek nitelikte olduğu şeklindedir. Elektrik çarpması sonucu meydana gelen yaralanmaların adli-tıbbi değerlendirilmesi için daha objektif, sınırları daha geniş ve belirgin ölçütlerin kılavuzda yer alması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Elektrik çarpması, adli tıp, adli-tıbbi değerlendirme.

Abstract

The number of fatal accidents due to electrical current exposure are still high. Electrical shocks are mostly seen as an accidental event. For electrical injuries in the guideline; presence of clinical signs indicating the presence of an entry or exit lesion, electrical transmission of the body, or cardiopulmonary resuscitation performed by a health personnel were considered as a life threatening condition. In our study, we aimed to discuss the lesions and other findings that occurred as a result of electrical shock in medicolegal context. A 10-year-old male patient was reported to have no pathology in his examinations, even though an electrical lesion was detected. If the guideline is taken into account in the assessment of this patient's injury, it must be life threatening hazard. We evaluated that the injury led to the formation of a lesion that was characterized with the thermal burn due to a contact with the electric current and that this injury could be eliminated by simple medical intervention. We believe that more objective and clearer measures with wider boundaries should be included in the guideline for the purpose of judicial-medical evaluation of injuries resulting from electric shocks.

Keywords: Electric shock, forensic medicine, forensic medical evaluation.

Giriş

Teknolojik ve endüstriyel gelişmelere paralel olarak elektrik enerjisi günlük yaşantımızda yaygın ve artış gösteren kullanım alanına sahiptir (1-4). Bu yaygın kullanım-daki artışla orantılı olmasa da, elektrik akımı maruziyeti sonucu deri lezyonları, iç organ hasarları gibi yaralanmaların ve ölümcül kazaların sayısı yüksektir (1-3).

Elektrik çarpması, elektrik kaynağı ile temas sonucu akımın kişinin vücudunu geçerek yaralaması veya ölümü olarak tanımlanmaktadır (1). Yüksek voltajlı elektrik akımı, aritmi veya solunum kaslarında paraliziye yol açarak ani ölüme neden olabileceği gibi, ölümle sonuçlanmayan olgularda ağır yanıklar ve çoklu sistem etkilenimi sonucu morbidite ve uzun dönemde sekellere yol açar (1-6). Elektrik akımının insan vücudu üzerindeki etkisi; akımın temas süresi ve yoğunluğu, temas ettiği dokuların direnci ve vücutta izlediği yol gibi birçok değişkene bağlıdır (1-5). Elektrik çarpmalarında orijin en sık kaza nedeni olmakla birlikte literatürde intihar ve cinayet olguları da bildirilmektedir (1,2).

Yazışma Adresi: Mehmet Sunay Yavuz

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 08.08.2017 Kabul Tarihi: 25.08.2017

Ölümlerle sonuçlanmayan elektrik çarpmasına maruz kalan olgularda meydana gelen zarar, cezai ve hukuki yönlerden değerlendirmeye esas olacak şekilde ortaya koyulmalıdır. Cezai yönden travma sonucu meydana gelen yaralanmanın ağırlık derecesi, yaralanmaya neden olan şahsa/kuruma verilecek cezayı belirleyen önemli unsurlardan biridir. Türk Ceza Kanunu'nun ilgili maddelerinde yaralama fiilinin kişi üzerindeki etkisinin yaşamını tehlikeye sokan bir duruma neden olması halinde, cezada artırım öngörülür (7).

TCK'da Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi kılavuzunda elektrik yaralanmaları iki yerde karşımıza çıkmaktadır. İlk olarak giriş ve/veya çıkış lezyonu bulunması veya vücuttan elektrik akımının geçtiğini gösteren klinik bulguların varlığı durumunda elektrik çarpması yaşamı tehlikeye sokan bir yaralanma olarak değerlendirilir. İkinci olarak vücuttan elektrik akımının geçtiğine dair pozitif bulguların mevcut olduğu ve/veya sağlık personeli tarafından kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandığı durumlar yine yaşamsal tehlike sınıfına sokulur (8).

Çalışmamızda sunduğumuz olgumuzda saptanan bulgular ve yapılan değerlendirmede, kılavuzda yaşamsal tehlikeye giren yaralanma olmasına rağmen gerekli gerekçelerle rapor sonucumuz yaralanmanın basit tıbbi müdahale ile giderilebileceği şeklinde olmuştur. Meydana gelen yaralanma nedeniyle kesin rapor düzenlenmesi amacıyla Anabilim Dalımıza gönderilen olgu, yasal vasısından tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınarak, elektrik çarpması sonucu meydana gelen yaralanmalar kılavuzdaki ölçütler eşliğinde medikolegal açıdan tartışıldı.

