

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: 58

Sayı / Issue:1

March / Mart 2019

Sayfa / Pages: 1-102

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 - Fizyoloji 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 Radiodiagnostics, İzmir, Türkiye

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

Biyostatistik Uzmanları / Biostatisticians

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 Radiodiagnostics, İzmir, 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, İzmir, 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, İzmir, Turkey

Tanık 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 Rektörlüğü Basımevi Müdürlüğü
No: 172/134 Kampüs içi Bornova - İZMİR
Tel: 0232 311 18 19
e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr


Basım Tarihi / Date of Press

15.03.2019

Yıllık abone creti 60 TL, tek sayı bedeli 15 TL'dir.
The annual subscription fee is 60 TL, the single issue fee is 15 TL.

Abone ve tek sayı istekleri için editor@egetipdergisi.com.tr adresine mesaj gnderebilir 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 PAPERS

Management of acute limb compartment syndrome: A survey of clinical practice among orthopedics and traumatology surgeons in Turkey

Akut kompartman sendromu klinik yaklaşımları: Türkiye'deki ortopedi ve travmatoloji doktorlarının uygulamalarının anket ile değerlendirilmesi

Onur Başcı Ahmet Emrah Acan Mehmet Erduran

1

Comparison of the results of ultrasonography-guided percutaneous liver mass biopsy performed with 18 and 20 gauge needles

Ultrasonografi kılavuzluğunda 18 ve 20 gauge kesici iğneler ile yapılan perkütan karaciğer kitle biyopsisi sonuçlarının karşılaştırılması

Cenk Eraslan Ömer Faruk Kutsi Köseoğlu Nezir Meydan Nil Çulhacı Aylin Oral

8

İnferior vena kava kollapsibilite indeksi (IVCCI), pasif bacak kaldırma testi (PBKT), santral venöz basınç (CVP), laktat ve veno-arterial karbondioksit farkının (ΔpCO_2) kritik yoğun bakım hastalarında korelasyonunun araştırılması

Investigation of correlation of inferior vena cava collapsibility index (IVCCI), passive leg raising test (PLRT), central venous pressure (CVP) and lactate and veno-arterial carbon dioxide difference (ΔpCO_2) for critical intensive care patients

Murat Arslan Bedih Balkan Abdulkadir Yektaş
Süleyman Sabaz Kübra Yıldırım Gülsüm Oya Hergünşel

13

Changes in ghrelin, leptin and insulin levels after laparoscopic sleeve gastrectomy

Laparoskopik sleeve gastrektomi sonrası grelin, leptin ve insülin düzeylerindeki değişiklikler

Varlık Erol Cengiz Aydın Levent Uğurlu Emre Turgut Hülya Yalçın Fatma Demet İnce

21

FDG PET/BT görüntülemesinde tiroid bezinde rastlantısal saptanan fokal artmış FDG tutulumunun klinik önemi

Clinical significance of random finding of focal increased activity in thyroid gland on FDG PET/CT imaging

Sevil Tatlıdıl Ayşegül Akgün

27

Zoledronik asit uygulamasının meme kanseri hücre hattı (mcf 7) kanser kök hücrelerinin üzerine otofaji gen seviyesindeki etkilerinin araştırılması

Investigation of the effects of zoledronic acid in breast cancer stem cell line (mcf7) for autophagic gene level

Fatih Oltulu Ayşegül Uysal Hadi Rouhrazi
Kubilay Doğan Kılıç Duygu Çalık Kocatürk Gülperi Öktem

32

Kemik-patellar tendon-kemik otogrefti veya dörtlü semitendinöz otogreft kullanılarak artroskopik ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu uygulanan olguların uzun dönem klinik ve radyolojik sonuçları ile donör saha morbiditelerinin karşılaştırılması

Comparison of long-term clinical, radiological and donor site morbidity results of the arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction by using bone-patellar tendon-bone autograft or four-semitendinosus autograft

Anıl Murat Öztürk Emin Taşkiran

39

Clinical And Demographic Characteristics Of Patients With Lower Limb Amputation

Alt Ekstremitte Amputasyonu Olan Hastaların Klinik ve Demografik Karakteristikleri

Meryem Doğan Aslan Canan Çulha İnci Yanıkoğlu
Fevziye Ünsal Malas Şenay Güntepe Neşe Özgirgin

46

Continuous flow ventricular assist device implantation in pediatrics: Single center experience

Pediyatrik vakalarda sürekli akım sağlayan ventrikül destek cihazı implantasyonu: Tek merkez deneyimi
Pelin Öztürk Osman Nuri Tuncer

52

Kronik tip a aort diseksiyonunun cerrahi tedavisinde erken dönem sonuçlar

The early outcomes of surgical therapy for chronic type a aortic dissection
Serkan Ertugay Anil Apaydın Bora Baysal

55

Overin Brenner tümörü: Tek merkez deneyimi

Brenner tumor of the ovary: A single center experience

Nuri Yıldırım Gürdeniz Serin Çağdaş Şahin Duygu Güzel
Ayşegül Dikmen Levent Akman Necmettin Özdemir Osman Zekioglu
Mustafa Coşan Terek Ahmet Aydın Özşaran

59

Adrenokortikal karsinom: Tek merkez deneyimi

Adrenocortical cancer: Single center experience

Burcu Çakar Pınar Gürsoy

64

Distal pediküllü sural fleplerde venöz dolaşım modifikasyonları

Venous circulation modifications in distal pedicled sural flaps

Aydın Turan

68

Gonadotropin ile oluşturulan kontrollü ovaryan stimülasyon–intrauterin inseminasyon sikluslarında kullanılan progesteron formunun ve tedavi etkinliğinin karşılaştırılması

Comparison of the progesterone form used in gonadotropin induced controlled ovarian stimulation-intrauterine insemination cycles and treatment efficacy

Meryem Kuru Pekcan Gülnur Özakşit

74

OLGU SUNUMLARI

CASE REPORTS

Example of an infectious complication in injection drug users: Psoas abscess

İntravenöz uyuşturucu kullanan hastalardaki enfeksiyöz komplikasyonlara bir örnek: Psoas absesi
Meltem Songür Kodik MuratErsel

78

Akraba dışı allojenik kök hücre nakli ile başarıyla tedavi edilen primer ileal miyeloid sarkom

Primary ileal myeloid sarcoma successfully treated with unrelated allogeneic stem cell transplantation
Püsem Patır Gülsüm Akgün Çağlıyan Nur Soyer Nazan Özsan FilizVural

81

Akut infantil hemorajik ödemli bir olgu

A case of acute infantile hemorrhagic edema
SametBenli MehmetTekin

84

Spinal myoclonus following spinal anesthesia in a cystoscopy case

Sistoskopi olgusunda uygulanan spinal anestezi sonrası gelişen spinal miyoklonus
Tuba Kuvvet Yoldaş Mehmet Yoldaş Dilber İşler

86

Ultrasound-guided removal of cut intravenous cannula

Kesilmiş intravenöz kanülün ultrasonografi eşliğinde çıkarılması
Mihriban Yalçın Eda Gödekmerdan Katırcıoğlu Yavuz Kutlu

88

İzole hiperbilirubinemi ile başvuran akut apandisit olgusu

A case of acute appendicitis admitted with isolated hyperbilirubinemia
Hasan Sultanoğlu Ayça Özel Seda Özkan Tuba Erdem Sultanoğlu

90

DERLEME

REVIEW

Metalik implantlar alerji yapar mı?

Do metallic implants make allergies?

Fatma Düşünür Günsen Aytül Zerrin Sin Semih Aydoğdu

92

Management of acute limb compartment syndrome: A survey of clinical practice among orthopedics and traumatology surgeons in Turkey

Akut kompartman sendromu klinik yaklaşımları: Türkiye'deki ortopedi ve travmatoloji doktorlarının uygulamalarının anket ile değerlendirilmesi

Onur Başçı¹

Ahmet Emrah Acan²

Mehmet Erduran¹

¹Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, İzmir, Turkey

²Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Muğla, Turkey

Abstract

Aim: The aim is to conduct a survey of currently practising orthopedics and traumatology surgeons and residents in Turkey regarding their current practice and perceptions on compartment syndrome management.

Materials and Methods: A structured survey was developed for the study. Diagnosis in alert and unconscious patients, clinical signs of the condition, compartment pressure measurement, optimal time frame and technique for performing a fasciotomy, and preventive measures in patients with limb injuries were assessed.