Olgu Sunumu

10 yaşında erkek olgu, hakkında adli rapor düzenlenmesi istemiyle babasıyla birlikte Anabilim Dalımıza müracaat etmiştir. Alınan anamnezde; tatil için gittikleri otel odasında sağ el 3. parmağını abajurun duyu kısmına dokundurmak suretiyle elektrik akımına maruz kaldığı, annesinin yardımıyla akımdan ayrıldığı, bilinç kaybı yaşamadığı, olay yerine çağrılan ambulansla hastaneye götürüldüğü öğrenilmiştir. İncelenen tıbbi belgelerde; elektrik çarpması ifadesiyle acil servise getirildiği, sağ el üçüncü parmakta elektrik çarpması giriş deliği tespit edildiği (Şekil-1), diğer sistem muayene bulguları ve tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmadığı, izleminde de herhangi bir sorun gelişmemesi üzerine aynı gün taburcu edildiğinin belirtilmiştir. Muayenemizde sağ el üçüncü parmaktaki lezyonun iyileşmiş olduğu görüldü ve olay sonrası gelişen herhangi bir tıbbi şikayetinin olmadığı öğrenildi. Bu bulgular eşliğinde, kılavuzda her ne kadar elektrik çarpması giriş lezyonu bulunması yaşamsal tehlike olarak belirtilmekte ise de, vücudu kat etmeyen, elektrik akımı teması sonucu termal yanık ile karakterize lezyon

oluşumuna neden olan yaralanmanın basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek nitelikte olduğu şeklinde olmuştur.



Şekil-1. Sağ el üçüncü parmak ucunda giriş lezyonu.

Tartışma

Elektrik çarpmalarında asıl hasar, akımın deriye giriş ve çıkış bölgelerinden ziyade, akımın oluşturduğu ısı etkisi sonucu vücutta izlediği yol üzerinde yer alan iç organlar ve kaslarda meydana gelen yanıklardır. Primer etki olarak termal hasar sonucunda deride koagülasyon nekrozu oluşmakta, ikincil etkiyle disritmi veya apne gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar meydana gelmekte, üçüncü olarak da sinir harabiyeti sonucu paralizi ve vazospazm oluşmakta, sinir gerilimine bağlı kas kontraksiyonları sonucunda ligament yırtıkları, kırıklar ve eklem çıkıkları meydana gelmektedir (3).

Elektriğin yaralanma veya ölüme neden olması için akımın bir noktadan diğer noktaya geçerken vücudu kat etmesi yani elektrik devresinin tamamlanması gerekir (1-4,9). Elektrik akımına en dirençli dokulardan biri olan deride maruz kalınan akımın yeterli amperde olması durumunda daima lezyon izlenir ve yuvarlak, oval veya uzunlamasına krater şeklinde, tabanı soluk veya koyu kahve renkli olan bu lezyona "elektrik yanığı" ya da "Joule yanığı" adı verilir (1,9). Bununla birlikte banyoda, yüzme havuzunda veya ıslak zemin üzerinde görülen elektrik çarpmalarında, travma çok yüksek şiddette olsa bile, deride lezyon izlenmemektedir (1,2,9). Bunun nedeni elektrik akımının geniş bir yüzeyden vücuda girmesi ve derinin ıslak olması nedeni ile direncin düşük olmasıdır (9).

İnsan vücudundan elektrik akımı geçmesi sonucunda ventriküler fibrilasyon, solunum ve kardiyak merkezlerin felci, solunum kasları spazmı ve termal yanıklar sonucu ölüm görülmektedir (1,3-5). Elektrik çarpması sonucu akut dönemde mortalite sıklıkla kardiyak nedeni

olmaktadır (1,3,4). Elektrik yaralanmaları kalbi iki yolla etkiler; birinci yol elektriğin direkt miyokardiyal nekroza neden olması, ikinci yol ise kardiyak aritmilere, sıklıkla da ventriküler fibrilasyona neden olmasıdır (1,3,7,8). Elektrokardiyografide herhangi bir bulgu olmayacağı gibi sinüs taşikardisi, nonspesifik ST-T değişiklikleri, kalp blokları, QT uzaması, supraventriküler-ventriküler aritmiler ve atriyal fibrilasyon gibi değişiklikler de görülebilmektedir (3). Elektrik yaralanmalarında, elektrik akımı boyunca derin dokularda da hasar olduğundan, Crush sendromuna benzer şekilde, CPK, CK-MB ve LDH gibi çeşitli laboratuvar belirteçleri yükselmekte ve bunlarla birlikte başvuru anındaki lökosit değerleri, yanık oranları, elektrik akımının türleri klinik gidiş için ipucu verebilmektedir (7).