Results: Due to the evaluation, most significant and earliest symptom thought to be pain in 74% and 82.2% respectively. In diagnostic approach of conscious patients, 59.6% find intense pain and intense pain with passive stretching sufficient for diagnosis. In unconscious patients, 22.6% measure intracompartment pressure in every patient and if high in first measurement, indicates emergent fasciotomy, whereas 59.5% apply emergent fasciotomy in clinical suspicion without measuring intracompartment pressure. 89.7% don't use pressure gauge in case of a compartment syndrome suspicion. 55.5% have not seen manually constructed mechanism before. 25.3% participants have sufficient knowledge to construct the mechanism.

Conclusion: There are controversies in the management of compartment syndrome in Turkey, development of clinical practice guidelines may encourage best practice, reduce variations and reduce the incidence of complications.

Keywords: Compartment syndrome, clinical management, fasciotomy, compartment pressure measurement.

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı, Türkiye'de halen çalışmakta olan ortopedi ve travmatoloji uzmanları ve asistanlarının, kompartman sendromuna yönelik güncel yaklaşım ve algılarının ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için tasarlanmış anket ile, bilinci açık veya kapalı hastada tanı, kompartman sendromunun klinik bulguları, kompartman basıncı ölçümü, fasyotomi için uygun müdahale süresi ve tekniği değerlendirildi.

Bulgular: Bu değerlendirmede, en önemli (%74) ve en erken (%82,2) oluşabilecek semptomun ağrı olduğu görüşü hakimdir. Tanısal yaklaşımda, %59,6 aşırı ağrı ve pasif germe ile aşırı ağrıyı tanı için yeterli görmektedir. Bilinci kapalı hastalarda, %22,6 kompartman basıncını her hastada ölçülmesi gerektiğini ve birinci yüksek sonuçta acil fasyotomi endikasyonunu uygun görmektedir. Öte yandan, %59,6 kompartman basıncı ölçmeksizin klinik şüphenin acil fasyotomi için yeterli bir endikasyon olduğu görüşündedir. %89,7 kompartman sendromu şüphesinde basınç ölçmeye gerek duymamaktadır. %55,5 manuel kompartman ölçüm düzeneğini hiç görmemiş ve %25,3 düzeneği kurabilecek bilgiye sahip olduğunu ifade etmektedir.

Sonuç: Türkiye'de kompartman sendromu yönetiminde tartışmalı yaklaşımlar olduğu gözlenmekle beraber, klinik yaklaşım rehberlerinin hazırlanması, en uygun yaklaşımın oluşması, değişken yaklaşımların ve komplikasyon insidanslarının azaltılması için fayda sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Kompartman sendromu, klinik yaklaşımlar, fasyotomi, kompartman basınç ölçümü.

Corresponding Author: Onur Başçı

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, İzmir, Turkey

E-mail: dronurbasci@gmail.com

Received: 25.09.2018 Accepted: 03.10.2018

Introduction

Compartment syndrome is a condition in which increased pressure within a limited space compromises the circulation and function of the tissues (1). The condition commonly occurs in the compartments of extremities, especially in the leg (2).

Acute limb compartment syndrome (ALCS) is a surgical emergency and is associated with significant morbidity and legal problems, if not diagnosed promptly and treated effectively. Insufficient management might lead further complications.

Trauma is most common reason for ALCS which reported to occur in 1–10% of all tibia fractures (3). Despite the relative frequency of ALCS, and significant morbidity associated with the condition, there are still controversial opinions in literature regarding optimal management of the condition.

The aim of this study was to conduct a survey of currently practicing orthopedic surgeons and residents in Turkey regarding their current practice and perceptions of what constitutes basic principles and best practice in management of ALCS after traumatic injury.

Materials and Methods

A structured survey tool was developed based on a review of the published reports. The survey tool was designed to assess current practice and perceptions of what constitutes best practice in key areas in management of traumatic ALCS. The key areas assessed were diagnosis of condition in alert and unconscious patients, clinical signs of the condition, compartment pressure measurement, optimal time frame and technique for performing a fasciotomy, and preventive measures in patients with limb injuries. For questions requiring a choice between several options, a check-box item was used.

The survey tool was piloted by three orthopedic surgeons and two residents before being sent to attendees. List of the registered surgeons and residents was obtained from Turkish Society of Orthopedics and Traumatology (TOTBID).

Target group was all currently practicing orthopedic surgeons and accredited orthopedic registrars in Turkey. Because of TOTBID privacy policy, an exact figure for target group could not be obtained. However, TOTBID provided an estimate of 4500 currently practicing orthopedic surgeons and residents in Turkey. Sample population was calculated according to 50% frequency for the unknown frequency status and 8% accepted error with 95% confidence interval as 146 attendees for a 5000 estimated registrars. 250 surveys were handed out in the National Congress of Orthopedics and Traumatology to reach the most homogeneous and the largest number of orthopedic surgeons.

Results

There were 161 returns to the surveys distributed. 15 participants were not a part of the target group or returned surveys tardy, therefore only 146 valid surveys have been used for evaluation. 67.1% of participants were specialists, whereas 32.9% of participants were residents. 61.6% of medical doctors who have participated in the survey have been practicing for at least 10 years. 36.3% of them have been working in a university hospital, 26.2% in a state hospital, 29.5% in a training research hospital. When number of cases was analyzed within the clinics the participants have been practicing, it has come out that there have been more than 1000 operations performed in clinics, in which 55.5% of participants have been practicing.

33.6% of participants have encountered compartment syndrome at least 10 times. 54.8% encountered on leg and 37.7% on forearm most frequently. Most significant symptom of acute compartment syndrome has come out as pain in 74% and earliest symptom as pain again in 82.2%. When it was asked about the group of patients that has highest risk for compartment syndrome, 29.5% answered as tibia segmental fracture, 29.5% as long-lasting crush injury, 8.9% as forearm segmental fracture, 32% as re-vascularized extremity.

In diagnostic approach of acute compartment syndrome in conscious patients, 59.6% of participants find intense pain and intense pain with passive stretching exercises sufficient for diagnosis. In unconscious patients, 22.6% of participants measure in-compartment pressure in every patient and if high pressure in the first measurement, points it out as an indication for emergent fasciotomy, whereas 59.5% of participants apply emergent fasciotomy according to clinical suspicion without seeing it as a requirement to measure in-compartment pressure. 55.5% of participants express that they haven't seen the manual device used for measurement of compartment pressure in their entire medical education period, while 25.3% of participants enounce that they have sufficient knowledge to set up the pre-mentioned manual device. 89.7% of medical doctors, who have taken the survey don't use pressure gauge in case of a compartment syndrome suspicion.

In analysis of treatment and follow-up of acute compartment syndrome, 84.7% of participants apply fasciotomy via long skin incisions over compartment, as 13.9% of them find it sufficient to apply subcutaneous long fasciotomies via short skin incisions. 26.7% of participants express that extremity that's being followed with a diagnosis of compartment syndrome should be kept at higher level than heart level, whereas 73.3% of whom believe that it's better to follow up extremity at a higher level than heart level and/or with cold application (Table-1).

Table -1. Outcomes of the Survey Due to the Evaluation.

		Survey Outcomes	
Practice year	<10y	56/146	38.4%
	≥10y	90/146	61.6%
Compartment syndrome experience	≤5 cases	63/146	43.2%
	5-9 cases	34/146	23.3%
	≥10 cases	49/146	33.6%
Most localization	Forearm	55/146	37.7%
	Foot	6/146	4.1%
	Leg	80/146	54.8%
	Thigh	3/146	2.1%
	Other	2/146	1.4%
Most important ALCS symptom	Pain	108/146	74.0%
	Sensory deficit	14/146	9.6%
	Motor deficit	15/146	10.3%
	Paleness	9/146	6.1%
Earliest ALCS symptom	Pain	120/146	82.2%
	Sensory deficit	15/146	10.3%
	Motor deficit	2/146	1.4%
	Paleness	7/146	4.8%
	Other	2/146	1.4%
Most risky condition	Comminuted tibia fracture	22/146	15.1%
	Prolonged crush injury	43/146	29.5%
	Comminuted forearm fracture	63/146	43.2%
	Revascularized extremity	18/146	12.3%
ALCS diagnosis in conscious patient	Wait for 5P	13/146	8.9%
	Severe pain with passive stretch and rest pain	87/146	59.6%
	Pain + high compartment pressure measurement	27/146	18.5%
	Pain + consecutive high compartment pressure measurements	19/146	13.0%
ALCS diagnosis in unconscious patient	Compartment pressure measurement, fasciotomy is indicated if high	33/146	22.6%
	Consecutive compartment pressure measurement for fasciotomy indication, even the first measurement is high	16/146	11.0%
	Clinical suspicion is enough for fasciotomy	87/146	59.6%
	Pressure measurement + clinical signs + Doppler USG verification	10/146	6.8%
Manual compartment pressure measurement	Haven't seen before	81/146	55.5%
	Haven't set before	24/146	16.4%
	Have the knowledge	37/146	25.3%
	Don't have any idea	4/146	2.7%
Fasciotomy technique	Short skin incisions, long subcutaneous fasciotomies	20/146	13.9%
	Long skin incisions and fasciotomies	124/146	84.7%
	Other	2/146	1.4%
Fasciotomy experience	≤5 cases	83/146	56.8%
	5-9 cases	29/146	19.9%
	≥10 cases	34/146	23.3%
ALCS follow-up extremity position	Extremity on heart level	39/146	26.7%
	Extremity over heart level	50/146	34.2%
	Extremity on heart level with cold application	16/146	11.0%
	Extremity over heart level with cold application	41/146	28.1%
Compartment pressure measurement in ALCS Suspect	Yes	15/146	10.3%
	No	131/146	89.7%

ALCS: Acute limb compartment syndrome.

55.5% of participants' clinic more than 1000 operations was reported to be performed, 33.6% of participants have reported to come across compartment syndrome at least 10 times, 54.8% of which on the crural region and 37.7% of which on the forearm and carpal region most frequently.

Response of participants about the riskiest scenario for displaced comminuted forearm fracture, comminuted tibia shaft fracture, prolonged crush injury and reperfusion after prolonged limb ischemia was 8.9%,

29.5%, 29.5% and 32.3% respectively. 10.3% of participants reported to have used manometer within their clinics in ALCS-suspicious case; 5.5% have used trademark pressure measurement systems and 4.8% have used manually constructed mechanism.

When it has been questioned whether or not the participants have come across previously missing compartment syndrome. 25.3% of participants reported that they have never come across any previously missing compartment syndrome, 62.4% reported they have come across 1-3 times, 12.4% reported have met more than 4 times. Also, in a question, in which participants could choose more than one answers, 32.2% of participants have reported that they haven't seen manually constructed mechanism, 19.2% neither have seen the mechanism nor have sufficient knowledge to construct the mechanism, 4.1% of which have neither seen nor constructed the mechanism, however, have sufficient knowledge to construct the mechanism.

Discussion

Clinical symptoms with varying combinations and severity in sequential examinations set difficulties in the diagnosis of this ALCS, especially in multi-traumatized patients which diverts clinician's attention, even among expert surgeons. So, high degree of suspicion is essential in addition to adequate knowledge and practical exposure to manage these patients to avoid significant morbidity even mortality and also medico-legal issues, due to delayed or missed diagnosis. Unfortunately, there are variations in perception of basic principles and management of ALCS by orthopedic surgeons' clinical practice. Also there is little consensus among authors about appropriate management of ALCS, especially regarding the optimal fasciotomy indication particularly with poly-traumatized and unconscious patients. A recent study showed that incidence of fasciotomy and varied from 2 to 24% highlighting the variability of surgical indications and inconsistency in clinical diagnosis (4,5). In the survey completed within this study, in case of ALCS, it's been aimed to question basic approach to ALCS.

In this study, 54.8% of participants come across ALCS on the crural region and 37.7% of which on the forearm and carpal region most frequently. When we look at literature, tibia shaft fractures are being reported to be responsible for the one-third of all of the ACLS, one-quarter of blunt and crushed soft tissue traumas, and one-fifth of radial and ulnar fractures (6). Also we should keep in mind that, up to 30% of ALCS cases occurs without any evidence of fracture (2,7).

In the survey results, most significant symptom of the ALCS has come out as pain in 74% and the earliest symptom as pain again in 82.2%. ALCS is a dynamic process in which symptoms evolve progressively. So,

examinations should be done serially more over a period of time unless it's strongly suspected at initial presentation (6,8). The aim must be to diagnose early enough to intervene progression towards irreversible changes. The classically mentioned the five "P" signs have low sensitivity but high specificity for diagnosis according to systematic review and combination of these signs might increase the sensitivity (9). But the cardinal symptom for ALCS in conscious patients is pain out of proportion to known injury and doesn't improve with adequate analgesia (6,10). Also pain at rest and with passive stretch is almost always found in evolving ALCS. Moreover, pain can be absent in regional anesthetized patients and sedated patients in ICU (6). Paresthesia is another early sign indicates early nerve ischemia which is followed by hypoesthesia, anesthesia (6,10). Paresis and paralysis are late symptoms which indicate muscular and/or neural lesions (4,6).

Response of participants about the riskiest scenario for displaced comminuted forearm fracture, comminuted tibia shaft fracture, prolonged crush injury and reperfusion after prolonged limb ischemia was 8.9%, 29.5%, 29.5% and 32.3% respectively. This question of survey was purposed to evaluate perceptions of participants about which case scenario is more prone to develop ALCS. According to clinical practice guidelines, a particularly high index of suspicion is necessary for the patient groups as; males aged <35 years with fracture tibia and/or the radius/ulna (11,12), high-energy injuries such as open fractures and/or severe soft tissue injuries (13), patients <35 years with a bleeding disorder or an anticoagulant with soft tissue injuries (14,15) and crush injuries. Despite distribution of participants' responses are also probably related to their past experiences, selecting the riskiest situations as reperfusion injury in 32% of the respondents suggest that the situation is not fully understood. Revascularization after acute arterial injury or obstruction can result in ALCS and most of the patients need fasciotomy after revascularization (16).

26.7% of participants express that extremity that's being followed with a diagnosis of compartment syndrome should be kept at higher level than heart level, whereas 62.3% believe that it is better to follow up extremity at a higher level than heart level and/or with cold application. Authors reported that although limb elevation decreased compartment pressure, blood pressure to elevated limb also decreased, resulting in an overall reduction in perfusion pressure (17,18) Also according to clinical practice guidelines, affected limbs should be positioned at heart level in patients at high risk of developing ALCS (19). Moreover, the guidelines recommend patient should be kept in normotensive and high flow of oxygen should be administered if oxygen saturation is suboptimal (19).

In a diagnostic ALCS approach to conscious patients, 59.6% of participants report that severe rest pain and severe pain after passive stretch enough to make a diagnosis. According to clinical practice guidelines, ALCS should be diagnosed in presence of clinical signs especially with pain out of proportion, as cardinal sign. But in alert, high risk patients with equivocal clinical findings, compartment pressure should be measured. Furthermore, in the initial absence of clinical signs, alert, high-risk patients should be assessed for clinical signs of ALCS at least every 4 hour for a minimum of 24 hour after precipitating injury (19). As 8.9% of participants expressed, waiting for 5P symptoms and paresis/paralysis developing secondary to neural and/or muscular damage, means late symptoms are to be observed which result in malpractice (19). Supporting clinical diagnosis with compartment pressure measurement could be acceptable to eliminate possible risk of over/under treatment and as result of medico legal reaction, if and only if there would be no loss of time. Rarely reported literature about ALCS in awake and conscious patients without severe pain also cause confusion (20). However, insistence on making follow-up measurements regardless of clinical findings and meaningful high compartment pressure values might result in delay in diagnosis and treatment, accompanied by malpractice.