Elektrik çarpmaları, basit bir yaralanmadan ciddi çoklu organ yaralanmasına kadar geniş yelpazede hayatı tehdit eden bir yaralanmadır (5). Adli-tıbbi uygulamalarda elektrik akımı maruziyeti sonucu herhangi bir muayene ve laboratuvar bulgusu tespit edilemeyen olgularda veya elektrik akımı maruziyeti sonucu giriş ve/veya çıkış lezyonu ile birlikte ya da lezyon olmasa dahi kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan, yapılan tetkiklerde anormallik saptanan, elektrik teması sonucu yanık gelişen olgular hakkında düzenlenecek raporlarda, travma sonrası saptanan bulgu ve tetkiklerin tıbbi belgelere eksiksiz kayıt edilmesi halinde sorun yaşanmamaktadır. Fakat elektrik akımı maruziyeti sonucu vücudunda giriş ve/veya çıkış lezyonu saptanan ve bunun dışında gerek akut dönem ve izlemindeki muayenelerinde, gerekse de tetkiklerinde patoloji saptanmayan olguların medikolegal değerlendirmesinde çeşitli zorluklar karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Aksoy ME. Elektrik akımlarının neden olduğu yaralanmalar. Adli Tıp Bülteni 1997; 2(1):25-34.
2. Cantürk N, Alkan HA, Cantürk G. Ankara'da 2002-2006 yılları arasında otopsi yapılmış elektrik akımına bağlı ölüm olgularının değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi 2008;22(2):1-7.
3. Gümüş A. Elektrik çarpması vakalarının demografik verileri ve yoğun bakım bulgularının incelenmesi (Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, 2014.
4. Korkmaz M. Diyarbakır'da 2007-2014 yılları arasında otopsi yapılmış elektrik akımına bağlı ölüm olgularının değerlendirilmesi (Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Diyarbakır, 2015.
5. Al B, Aldemir M, Güloğlu C, Kara İH, Girgin S. Elektrik çarpması sonucu acil servise başvuran hastaların epidemiyolojik özellikleri. Ulus Travma Derg 2006;12(2):135-42.
6. Cander B, Dur A, Koyuncu F, Gül M, Girişgin S. Elektrik yaralanmalarının demografik özellikleri ve yatış süresi üzerine etkili faktörler. Akademik Acil Tıp Dergisi 2010;2(1):72-4.
7. Türk Ceza Kanunu, Madde 87, 89, 95 Kanun Numarası: 5237, Kabul Tarihi: 6.09.2004
8. Balcı Y, Güzel S, Çetin G. Yeni Türk Ceza Kanunu'nda tanımlanan yaralama suçlarının adli tıp açısından değerlendirilmesi. In: Balcı Y (ed). Herkes İçin Adli Tıp Cep Kitabı. Eskişehir, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Yayınları; 2008:203-35.
9. Akyıldız EÜ. Elektrik akımı lezyonlarında histopatolojik bulgular. Türkiye Klinikleri J Foren Med 2007;4(1):68-73.

Elektrik çarpması sonucu, vücudunda sadece giriş lezyonu meydana gelen ve yapılan muayenelerinde, izleminde, tetkiklerinde herhangi bir patoloji meydana gelmeyen olgumuzda, kılavuzdaki ölçütlere göre değerlendirme yaptığımızda yaralanmanın yaşamsal tehlikeye neden olduğu şeklinde rapor düzenlenecekti. Fakat sadece termal yanık ile karakterize giriş lezyonunun bulunmasını yaşamsal tehlike için yeterli görmeyerek, bunun dışında herhangi bir patoloji oluşturmayan elektrik çarpması sonucu meydana gelen yaralanmanın basit tıbbi müdahale ile giderilebileceği şeklinde kanaate vardık.

Elektrik çarpması sonucu meydana gelen yaralanmaların değerlendirmesinde; sadece giriş ve/veya çıkış lezyonlarının bulunmasının yaşamsal tehlike sonucu için yeterli olmadığını, başvuru anında ve takiplerde saptanan ST-T değişiklikleri, kalp blokları, supraventriküler-ventriküler aritmiler ve atriyal-ventriküler fibrilasyon gibi EKG değişiklikleri ile lökosit, CK, CK-MB, LDH, AST-ALT, üre, kreatinin gibi doku hasar takibinde kullanılan laboratuvar bulgularında anlamlı yüksekliğin mevcut olduğu ölçütlerin kılavuzda yaşamsal tehlike kriterleri arasında yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Elektrik çarpmasına bağlı yaralanmalar, morbidite ve mortaliteye neden olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle olgumuzda olduğu gibi, çocukların yaşam alanlarında kontrolsüz elektrik kaynaklarının bulunması yaralanmalara sebep olabilmektedir. Buna yönelik koruyucu önlemlerin aileler ve ilgili kurumlar tarafından hassasiyetle yerine getirilmesi, ayrıca çocukların eğitimlerinde elektrik çarpması ve benzer kazalara karşı farkındalığın artırılması gereklidir.

İdiyopatik mediastinal fibrozis

Idiopathic mediastinal fibrosis

Önder Kavurmacı Tefvik İlker Akçam Ayşe Gül Ergönül Kutsal Turhan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Halsizlik ve kilo kaybı şikayetleri ile tetkik edilen 66 yaşındaki erkek hastanın göğüs bilgisayarlı tomografisinde, anterior mediastende, 10 cm boyutlu kitlesel lezyon saptandı. Tanısal amaçlı operasyona alınan hastaya, sol hemitorakstan videotorakoskopik biyopsi uygulandı. Histopatolojik inceleme sonucunda kesin bir tanıya varılamaması üzerine aynı işlem ikinci bir operasyon ile sağ hemitoraksa yönelik uygulandı. Yine tanı elde edilememesi üzerine hasta tekrar operasyona alınarak mediastinotomi uygulandı. Tüm histopatolojik inceleme sonuçları ve klinik bulguları ile birlikte değerlendirilen olguda idiyopatik mediastinal fibrozis tanısına ulaşıldı. (MF) olguları radyolojik olarak malign mediasten tümörleri ile benzerlik gösterebilir ve ayırıcı tanı yapılması büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Mediastinal fibrozis, mediastinal kitle.