In a diagnostic approach to unconscious patients, 22.6% of participants report that compartment pressure should definitely be measured, 11.0% thinks that regardless of meaningfully high compartment pressure values, follow-up measurements should definitely be conducted, 59.6% suggests that compartment pressure measurement might not be completed and fasciotomy is sufficient in case of a clinical suspicion, and 6.8% reports that additional to clinical findings and compartment pressure measurements, Doppler USG should be applied. According to clinical practice guidelines, in unconscious patients, ACLS should be diagnosed in the presence of raised compartment pressure. Furthermore, in initial absence of raised pressure, unconscious, high risk patients should have their compartment pressure measured at least every 4 h for a minimum of 24 h after precipitating injury (19). In an unconscious patient, as majority of clinical signs are subjective, the unproportioned pain to injury and pain not relieved by analgesics which are accepted as the cardinal symptoms of ALCS, are nearly impossible to evaluate. Therefore, as 59.6% of attendees have responded, rather than making a diagnosis of ACLS based on clinical findings, in unconscious and uncooperative patients, diagnosis should be made according to compartment pressure measurements (19). In survey, 33.6% of participants point out that diagnosis should be made according to compartment pressure measurement, while one-third of prementioned amount of participants

also suggest that follow-up measurements should be completed, even though there would be meaningful high values of compartment pressures and this reveals the fact that there is confusion in this matter. 6.2% of the responses point out that in addition to clinical findings and compartment pressure measurements, Doppler USG should be used. In literature, there are studies regarding the diagnosis of ALCS through laser Doppler flowmeter. However, this doesn't have a routine use in ALCS diagnosis.

Stryker pressure monitor system, Synthes hand-held compartment pressure monitor, arterial line manometer and Whitesides infusion techniques are methods for measuring compartment pressure (6). More accurate diagnosis is reported with arterial line manometer followed by Stryker device (21). Diversely, Whitesides method gave less accurate results in more than one study. But Whiteside method is lifesaving method if other equipment is unavailable, which consists of simply by intravenous tubing, a three-way stopcock, a syringe and a mercury manometer (22). In our survey, 10.3% of participants reported they have used manometer within their clinics in ALCS-suspicious case; 5.5% have used trademark pressure measurement systems and 4.8% have used manually constructed mechanism. In literature, in two surveys, one dates back to 1998 in the UK (23) and the other one dates back to 2015 in Australia (24), completed regarding ALCS approach, 15% of respondents in study of Williams et al. in UK, compared with 78% in the Wall et al study in Australia routinely used compartment pressure measurement. In our study, only 10.3 % of participants reported they have used manometers in ALCS-suspicious cases and this result is relatively lower than results of other studies conducted. This reveals the fact that medical doctors in our study have an approach to ALCS rather based on clinical experience. However, this might create a risk of missing compartment syndromes especially in unconscious and uncooperative patients (6). The survey, it has been questioned whether or not participants have come across previously missing compartment syndrome. 25.3% of participants reported that they have never come across any previously missing compartment syndrome, 62.4% reported that they have come across 1-3 times, 12.4% reported to have met more than 4 times. Also, in a question, in which participants could choose more than one answers, 32.2% of the participants have reported that they have not seen manually constructed mechanism, 19.2% neither have seen the mechanism nor have sufficient knowledge to construct the mechanism, 4.1% of which have neither seen nor constructed the mechanism, however, have sufficient knowledge to construct the mechanism. All in all, it has been found out that 55.5% of the participants have not seen manually constructed mechanism before. In addition to this, it has been understood that only

32.8% of the participants have sufficient knowledge to construct the mechanism, whereas 7.5% of which have never constructed the mechanism.

In another question, in which participants' general approach to fasciotomy has been questioned, it has been found that 13.7% of participants had an opinion of subcutaneous fasciotomies made through short skin incisions are enough. Skin has been shown to act as a limiting boundary even after a fasciotomy has been performed, that jeopardize limb (15,19,24). So, long skin incisions with full-length fasciotomies are recommended.

In our survey, following controversial subjects are not being questioned; which values should be used, absolute pressure threshold or differential pressure threshold and which values are accepted as cut-off values for fasciotomy, because our real aim has been questioning basic approach to ALCS cases. Therefore, as the questionnaire has been prepared it has been tried to put more emphasis on questions regarding the basic key points in individuals' own practices rather than detailed and tiring theoretical information. As responses reveal, orthopedists do still have some confusions about their approach to ALCS cases. This might put a medical doctor in a guilty position in medico-legal means. It is important to make a reminder that in literature there are two studies, analyzing the accusations come up after

ALCS and in more than half of cases, decisions have been made against medical doctors (25,26).

Conclusion

As a conclusion this survey was distributed to the target group of Turkish orthopedic and traumatology surgeons and residents and, hence, selection bias was avoided. However, because of low response rate, the results may not be representative of the management practice of the entire group. A high proportion of clinicians with an interest in ALCS and a better understanding of current evidence may have responded to the survey, leading to an erroneously narrow spread of results. Variation in management of ALCS in Turkey may be greater than that showed in this study.

The results of this study show that there are controversies in the management of ALCS in Turkey, particularly in the critical areas of compartment pressure measurement in diagnosis and treatment. The development of clinical practice guidelines may encourage best practice and reduce variation in management of ALCS and reduce incidence of complications due to misdiagnosis and inappropriate treatment of patients. Further research is needed in all areas of the management of ALCS to dictate optimal management of the condition in future.

References

1. Matsen FA III, Krugmire RB Jr. Compartmental syndromes. *Surg Gynecol Obstet* 1978;147(6):943-9.
2. McQueen MM, Gaston P, Court-Brown CM. Acute compartment syndrome. Who is at risk? *J Bone Joint Surg* 2000;82(2):200-3.
3. Elliott KGB, Johnstone AJ. Diagnosing acute compartment syndrome. *J. Bone Joint Surg* 2003;85(5):625-32.
4. Via AG, Oliva F, Spoliti M, et al. Acute compartment syndrome. *Muscles Ligaments Tendons J* 2015;5(1):18-22.
5. O'Toole RV, Whitney A, Merchant N, et al. Variation in diagnosis of compartment syndrome by surgeons treating tibial shaft fractures. *J Trauma* 2009;67(4):735-41.
6. Raza H, Mahapatra A. Acute compartment syndrome in orthopedics: Causes, diagnosis, and management. *Adv Orthop* 2015;2015:543412.
7. Hope MJ, McQueen MM. Acute compartment syndrome in the absence of fracture. *J Orthop Trauma* 2004;18(4):220-4.
8. McQueen MM, Court-Brown CM. Compartment monitoring in tibial fractures. The pressure threshold for decompression. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78(1):99-104.
9. Ulmer T. The clinical diagnosis of compartment syndrome of the lower leg: Are clinical findings predictive of the disorder? *J Orthop Trauma* 2002;16(8):572-7.
10. von Keudell AG, Weaver MJ, Appleton PT, et al. Diagnosis and treatment of acute extremity compartment syndrome. *Lancet* 2015;386(10000):1299-310.
11. Mar G, Barrington M, McQuirk B. Acute compartment syndrome of the lower limb and the effect of postoperative analgesia on diagnosis. *Br J Anaesth* 2009;102(1):3-11.
12. Kalyani B, Fisher B, Roberts C, et al. Compartment syndrome of the forearm: A systematic review. *J Hand Surg Am* 2011;36(3):535-43.
13. Frink M, Hildebrand F, Krettek C, et al. Compartment syndrome of the lower leg and foot. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(4):940-50.
14. Christenson J, Wulff K. Compartment pressure following leg injury: The effect of diuretic treatment. *Injury* 1985;16(9):591-4.
15. Cohen M, Garfin S, Hargens A, Mubarak S. Acute compartment syndrome. Effect of dermatomy on fascial decompression in the leg. *Jof Bone Joint Surg Br* 1991;73(2):287-90.
16. Busch T, Sirbu H, Zenker D, et al. Vascular complications related to intraaortic balloon counterpulsation: An analysis of ten years experience. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45(2):55-9.
17. Wiger P, Styf JR. Effects of limb elevation on abnormally increased intramuscular pressure, blood perfusion pressure, and foot sensation: An experimental study in humans. *J Orthop Trauma* 1998;12(5):343-7.
18. Matsen FA, Wyss CR, Krugmire RB, et al. The effects of limb elevation and dependency on local arteriovenous gradients in normal human limbs with particular reference to limbs with increased tissue pressure. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(150):187-95.