Abstract

A 66-year-old male patient who presented with fatigue and weight loss was evaluated by computed tomography and 10 cm mass lesion on the anterior mediastinum was detected. Videothoracoscopy applied to left hemithorax and multiple punch biopsies taken from mediastinal mass. Histopathologic examination of biopsy specimens showed no definite conclusion so the same procedure was applied from the right hemithorax in a second operation. A definitive diagnosis was not obtained, so the patient was operated for the third time and this time the mediastinotomy was performed. All these results and the clinical status of the patient were considered and the diagnosis of idiopathic mediastinal fibrosis (IMF) was diagnosed. Mediastinal fibrosis (MF) cases may be similar radiologically to malignant mediastinal tumors. It is important to make a differential diagnosis.

Keywords: Mediastinal fibrosis, mediastinal mass.

Giriş

Mediastinal fibrozis (MF) (sklerozan mediastinit) mediastende fibröz dokunun aşırı proliferasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır (1). Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntülemeye tesadüfi olarak saptanabildiği gibi, mediastinal yapılara baskı oluşturarak; dispne, hemoptizi, vena kava superior sendromu (VCSS) ve pulmoner hipertansiyon bulguları ile de ortaya çıkabilir (2,3). Gerek radyolojik gerekse klinik özellikleri nedeni ile malign mediastinal kitleleri taklit edebilir ve tanı zorluğuna neden olabilir.

Çalışmamızda anterior mediastinal kitle sebebi ile tetkik edilen, lenfoma-timoma ön tanıları ile tanısal amaçlı operasyona alınan ve ancak 3. operasyon ardından idiyopatik MF tanısı konulabilen hasta sunuldu.

Olgu Sunumu

66 yaşında erkek hasta, yaklaşık 5 ay önce başlayan halsizlik ve kilo kaybı şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan hasta koroner arter hastalığı ve benign prostat hipertrofisi tanıları ile medikal tedavi almakta idi. 90 paket yılı sigara kullanım öyküsü olan hastanın anne ve babasında kolon malignitesi öyküsü mevcuttu. Rutin biyokimyasal incelemelerinde CRP: 7.4 mg/dL, sedimantasyon: 104 mm/saat, lökosit: 5980 mm³, hemoglobin: 11.8 gr/dL ve hematokrit: %35.9 olarak saptandı, diğer değerler normal sınırlarda idi. Hastanın toraks BT'sinde; ön mediastende, retrosternal alanı dolduran ve yaklaşık 10 cm'ye ulaşan kitle lezyonu izlendiği, bilateral hiler bölgede >1cm multipl lenf bezlerinin görüldüğü rapor edildi (Şekil-1). Transtorasik biyopsi için uygun bulunmayan hasta tanısal amaçlı operasyona alındı. Sol hemitorakstan yapılan videotorakoskopik eksplorasyonla, mediastinal alanda saptanan tümöral dokudan multipl punch biyopsiler alındı. Histopatolojik inceleme sonucu "kronik non-spesifik fibroz plörit" olarak bildirilen hasta, 2. kez operasyona alındı. Bu kez sağ

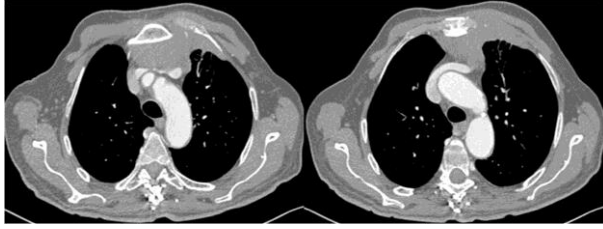
Yazışma Adresi: Önder Kavurmacı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 15.03.2017 Kabul Tarihi: 05.09.2017

hemitorakstan aynı prosedür uygulanarak örnekler alındı ve peroperatif material yeterliliğini değerlendirme amacı ile *frozen* incelemeye gönderildi. Sonucun "lenfoid bir malignite lehine" olarak bildirilmesi üzerine kesin tip tayini için bir miktar daha örnek alınarak işlem sonlandırıldı. Parafin inceleme sonucunun "malignite bulgusu izlenmedi" olarak bildirilmesi üzerine hasta 3. kez operasyona alındı. Bu kez anterior mediastinotomi uygulandı ve alınan örneklerin *frozen section* inceleme sonucu "MF veya büyük hücreli lenfoma" olarak bildirildi. Parafin inceleme sonucunda bulguların IMF ile uyumlu olduğu rapor edildi.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.



Şekil-1.Hastanın toraks BT'sinde; ön mediastende, retrosternal alanı dolduran ve yaklaşık 10 cm'ye ulaşan sınırları belirsiz kitlesel lezyon izlenmektedir.

Tartışma

Mediastinal fibrozis olgularının büyük bir kısmını, herhangi bir etkenin bulunmadığı, IMF hastaları oluştursa da; hastalığın enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi ortaya konmuştur (1). Kuzey Amerika'da endemik bölgelerde, MF'nin histoplasma capsulatum enfeksiyonuna sekonder gelişen hipersensitivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Literatür incelendiğinde diğer enfeksiyöz nedenler arasında tüberkülozun önemli bir role sahip olduğu, aspergilloz, nokardiyoz ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarının da MF'ye gelişimine neden olabileceği görülmektedir (3-5). Hu ve ark. (5) 20 olguluk serisinde, MF'li hastaların 12'sinde (%60) tüberküloz öyküsü olduğu bildirilmiştir. MF ile ilişkili olduğu saptanan non-enfeksiyöz durumlar arasında Behçet hastalığı, sarkoidoz, travma, lenfoma ve metiserjid kullanımı sayılabilir (3,4). Luis ve ark. (6) bildirdiği 6 olguluk IMF serisinde hastalarının 3'ünde IgG4 ilişkili hastalık bulgularının olduğu bildirilmiştir. Rossi ve ark. (4) tarafından 84 IMF olgusunun incelendiği bir çalışmada ise, hastaların 27'sinde (%32) idiyopatik otoimmün veya fibro-inflamatuvar bozuklukların, [özellikle küçük damar vaskülit, anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit, Behçet hastalığı, retroperitoneal fibroz ve IgG4 ile ilişkili hastalık] IMF'ye eşlik ettiği bildirilmiştir.