19. Wall CJ, Lynch J, Harris IA, et al. Clinical practice guidelines for the management of acute limb compartment syndrome following trauma. *ANZ J Surg* 2010;80(3):151-6.
20. O'Sullivan MJ, Rice J, McGuinness AJ. Compartment syndrome without pain! *Ir Med J* 2002;95(1):22.
21. Uliasz A, Ishida JT, Fleming JK, et al. Comparing the methods of measuring compartment pressures in acute compartment syndrome. *Am J Emerg Med* 2003;21(2):143-5.
22. Whitesides TE, Haney TC, Morimoto K, et al. Tissue pressure measurements as a determinant for the need of fasciotomy. *Clin Orthop Relat Res* 1975;(113):43-51.
23. Williams PR, Russell ID, Mintowt-Czyz WJ. Compartment pressure monitoring -- current UK orthopaedic practice. *Injury* 1998;29(3):229-32.
24. Wall CJ, Richardson MD, Lowe AJ, et al. Survey of management of acute, traumatic compartment syndrome of the leg in Australia. *ANZ J Surg* 2007;77(9):733-7.
25. Bhattacharyya T, Vrahas MS. The medical-legal aspects of compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(4):864-8.
26. Shadgan B, Menon M, Sanders D, et al. Current thinking about acute compartment syndrome of the lower extremity. *Can J Surg* 2010;53(5):329-34.

Comparison of the results of ultrasonography-guided percutaneous liver mass biopsy performed with 18 and 20 gauge needles

Ultrasonografi kılavuzluğunda 18 ve 20 gauge kesici iğneler ile yapılan perkütan karaciğer kitle biyopsisi sonuçlarının karşılaştırılması

Cenk Eraslan¹ Ömer Faruk Kutsi Köseoğlu² Nezi Meydan³ Nil Çulhacı⁴ Aylin Oral⁵

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiodiagnostics, İzmir, Turkey

²Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Radiodiagnostics, Aydın, Turkey

³Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Aydın, Turkey

⁴Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Aydın, Turkey

⁵Ege University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: To evaluate the role of using 18 Gauge (G) and 20G sharp needles in ultrasonography (US)-guided percutaneous liver mass biopsy regarding diagnostic success and efficacy is aimed.

Materials and Methods: Sixty patients who underwent US-guided liver mass biopsy using 18G and 20G cutting needles were included in the study. Definite diagnosis was established based on results of histopathological examinations of the biopsied lesions, follow-up clinical and imaging findings and for performed patients the results of repeated biopsy. In addition, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and diagnostic accuracy were calculated for 18G and 20G needles.

Results: Among 60 liver masses, definite diagnosis was malignant in 54 (90%) masses and benign in 6 (10%) masses. Sensitivity, specificity, PPV, NPV, and diagnostic accuracy were 90.7%, 100.0%, 100.0%, 75.0%, and 91.6%, respectively, for the liver mass biopsies performed with 18G needles. These values were 87.0%, 100.0%, 100.0%, 66.7%, and 88.3%, respectively, for the liver mass biopsies performed with 20G needles. No significant difference was determined between the results found for the use of 18G needle and 20G needle in US-guided cutting needle biopsy performed in hepatic masses (p=0.540)

Conclusion: The present study demonstrated that 18G and 20G sharp needles had similar diagnostic success and efficacy in US-guided percutaneous biopsy of liver mass lesions. Owing to its fine calibration, 20G sharp needle can be preferred in high-risk patient groups, particularly in those with bleeding disorder.

Keywords: Ultrasonography-guided biopsy, liver mass, cutting needle biopsy.

Öz

Amaç: Çalışmamızda, ultrasonografi (US) kılavuzluğunda perkütan karaciğer kitle biyopsisinde kullanılan 18 Gauge (G) ve 20G kalınlıktaki kesici iğnelerin tanılabilir başarılarının ve etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya karaciğer kitlesi sebebiyle 18G (18G-Kİ) ve 20G kalınlıkta kesici iğnelerle (20G-Kİ) US kılavuzluğunda biyopsisi gerçekleştirilen 60 hasta dahil edildi. Biyopsi yapılan lezyonun histopatolojik değerlendirme sonuçları, takip, klinik ve görüntüleme bulgularıyla, tekrar biyopsi yapılan hastalarda biyopsi sonuçları incelenerek lezyonun kesin tanısı belirlendi. 18G-Kİ ve 20G-Kİ için duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve tanılabilir doğruluk oranları hesaplandı.

Bulgular: Değerlendirilen 60 karaciğer kitlesinin 54'ünün (%90) kesin tanısı malign iken altısının (%10) benign idi. 18G-Kİ'nin karaciğer kitle biyopsisi için duyarlılığı %90,7; özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri %100,0; negatif öngörü değeri %75,0 ve tanılabilir doğruluk oranı %91,6 bulundu. 20G-Kİ'nin karaciğer kitle biyopsisi için duyarlılığı %87,0; özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri %100,0; negatif öngörü değeri %66,7 ve tanılabilir doğruluk oranı %88,3 olarak hesaplandı. US kılavuzluğunda karaciğer kitlelerine yönelik yapılan kesici iğne biyopsisinde 18G-Kİ ve 20G-Kİ'nin kullanımıyla elde edilen sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,540).

Corresponding Author: Cenk Eraslan

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

E-mail: eraslancenk@hotmail.com

Received: 18.01.2018 Accepted: 02.02.2018

Sonuç: Çalışmamızda karaciğer kitle lezyonlarının US kılavuzluğunda perkutan biyopsisinde; 18G-Kİ ve 20G-Kİ'nin benzer tanılma başarı ve etkinliğe sahip olduğu saptandı. İnce kalibrasyonu nedeniyle özellikle kanama bozukluğu varlığı gibi yüksek riskli hasta grubunda 20G-Kİ tercih edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Ultrasonografi kılavuzluğunda biyopsi, karaciğer kitle biyopsisi, kesici iğne biyopsisi.

Introduction

Histopathological evaluation by liver biopsy is one of the main cornerstones in the assessment and treatment of liver diseases (1). Nowadays, along with the advancements in high-sensitivity and high-resolution imaging techniques such as ultrasonography (US), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging, the detectability of incidental and expected focal hepatic lesions is increased (2,3). Although peripheral tumor markers and other biochemical markers are used for the diagnosis of hepatic lesions, tissue diagnosis by liver biopsy remains as the most important assistant of the clinician for treatment planning (4). Along with the use of guided imaging techniques, US is preferred more commonly in liver mass biopsies since it is easily accessible, cheap and portable, enables visualization of needle along biopsy tract, provides real time image, and is not associated with exposure to ionizing radiation (5).

Size, structure, and localization of lesion, general status of patient, as well as experience and familiarity of surgeon are effective in the selection of type and diameter of the needle, which will be used in liver biopsy (6). In the studies in which cutting needles of various gauges have been used for liver biopsy, a single type of fine or thick cutting needle has been used generally and the results have been compared with the results of other studies (7,8). Although the use of thick needles enables obtaining qualitative specimens appropriate for histopathological examination, relatively high complication rate is the most important known disadvantage (9). To the best of our knowledge, there isn't any study in the literature in which the same researcher obtained tissue samples from the same lesion using cutting needles in different gauges. The present study aimed to evaluate histopathological outcomes of US-guided percutaneous cutting needle biopsies performed using 18G thick needle and 20G fine needle in patients with liver mass and to determine the effects of needle type on the efficacy and success of the procedure.

Materials and Methods

Sixty adult patients, who were referred to the Interventional Radiology Unit of our hospital due to liver mass and underwent US-guided percutaneous cutting needle biopsy within one-year period were included in the present study. Patients with severe coagulation

disorders were excluded. The present study was approved by local ethical committee and informed consents of the patients were obtained.

The patients were questioned about demographic characteristics, presence and type of liver parenchymal disease, and history of a known malignancy. All biopsy procedures were performed by a radiologist, experienced in the field of interventional radiology. Before the procedure, appropriate position and potential biopsy tract were determined by evaluating the cross-sectional image findings of the patients and by ultrasonographic evaluation. In the patients with more than one liver mass, the lesion that was more suspicious for malignancy based on imaging findings or the lesion that was more suitable for the procedure regarding size and location was determined.

The same US device (Toshiba Xario, Tokyo, Japan) was used for guidance in all procedures. The size of the lesion, which would undergo cutting needle biopsy and its distance to the skin were determined. Local anesthesia (Citanest, AstraZeneca, Germany) was performed in all patients.

Sampling procedure was performed by free-hand method and by single-needle technique using an automatic gun (Bard Magnum, Bard Peripheral Vascular Inc., AZ, USA). The first sample was obtained using a 18G 16 cm disposable cutting needle (Bard Magnum Disposable Core Tissue Biopsy Needles, Bard Peripheral Vascular Inc., AZ, USA). The second sample was obtained by a 20G 16 cm disposable cutting needle (Bard Magnum Disposable Core Tissue Biopsy Needles, Bard Peripheral Vascular Inc., USA). Each sample was 22 mm in length. Single samples obtained for both 18G and 20G cutting needles were histopathologically evaluated by a pathologist, experienced in the field of gastrointestinal system. Definite diagnosis was established by evaluating histopathological diagnosis in the pathology report, follow-up clinical and imaging findings, and the results of repeated biopsy if performed.

Data were analyzed by the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version 15.0. Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normality of data. Descriptive statistics were expressed as median (25%-75% percentile) for the non-normally distributed variables and Mann-Whitney U test was used for comparisons between the groups. Pearson's chi-square test was used for the analysis of categorical data. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

The present study included 60 patients (32 male, 28 female) with a mean age of 63±12 years (range, 39-87 years). The diagnosis established based on the pathological evaluation was malignant in 54 (90%) patients and benign in 6 (10%) patients. Diagnoses of the patients are demonstrated in Table-1.

Malignant histopathological diagnosis was reported in at least one of the samples obtained by 18G and 20G needles from 53 of 54 masses, the definite diagnosis of which was malignant. The follow-up findings were consistent with the pathological diagnosis in all these patients. Histopathological diagnosis wasn't malignant in both samples obtained by 18G and 20G needles in 1 patient. The result of repeated biopsy, which was performed in this patient due to continuing clinical suspicion of malignancy, revealed hepatocellular carcinoma.

Histopathological diagnosis of the samples obtained with 18G and 20G needles was benign in six patients, of whom the definite diagnosis was benign. During the follow-up, while regression was observed in five of these lesions with medical treatment appropriate for the diagnosis, 1 patient died 57 days after the biopsy procedure due to the complications associated with liver cirrhosis. None of the patients developed treatment-requiring complications within the first 24 hours or in the long term.

Concordance between the histopathological diagnoses and the definite diagnoses is demonstrated in Table-2.

While the concordance between the definite diagnosis and the histopathological diagnosis was 91.7% for the biopsies performed with 18G needle, it was 88.3% for the biopsies performed with 20G needle.

The sensitivity, specificity, accuracy, and positive and negative predictive values (PPV and NPV) of the diagnoses for each needle are demonstrated in Table 3. According to these findings, no significant difference was determined between the accuracy rates found for the use of 18G needle and for the use of 20G needle in US-guided cutting needle biopsy performed in hepatic masses (Pearson's correlation test, p=0.540).

Table-1. Histopathological Diagnoses Of Hepatic Masses Undergoing Biopsy.

Malignant lesions (n=54)	n
Malignant epithelial tumor metastasis	30
Adenocarcinoma metastasis	13
Hepatocellular carcinoma	7
Cholangiocellular carcinoma	1
Malignant mesenchymal tumor metastasis	1
Squamous cell cancer metastasis	1
Renal cell carcinoma metastasis	1
Benign lesions (n=6)	
Acute inflammation	2
Fungal infection	1
Abscess	1
Hemangioma	1
Regenerative nodule	1

Table-2. Concordance of the Histopathological Diagnoses of the Tissue Samples With the Definite Diagnoses.

	Malignant masses (n=54) n (%)	Benign masses (n=6) n (%)
Histopathological diagnosis with 18 G needle		
Concordance with definite diagnosis	49 (90.7)	6 (100.0)
Non-concordance with definite diagnosis	5 (9.3)	0 (0.0)
Histopathological diagnosis with 20 G needle		
Concordance with definite diagnosis	47 (87.0)	6 (100.0)
Non-concordance with definite diagnosis	7 (13.0)	0 (0.0)

Table 3. Comparison of the Results Obtained by 18 G and 20 G Needles.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
18 G Needle	90.7%	100.0%	100.0%	75.0%	91.6%
20 G Needle	87.0%	100.0%	100.0%	66.7%	88.3%

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value.

Discussion

Success of percutaneous biopsy techniques has rapidly increased in the last quarter century along with the rapid advancements in biopsy devices and in US and CT

technologies, which are the guided imaging techniques in percutaneous biopsy procedure and this technique has become essential in the clinical practice for tissue diagnosis of hepatic mass lesions (10,11). In addition, it

has been stated that US-guided biopsy enables histological diagnosis with a high accuracy even in small (≤ 1 cm) lesions (12). In the present study as well, biopsies were performed under the guidance of US.

Numerous different biopsy devices and needles that provide to obtain high-quality specimens appropriate for histopathological examination have been introduced for the use of operators (10). In general, a side-notch cutting needle in 18G thickness, which is compatible with automatic biopsy gun, is used in our clinic for liver biopsy procedures. In the present study, it was aimed to compare diagnostic success and efficacy of 18G cutting needle and 20G cutting needle, which have the same design, in US-guided liver biopsy.

In the present study, among 60 liver biopsy samples, 54 (90%) had a definite diagnosis of malignancy and six (10%) had a definite diagnosis of benignancy. Appelbaum et al. (13) performed US-guided cutting needle biopsy in 205 liver masses and reported that 176 (85.9%) were diagnosed as malignant and 29 (14.1%) were diagnosed as benign.

There may occur minor (post-procedure pain, temporary hypotension, and bleeding not requiring treatment, etc.) and major complications (bleeding requiring transfusion, adjacent organ injury, pneumothorax, hemothorax, peritonitis, sepsis, death, etc.) associated with US-guided liver needle biopsy. Rivera-Sanfeliz et al. (14) performed 154 liver biopsies using automatic device and reported that there were no major complications and that pain (18.2%) was the most frequent minor complication. Cakmakci et al. (15) reported localized pain, vasovagal syncope, and nausea to be the most common complications in the outpatients ($n=1018$) undergoing US-assisted needle biopsy performed by tru-cut biopsy gun (18-20G); however, they reported no death. Moreover, they observed all vasovagal syncope episodes during the preparation phase prior to the biopsy. Padia et al. (16) performed biopsies ($n=539$) using 18G automated needle and reported the complication rate to be 2%. They observed severe post-procedural pain, symptomatic hemorrhage, infection, and rash; however, no sedation-related complications or procedure-related death occurred. Caliskan et al. (17) suggested that complications would be minimized with the use of lesion-focused approach technique. In the present study, no minor or major complications were encountered. We thought that being sensitive about coagulation disorders and performing the procedure in the patients with an INR value of ≥ 1.5 after adjusting the coagulation values influenced the results critically. Besides, sampling from subdiaphragmatic lesions was avoided as much as possible in the presence of more than a single lesion. Moreover, attention was paid to obtain samples from the lesions that were distant from

great vessels and main biliary ducts, if possible. We believe this contributed to low complication rates.

Since US-guided biopsy procedure requires technical skill, the operator may have a role in success rate. Liver biopsies are primarily performed by two groups of specialists; gastroenterologists (hepatologists) and radiologists (18). Anania et al. (18) compared the liver biopsy procedures performed by gastroenterologists (US-guided with 16G needle) and interventional radiologists (US-guided with 18G needle) performing in terms of adequacy of samples and complications and they found no significant difference. Free-hand technique was used in the present study; however, the fact that all biopsy procedures were performed by a single specialist who was experienced in the field of interventional radiology eliminated the operator-related difference.

In the present study, tissue sampling was performed by the same researcher using cutting needles with different thickness but with the same structure and from the same lesion. Accordingly, lesion-related variables (such as size, localization, and distance to the skin of the lesion), patient-related variables (such as patient cooperation and presence of ascites or parenchymal disease), and biopsy procedure-related variables (such as the use of different biopsy devices, the use of different transducers, and obtaining different numbers of samples) which could affect diagnostic success of different needles, were eliminated.