MF'de semptomların çoğu mediastinal yapılara bası sonucunda gelişmektedir. Buna rağmen, tamamen

asemptomatik olup, radyolojik değerlendirmeler sırasında rastlantısal olarak saptanan hastalar da bildirilmiştir (2,3). Hava yolu basısı ve pulmoner damarların erozyonu sonucu, öksürükten obstrüktif pnömoniye ve hatta hemoptiziye kadar değişen bulgular saptanabilir (3,4). Gastrointestinal trakta bası sonrası odinofaji-disfaji, büyük damarlara bası sonucu pulmoner hipertansiyon ve VCSS gelişebilir. Laringeal sinir basısı sonucu disfoni gelişen olgular da bildirilmiştir (3,4). Çin'de 2016 yılında yayınlanan 20 olguluk seride en sık rastlanan 2 bulgunun dispne (%90) ve öksürük (%85) olduğu bildirilmişken, 6 olguluk başka bir seride ise en sık bulgu öksürük olarak tarif edilmiştir (5,6).

Akciğer grafisinin tanıya katkısı sınırlıdır. Özellikle subkarinal ve sağ paratrakeal alanda mediastinal genişleme saptanabileceği gibi bası bulgularına sekonder değişiklikler de (atelektazi, pnömonik konsolidasyon) izlenebilir (2). MF'nin klasik BT bulgusu, "mediastinal yağ dokusunu invaze eden ve yumuşak doku dansitesinde izlenen kitlesel bir lezyon" olarak tarif edilmektedir (2). Sherrick ve ark. (7) BT bulgularını değerlendirdikleri bir çalışmada ise, MF'nin 2 farklı görüntü sergileyebileceği belirtilmiştir. Olguların %82'sinde lezyonun lokal bir yumuşak doku kitlesi olarak izlendiği ve bu olguların %63'ünde kitlenin kalsifikasyon gösterdiği saptanmıştır. Lezyonların genellikle sağ paratrakeal, subkarinal veya hiler bölgede bulunduğu ve bu görünümün özellikle histoplazmoz hastalarında ortaya çıktığı ortaya konmuştur. İkinci hasta grubunda ise lezyonun mediastinal bölmeleri diffüz olarak etkilediği, kalsifikasyon göstermediği, bir kitle olarak ortaya çıktığı ve bu olgularda etiyolojik bir etkenin de saptanamadığı bildirilmiştir.

MF'nin tedavisinde farklı yaklaşımlar yer almaktadır. MF etiyolojisi belirlenebilen vakalarda (örneğin tüberküloz veya histoplazmozisli olgularda) etkene yönelik tedavi düzenlenebilmektedir. Histoplazmozisli olgularda sistemik antifungal ve kortikosteroid kullanımı ile semptomlarda iyileşme sağlanan olgular bildirilmiştir (2). Blair ve ark. (1) tarafından yayınlanan bir çalışmada ise, IMF'li hastalarda B lenfositler hedeflenerek rituximab tedavisi kullanılmış, lezyonlarda PET-BT ile de gösterilebilen regresyon sağlandığı saptanmıştır. MF'ye sekonder gelişen bası bulgularının giderilmesinde, intravasküler ve endobronşial stent uygulamaları ile başarılı olunan vakalar bulunmakla birlikte, cerrahi rezeksiyon sonuçları tatmin edici değildir (2-4).

Literatür eşliğinde olgumuz tekrar incelendiğinde hastamızda halsizlik, kilo kaybı gibi non-spesifik semptomların bulunduğu ancak mediastinal bası bulgusunun olmadığı görülmektedir. Olgumuzda sekonder MF tanısına işaret edebilecek ek bir hastalık

öyküsü de bulunmamaktadır. Yoğun sigara kullanımı tarifleyen ve soy geçmişinde kanser öyküsü bulunan hastada; malignite ekartasyonu amacı ile 3 operasyon uygulanmak zorunda kalınmıştır. IMF radyolojik olarak mediastinal kitle bulgularını taklit edebilir hatta malign bir lezyon gibi bası bulguları da oluşturabilir. Bu hastalarda