The sensitivity, specificity, PPV, NPV, and diagnostic accuracy in our study were evaluated by using the histopathological results of each single tissue sample obtained with 18G and 20G cutting needles. Yu et al. (19) obtained a mean of 2 tissue samples from each of 137 liver masses under US guidance using 18G cutting needle and reported the sensitivity, specificity, PPV, NPV, and diagnostic accuracy to be 96.4%, 100.0%, 100.0%, 94.6% and 97.8%, respectively. In our study, the histopathological examination of the samples, which were obtained from the liver masses with 18G needle in US guidance, revealed sensitivity, specificity, PPV, NPV, and diagnostic accuracy of 90.7%, 100.0%, 100.0%, 75% and 91.6%, respectively. It was thought that lower NPV was associated with low number of patients with benign lesions. Duysburgh et al. (20) obtained a single tissue sample from each of 77 liver masses of 72 patients using 21G needle. They reported that the technique had a sensitivity of 88%, a specificity of 100%, a NPV of 77%, and a diagnostic accuracy of 91% in distinguishing the malignant lesions from the benign lesions. In our study, the sensitivity, specificity, PPV, NPV, and diagnostic accuracy were found to be 87.0%, 100.0%, 100.0%, 66.7%, and 88.3%, respectively, for

20G needle. The results of the two studies were quite close to our study.

In the present study, comparison of the data from the histopathological examination of the samples obtained using 18G cutting needle and 20G cutting needle revealed no significant difference between the two techniques in terms of accuracy rates ($p=0.540$). The results of the present study, which was designed to compare the diagnostic success of only the needle types by eliminating all variables related to the lesion undergoing biopsy, to the patient, and to the operator

performing the procedure, are worth to consider. Limited number of patients and the number of patients with benign diagnosis being very small within the study population were the limitations of the present study.

Conclusion

According to our study, 20G cutting needle has similar diagnostic success and efficacy as compared to 18G cutting needle and both needles can be safely used in US-guided percutaneous biopsy of liver mass lesions.

References

1. Strassburg CP, Manns MP. Approaches to liver biopsy techniques--revisited. *Semin Liver Dis* 2006;26(4):318-27.
2. Fulcher AS, Sterling RK. Hepatic neoplasms: computed tomography and magnetic resonance features. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(4):463-71.
3. Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis* 2012;16(2):271-83.
4. Rockety DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver Biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44.
5. Gupta S. New techniques in image-guided percutaneous biopsy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004;27(2):91-104.
6. Al Knawy B, Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver Int* 2007;27(9):1166-73.
7. Zornoza J, Wallace S, Ordonez N, Lukeman J. Fine-needle aspiration biopsy of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 1980;134(2):331-4.
8. Hopper KD, Abendroth CS, Sturtz KW, Matthews YL, Shirk SJ, Stevens LA. Blinded comparison of biopsy needles and automated devices in vitro: 1. Biopsy of diffuse hepatic disease. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161(6):1293-7.
9. Mueller M, Kratzer W, Oeztuerk S, et al. Percutaneous ultrasonographically guided liver punctures: an analysis of 1961 patients over a period of ten years. *BMC Gastroenterol* 2012;12:173.
10. Seçil M, Dicle O, Göktay AY, Yürükoğlu K, Güre A, Pınar T. Comparison of biopsy devices: Sonographically guided percutaneous liver biopsies in rabbits. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(5):1203-5.
11. Rossi P, Sileri P, Gentileschi P, et al. Percutaneous liver biopsy using an ultrasound-guided subcostal route. *Dig Dis Sci* 2001;46(1):128-32.
12. Yu SC, Liew CT, Lau WY, Leung TW, Metreweli C. US-guided percutaneous biopsy of small (< or =1-cm) hepatic lesions. *Radiology* 2001;218(1):195-9.
13. Appelbaum L, Kane RA, Kruskal JB, Romero J, Sonsa J. Focal hepatic lesions: US-guided biopsy--lessons from review of cytologic and pathologic examination results. *Radiology* 2009;250(2):453-8.
14. Rivera-Sanfeliz G, Kinney TB, Rose SC, et al. Single-pass percutaneous liver biopsy for diffuse liver disease using an automated device: experience in 154 procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28(5):584-8.
15. Cakmakci E, Caliskan KC, Tabakci ON, Tahtabasi M, Karpat Z. Percutaneous liver biopsies guided with ultrasonography: A case series. *Iran J Radiol* 2013;10(3):182-4.
16. Padia SA, Baker ME, Schaeffer CJ, et al. Safety and efficacy of sonographic-guided random real-time core needle biopsy of the liver. *J Clin Ultrasound* 2009;37(3):138-43.
17. Caliskan KC, Cakmakci E, Celebi I, Basak M. The importance of experience in percutaneous liver biopsies guided with ultrasonography: A lesion-focused approach. *Acad Radiol* 2012;19(2):256-9.
18. Anania G, Gigante E, Piciucchi M, et al. Liver biopsy: Analysis of results of two specialist teams. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5(2):114-9.
19. Yu SC, Lau WY, Leung WT, Liew CT, Leung NW, Metreweli C. Percutaneous biopsy of small hepatic lesions using an 18 gauge automated needle. *Br J Radiol* 1998;71(846):621-4.
20. Duysburgh I, Michielsens P, Fierens H, Van Marck E, Pelckmans P. Fine needle trucut biopsy of focal liver lesions: A new technique. *Dig Dis Sci* 1997;42(10):2077-81.

İnferior vena kava kollapsibilite indeksi (İVCCİ), pasif bacak kaldırma testi (PBKT), santral venöz basınç (CVP), laktat ve veno-arterial karbondioksit farkının (ΔpCO_2) kritik yoğun bakım hastalarında korelasyonunun araştırılması

Investigation of correlation of inferior vena cava collapsibility index (IVCCI), passive leg raising test (PLRT), central venous pressure (CVP) and lactate and veno-arterial carbon dioxide difference (ΔpCO_2) for critical intensive care patients

Murat Arslan¹ Bedih Balkan¹ Abdulkadir Yektaş²

Süleyman Sabaz¹ Kübra Yıldırım¹ Gülsüm Oya Hergünse¹

¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Öz

Amaç: Yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hastalarda, hipovoleminin değerlendirilmesi için kullandığımız inferior vena kava kollapsibilite indeksi (IVCCİ), santral venöz basınç (CVP), pasif bacak kaldırma testi (PBKT), laktat ve veno-arterial karbondioksit farkı (ΔpCO_2) parametrelerinin birbiriyle korelasyonu ve ΔpCO_2 'in bu amaçla kullanılabilirliğini saptamak.

Gereç ve Yöntem: Hastalar supin-nötr pozisyondayken CVP ölçüldü. CVP'nin <8 mmHg değeri hipovolemi lehine değerlendirildi. Yine aynı pozisyonda ultrasonografi cihazının ekokardiyografi (ECHO) probu ile inferior vena kava (İVC) görüntülemesi yapıp İVCCİ hesaplandı, İVCCİ'nin >%45 değeri hipovolemi lehine değerlendirildi. Hastaya nabız basınç kontrollü PBKT uygulanıp sistolik tansiyonda >%12 artış pozitif olarak kabul edildi. Daha sonra hastalardan eş zamanlı santral venöz ve arteriel kan gazı çalışılarak ΔpCO_2 ve arteriyel laktat düzeyine bakıldı.

Bulgular: Çalışmamızda İVCCİ ve CVP arasında orta derecede negatif korelasyon ($p=0,02$), İVCCİ ile PBKT arasında orta derecede bir pozitif korelasyon ($p<0,001$) saptanırken, İVCCİ ile laktat düzeyi arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı ($p=0,032$). ΔpCO_2 ile diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: İVCCİ'nin, non-invaziv bir yöntem olması ve aynı zamanda CVP, PBKT ve laktatla istatistiksel olarak korele olması nedenleriyle intravasküler sıvı volümü değerlendirmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Veno-arterial karbondioksit farkı, laktat, inferior vena kava kollapsibilite indeksi, pasif bacak kaldırma testi, santral venöz basınç, hipovolemi.

Abstract

Aim: Determination the correlation between inferior vena cava collapsibility index (IVCCI), passive leg rising test (PLRT), central venous pressure (CVP), and lactate and veno-arterial carbon dioxide difference (ΔpCO_2) parameters that are used for evaluating hypovolemia in critical patients in intensive care units and determining the disposability of ΔpCO_2 for this reason.