malignite ekartasyonunun yapılabilmesi amacıyla cerrahi tanıda ısrarcı olmanın doğru olduğu kanaatindeyiz. Mediastinal lezyona odaklanmak yerine hastanın sistemik olarak değerlendirilmesi ve MF tanısının akılda bulundurulması tanı koymada yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Westerly BD, Johnson GB, Maldonado F, Utz JP, Specks U, Peikert T. Targeting B lymphocytes in progressive fibrosing mediastinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(9):1069-71.
2. Rossi SE, McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Galvin JR. Fibrosing mediastinitis. *Radiographics* 2001;21(3):737-57.
3. Tan R, Nader J, Kamangar N. Tuberculosis-associated fibrosing mediastinitis: Case report and literature review. *J Clin Imaging Sci* 2016;23(6):32.
4. Rossi GM, Emmi G, Corradi D, et al. Idiopathic mediastinal fibrosis: A systemic immune-mediated disorder. A case series and a review of the literature. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2017;52(3):446-59.
5. Hu Y, Qiu JX, Liao JP, Zhang H, Jin Z, Wang GF. Clinical manifestations of fibrosing mediastinitis in Chinese patients. *Chin Med J* 2016;20;129(22):2697-702.
6. Gorospe L, Ayala-Carbonero AM, Fernández-Méndez MÁ, et al. Idiopathic fibrosing mediastinitis: Spectrum of imaging findings with emphasis on its association with IgG4-related disease. *Clin Imaging* 2015;39(6):993-9.
7. Sherrick AD, Brown LR, Harms GF, Myers JL. The radiographic findings of fibrosing mediastinitis. *Chest* 1994;106(2):484-89.

Anterior segment and corneal biomechanics of achondroplasia patients**Akondroplazi olgularında ön segment ve kornea biyomekaniği**Melis Palamar¹ Huseyin Onay² Tahir Atik³ Suzan Güven Yılmaz¹ Ferda Ozkınay³¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir, Turkey²Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, İzmir, Turkey³Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İzmir, Turkey**Abstract**

Herein the anterior segment findings with Pentacam and corneal biomechanics with Ocular Response Analyser of 4 genetically proven cases of achondroplasia are reported. Four patients with heterozygous gain of function p.G380R mutation in fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene were evaluated. Central corneal thickness was higher than normal in both eyes of one patient, and corneal hysteresis and corneal resistance factor was lower in three eyes of two patients with accompanying high intraocular pressure readings. As a result, the affection of FGFR3 in achondroplasia patients might cause changes in central corneal thickness, corneal hysteresis and corneal resistance factor.

Keywords: Achondroplasia, fibroblast growth factor receptor 3, genetics, Ocular Response Analyser, pentacam.

Öz

Genetik olarak tanı konmuş 4 akondroplazi olgusunun Pentacam ile elde edilmiş ön segment bulguları ve Ocular Response Analyser ile elde edilmiş kornea biyomekanik özellikleri sunulmuştur. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) geninde p.G380R heterozigot fonksiyon kazanımı mutasyonu saptanan 4 olgu çalışmaya dahil edildi. Merkezi kornea kalınlığı bir hastanın iki gözünde normal değerlerden yüksek, korneal histerezis ve korneal rezistans faktörü iki hastanın üç gözünde eşlik eden yüksek göziçi değerleri ile normal değerlerden düşük bulundu. Sonuç olarak, FGFR3 etkilenmesinin akondroplazi hastalarında merkezi kornea kalınlığı, korneal histerezis ve korneal rezistans faktörü değerlerinde değişikliklere yol açabileceği öngörüldü.

Anahtar Sözcükler: Akondroplazi, fibroblast growth factor receptor 3, genetik, Ocular Response Analyser, pentacam.

Introduction

Achondroplasia is an autosomal dominant genetic disorder that affects the skeletal system (1). It is the most common hereditary disorder that causes dwarfism with a prevalence of 1/15.000 to 1/40.000 (1). Increased signal transduction from a mutated fibroblast growth factor Receptor 3 (FGFR3) causes an abnormality of cartilage formation (1). More than 97% of the patients have heterozygous gain of function p.G380R mutation in FGFR3 gene (2).

Reported ophthalmic features associated with achondroplasia include keratoconus, simple microphthalmos, Crouzon syndrome, telecanthus, exotropia, inferior oblique overaction, angle anomalies, Duane retraction syndrome, cone-rod dystrophy, and chorioretinal coloboma (3).

Pentacam rotating Scheimpflug camera (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) promises quantitative information and qualitative imaging of the anterior and posterior surfaces of the cornea and anterior chamber parameters such as anterior chamber depth (ACD) and anterior chamber volume (4).

Hysteresis is a measurement of viscous properties, whereas the corneal resistance factor (CRF) is dominated by elastic properties of cornea and is an overall indicator of the corneal resistance. It has been

Corresponding Author: Melis Palamar

Ege University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir, Turkey

Received: 03.04.2017

Accepted: 08.05.2017

shown that corneal hysteresis (CH) and CRF measured by Ocular Response Analyzer (ORA) are correlated with central corneal thickness (CCT) (5). These results suggest CH and CRF are closely related, but they do not represent the same physical/biomechanical properties. ORA (Reichert, Inc, Depew, NY) has been developed to measure the intraocular pressure (IOP) and CH and CRF.

Herein we report the ophthalmologic examination, Pentacam parameters and corneal biomechanics of 4 genetically proven cases of achondroplasia. To the best of our knowledge this is the first report on the corneal biomechanics of achondroplasia patients.

Case Report

Besides full ocular examination measurements with Pentacam and ORA were performed. Pentacam measurements were obtained under standard dim light conditions. The technique of Pentacam analysis has been described previously (4). This imaging provides measurements of ACD, anterior chamber volume, anterior chamber angle width, CCT, pupil size, and keratometry.

For ORA measurements, the patients were asked to fixate at the target in the instrument and a noncontact probe scanned the central area of the eye and released an air puff and then sent a signal to the ORA (5). ORA calculated and then displayed the CH, CRF, and IOP both as corneal

compensated (IOPcc) and as Goldmann correlated (IOPg) on the computer screen attached to the ORA.

Investigation of Gly380Arg mutation of FGFR3 gene was performed by sequencing. Genomic DNA was isolated from peripheral blood cells by standard techniques. To amplify the genomic region covering the mutation in the FGFR3 gene F: 5'- AGG AGC TGG TGG AGG CTG A -3' and R: 5'- GAG ATC TTG TGC ACG GTG G -3' primers were used. PCR products were sequenced by the dye termination method using a DNA sequencing kit (Perkin-Elmer, Foster California, USA) and analyzed using The ABI Prism 3100 sequence analyzer (Applied Biosystems, Foster, California, USA).

Visual acuity of all patients were 20/20 without any refractive corrections in both eyes. Anterior and posterior segment evaluation of the patients were within normal limits in both eyes. No topographic anomaly such as keratoconus or keratoglobus was detected in any of the patients. Pentacam and ORA evaluation of the cases are seen in Table-1. None of the patients had any abnormality of the posterior segment or the optic nerves including glaucomatous findings.

All patients were found to have heterozygous gain of function p.G380R mutation in FGFR3 gene.

Written informed consent was obtained from the patients for publishing the individual medical records.

Table-1. Pentacam and ORA Measurements of the Patients.

| Patients | Age | Gender | R-CCT (μ) | L-CCT (μ) | R-ACD (mm) | L-ACD (mm) | R-K-mean (D) | L-K-mean (D) |
|----------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| DS | 13 | M | 616 | 623 | 2.98 | 3.00 | 42.55 | 42.20 |
| OE | 9 | F | 599 | 592 | 3.02 | 3.01 | 44.55 | 44.85 |
| TO | 17 | M | 565 | 576 | 3.02 | 3.05 | 42.55 | 42.85 |
| YY | 3 | M | 583 | 570 | 2.85 | 2.98 | 42.60 | 42.70 |
| | R-CH (mmHg) | L-CH (mmHg) | R-CRF (mmHg) | L-CRF (mmHg) | R-IOPcc (mmHg) | L-IOPcc (mmHg) | R-IOPg (mmHg) | L-IOPg (mmHg) |
| DS | 12.7 | 11.6 | 13.4 | 11.9 | 16.5 | 16.3 | 18.9 | 17.3 |
| OE | 9.5 | 8.4 | 15.5 | 11.7 | 33.7 | 26.8 | 35.0 | 25.5 |
| TO | 11.9 | 11.8 | 11.3 | 10.8 | 13.3 | 12.0 | 14.3 | 12.6 |
| YY | 12.2 | 10.5 | 12.0 | 12.4 | 14.5 | 21.2 | 15.9 | 21.7 |

CCT: Central corneal thickness; ACD: Anterior chamber depth; Kmean: Mean keratometry; CH: Corneal hysteresis; CRF: Corneal resistance factor; IOPcc: Cornea compensated intraocular pressure; IOPg: Goldmann correlated intraocular pressure; IOP G: Goldmann applanation tonometry.

Discussion

As demonstrated in transgenic mice models FGF-3 plays a role in corneal development and epithelial differentiation (6). Immunoreactive FGFR3 was found throughout the cornea, and intense positivity was seen in the corneal epithelium, endothelium, Descemet's membrane, and fibroblasts of the substantia propria (7). FGFR3 is upregulated in skin wounds and in migrating

neural crest cells during development (8). Therefore, FGF-3 and FGFR3 might participate in corneal healing and cell migration. Hence, their maldistribution in corneal tissue might cause unexpected changes on ophthalmological practice. As increased signal transduction from a mutated FGFR3 causes an abnormality of cartilage formation in achondroplasia, the

same mutation might lead to abnormality in corneal parameters such as CCT, CH and CRF.

The Pentacam Scheimpflug is a relatively new, non-contact optical system, specifically designed to image the anterior segment of the eye. It is an easy-to-use anterior segment analyser, and its high reliability and repeatability, have been documented (9).

ORA is a new non-contact tonometer developed by Reichert, that measures IOP and new metrics, CH and CRF. It uses a metered collimated air pulse to applanate the cornea and an infrared electro-optical system to record inward and outward appplanation events. The air pulse deforms the cornea through an initial appplanation event, then beyond into concavity, and gradually subsides, allowing the cornea to rebound through a second appplanation. This dynamic assessment of corneal biomechanical properties provides metrics of both the cornea's viscous and elastic qualities as CH and CRF, respectively (5). Many studies showed that ORA values - especially CH – vary, some subjects with

diseases have normal CH measurements whereas some normal subjects have abnormal CH values. This overlap of CH values presents major challenges when using ORA as a diagnostic tool (5,10). However, CH and CRF are accepted as pressure-independent risk factors for glaucoma (10). Lower the CH value higher the risk for glaucoma is.

Among the 4 achondroplasia patients CCT was over normal limits in both eyes of one patient, and CH and CRF was lower in three eyes of two patients with accompanying high IOP readings. Although we did not detect any glaucomatous damage in our suspected cases, these results might suggest that in achondroplasia the affection of FGFR3 could be related to a more prone situation for glaucoma formation. The lack of any glaucomatous damage in our suspected cases might be related to the young age of the patients. Further studies with larger number of achondroplasia patients are needed to demonstrate the effects of achondroplasia in cornea and corneal biomechanics.

References

1. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: The achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev* 2000;21(1):23-39.
2. Shiang R, Thompson LM, Zhu Y-Z, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994;78(2):335-42.
3. Al Mahmood AM, Al Katan HM, Al Bin Ali GY, Al-Swailem SA. Achondroplasia associated with bilateral keratoconus. *Case Rep Ophthalmol Med* 2012;2012:573045.
4. Rabsilber TM, Khoramnia R, Auffarth GU. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(3):456-9.
5. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, Mantry S. The use of Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye* 2006;29(5):257-62.
6. Robinson ML, Ohtaka-Maruyama C, Chan CC, et al. Dysregulation of ocular morphogenesis by lens specific expression of FGF-3/int-2 in transgenic mice. *Dev Biol* 1998;198(1):13-31.
7. Pehlivan S, Özcan A, Okutman Ö, et al. Akondroplazi'de moleküler genetik analizler: Bir ön çalışma. *Ege Pediatri Bülteni* 2001;8(4):205-8.
8. Takenaka H, Yasuno H, Kishimoto S. Immunolocalization of fibroblast growth factor receptors in normal and wounded human skin. *Arch Dermatol Res* 2002;294(7):331-8.
9. Barkana Y, Gerber Y, Elbaz U, et al. Central corneal thickness measurement with the Pentacam Scheimpflug system, optical low-coherence reflectometry pachymeter, and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(9):1729-35.
10. Kaushik S, Pandav SS, Banger A, Aggarwal K, Gupta A. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012;153(5):840-9.

YAZIM KURALLARI

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.

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.

Dergiye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. 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 ve Yayın Kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

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

Açık Erişim ve Makale İşleme Ücreti

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. Okuyucular makaleleri, olgu sunumlarını ve derlemeleri akademik/ eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve adapte ettiklerini aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve materyalden adapte edebilirler.

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 yayımladığı bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Dergiye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek 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 ve Yayın Kurulu üyelerinin 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

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu"nu imzalamaları istenir: "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 yayımlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayımlanmadı veya yayımlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse 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 şahıslarla istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin 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."

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

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm prospektif çalışmalar için, çalışmanın yapıldığı kurumdan Etik Kurul onayı alınmalı ve yazının içinde belirtilmelidir. Olgu sunumlarında; etik ve yasal kurallar gereği, hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, "Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayımlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı" cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

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 bildirilmelidir. 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 ya da bir 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 özellikle 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. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Olgu sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. 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. Dergi başlıkları, *Index Medicus*'ta kullanılan tarzı 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]. 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

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 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-İzmir

Tel : 0 232 3903103 / 232 3903186

Faks : 0 232 3422142

E-posta : editor@egetipdergisi.com.tr

Web : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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.

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 new submissions to Ege Journal of Medicine are screened using iThenticate plagiarism checker software. The 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, Editor or Editorial Board members send the article to the referee(s). The review process is double-blind. 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 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.

Open access statement and article submission charges

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.

Copyright issues

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. This means that the authors and readers are free to copy and redistribute the material in any medium or format and remix, transform, and build upon the material as long as they follow the licensing terms which include giving appropriate credit, nor using the material for commercial purposes and if remixing, transforming, or building upon the material, they must distribute the contributions from the journal under the same license as the original

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: "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 Editor or Editorial Board members 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."

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

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. It is the authors' responsibility to ensure compliance to ethical rules. For all prospective studies, Ethics Committee approval should be obtained from the local institution and it should be stated in the manuscript. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include a statement such as: "Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records."

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 local institutional Ethics Committee.

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 the journal's website: 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 one figure or one 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 Publication Committee.

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 four sections: "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) and should not include reference. Abstracts of case reports (up to 200 words) should be unstructured. 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/mesh/MBrowser.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

Aboud 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]. 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

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions (if present) 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 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 / www.dergipark.gov.tr/etd

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. Gerekirse 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 ve Yayın Kurulu üyelerinin 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 | Tarih | ORCID ID* | İmza |
|-----|-------------------|-------|-----------|------|
| 1. | | | | |
| 2. | | | | |
| 3. | | | | |
| 4. | | | | |
| 5. | | | | |
| 6. | | | | |
| 7. | | | | |
| 8. | | | | |
| 9. | | | | |
| 10. | | | | |

*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.

**EGE JOURNAL OF MEDICINE
COPYRIGHT TRANSFER FORM**

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

Corresponding author's;

| | | |
|----------------|---------|------------|
| Name, surname: | | |
| Address: | | |
| Phone: | 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 Editor or Editorial Board members, 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 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 | Date | ORCID ID* | Signature |
|-----|----------------------|------|-----------|-----------|
| 1. | | | | |
| 2. | | | | |
| 3. | | | | |
| 4. | | | | |
| 5. | | | | |
| 6. | | | | |
| 7. | | | | |
| 8. | | | | |
| 9. | | | | |
| 10. | | | | |

*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.