Materials and Methods: When patients were supine-neutral position, CVP was measured. CVP values less than 8 mmHg (CVP<8 mmHg) were evaluated as hypovolemia. When the patients were at the same position, with the echocardiography (ECHO) probe of ultrasonography device, inferior vena cava (IVC) was monitored and IVCCI values were calculated. IVCCI values larger than 45% (IVCCI>45%) were evaluated as hypovolemia. The patients were applied blood pressure-controlled passive leg lifting test (PLL), and >12% increase at systolic blood pressure was accepted as positive. After that, simultaneous central venous and arterial blood gas of patients were studied, and ΔpCO_2 and arterial lactate levels were controlled.

Yazışma Adresi: Abdulkadir Yektaş

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

E-posta: akyektas722000@yahoo.co.uk

Makalenin Geliş Tarihi: 13.12.2017 Kabul Tarihi: 05.02.2018

Results: As a result of our study, we have detected a medium level negative correlation ($p=0.02$) between IVC_{Cl} and CVP, and medium level positive correlation between IVC_{Cl} and PLLT. However, weak positive correlation ($p=0.032$) has been detected between IVC_{Cl} and lactate level. Any correlation detected between ΔpCO_2 and other parameters.

Conclusion: IVC_{Cl} can be used for volume evaluation of intravascular fluid since it is a noninvasive method and at the same time, it is statistically in correlation with CVP, PLLT and lactate.

Keywords: Venous-arterial carbon dioxide different (ΔpCO_2), lactate, inferior vena cava collapsibility index (IVC_{Cl}), Passive leg rising test (PLRT), Central venous pressure, hypovolemia.

Giriş

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen kritik hastalarda yeterli kardiyak debi (KD) ve yeterli doku oksijenizasyonunun sağlanması için intravasküler volüm (IVV) miktarı yeterli düzeyde olmalıdır. YBÜ'ye kabul edilen hastaların üçte birinin dolaşım şoku mevcuttur (1). Dolaşım şoku; hipovolemik, kardiyak, obstrüktif, vazomotor veya bunların kombinasyonu ile oluşabilir, sıklıkla çoklu organ yetmezliği ve yüksek mortalite ile birliktedir (2).

Hipovolemik şok çeşitli cerrahi ve tıbbi hastalıklar sonucu ortaya çıkabilen acil tıbbi bir sendromdur. Hemorajik ve akut sıvı kayıpları nedeni ile görülebileceği gibi septik şok, nörojenik şok, anafaktik şok gibi vasküler tonus kayıplarında da görece bir hipovolemi söz konusudur. Erken tanı konulup tedavi edilmesi, hücre hasarı ve ölümünü engelleme açısından çok önemlidir (3).

IVV durumunun saptanması, bu volüm belli bir eşğin altında ise sıvı verilmesi ve bunun KD'yi yükseltmesi kalbin *Frank-Starling* eğrisinde bulunduğu yere bağlıdır. *Frank-Starling* eğrisine göre IVV belli bir eşik değerinin altına düştüğünde (eğrinin dikey kısmında) kalbin ön yükü (preload) azalır, kardiyak debi düşer ve doku perfüzyonunun azalması sonucunda doku oksijenizasyonu bozulur. Aynı şekilde *Frank-Starling* eğrisine göre vücutta aşırı sıvı yükünün olması (eğrinin yatay kısmı) da kardiyak disfonksiyon ve yüklenme bulgularına yol açarak mortaliteyi artırır (4).

Şok tanısı klinik, hemodinamik ve biyokimyasal belirteçlerin kombinasyonuna dayanır. Şoklu hastanın fizik muayenesinde yetersiz doku perfüzyonu bulguları mevcuttur. Bozulmuş doku perfüzyonunu değerlendirmek için plazma laktat düzeyi, miks venöz oksijen saturasyonu ($ScvO_2$) ve veno-arteriel pCO_2 farkı (ΔpCO_2) gibi biyokimyasal belirteçler kullanılabilir. Düşük kan basıncının varlığı, şok tanısı için bir ön şart olmamalıdır, kompanse edici mekanizmalar vazokonstriksiyon yoluyla kan basıncını koruyabilir (2).

Şokta hipotansiyonu düzeltmek için sıvı resüsitasyonu ve vazopressör desteğine sıklıkla ihtiyaç duyulur. Doku perfüzyonunu iyileştirmek amaçlı kardiyak ön yükü artırma (sıvı) ve inotrop tedavinin yapılması gerekir.

Kardiyak ön yük tahmini amaçlı santral venöz basınç (CVP) ve pulmoner arter oklüzyon basıncı gibi statik parametrelerin yanında, ekokardiyografik olarak end-

ventriküler volümler ve inferior vena cava kollapsibilite indeksi (IVC_{Cl}), IVC distansibilite indeksi (IVC_{Di}), transpulmoner termodilüsyon yöntemi ile ölçüm ve pasif bacak kaldırma testi (PBKT) gibi dinamik parametreler de kullanılmaktadır (2).

Biz bu çalışmada, YBÜ'de yatan, KD'si normal olan ve spontan solunumu olup, asiste invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda; Hipovolemi değerlendirmesinde kullanılan IVC_{Cl} , CVP, PBKT, laktat düzeyi ve ΔpCO_2 arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmeyi, ΔpCO_2 'in hipovolemi tanısında kullanılabilirliğini ve serum laktat düzeyi ile korelasyonu olup olmadığını değerlendirmeyi ve vazopressör kullanımının; IVC_{Cl} , CVP, PBKT, ΔpCO_2 ve serum laktat düzeylerine etkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Prospektif, randomize ve gözlemsel olarak planlanan çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik komitesinden (Onay no: 2017-04-41) izin ve çalışma yapılan hastaların yakınlarından yazılı aydınlatılmış onam alındı. Çalışmaya alınacak olgu sayısı www.samplesize.net-correlation-sample-size sitesinde daha önceden yaptığımız 31 olguluk pilot çalışmada VC_{Cl} ve CVP değerleri arasındaki korelasyon hesaplamasında $r=0,465$ bulunup, r değeri kullanılarak $\alpha=0,050$ (*two tailed*), $\beta=0,050$ olarak kabul edildiğinde, *power* %95 olması için toplam örneklem hacmi 54 olarak hesaplandı.

Bu çalışmaya, YBÜ'de yatan hastalardan rastgele seçilen, 18-90 yaş aralığında, spontan solunumu bulunup asiste invaziv mekanik ventilasyon uygulanan, Ramsey sedasyon skalası (RSS) 5-6 olan, sıvı açığı olup olmadığı bilinmeyen hastalar dahil edildi. Hastalar vazopressör kullanıp kullanılmamasına göre iki gruba ayrıldı: Grup-1 vazopressör kullanmayan grup ($n=30$); Grup-2 vazopressör kullanan grup ($n=24$). Ayrıca bu hastaların yaş, KTA (kalp tepe atımı), SAB (sistolik arteriyel basınç), DAB (diastolik arteriyel basınç), periferik oksijen saturasyonu (SpO_2) ve vücut ısısı değerleri hastalar YBÜ'ye yatar yatmaz sürekli olarak kaydedildi. Gruplar bu değerler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Ciddi kardiyak hastalığı olanlar (kardiyak patoloji, pulmoner hipertansiyon)
2. İntra-abdominal basıncı >12 mmHg olan hastalar
3. Obez hastalar (Vücut kitle indeksi >30 olanlar)
4. VCI görüntülenemeyen hastalar
5. Hipotansif seyreden hastalar (1µg/kg/dk üzerinde noradrenalin infüzyonuna rağmen SAB<90 mmHg olanlar)
6. Sinüs ritminde olmayan hastalar
7. Vücut sıcaklığı >37.5 °C olan hastalar
8. Spontan solunumu olmayan hastalar
9. PBKT yapılamayan kalça ameliyatlı ya da kalça protezi ameliyatı olmuş hastalar
10. Arter kan gazında CO₂ >60 mmHg olan hastalar
11. APACHE II skorları 35 in altında olan hastalar.

İşlem öncesi tüm hastaların demografik verileri ve yandaş hastalıkları kaydedildi.

Hemodinamik monitörizasyon

YBÜ'de yatan tüm hastalara rutin olarak uygulandığı şekilde supin pozisyonda *Nihon Kohden BSM-9101K* monitörü (*Nihon Kohden Europe GmbH; Raiffeisenstrasse 10, D-61191 Rosbach, Germany*) ile EKG, SpO₂, intra-arteriyel kanülasyon ardından devamlı invaziv arteriyel basınç ölçümü, ciltten periferik vücut sıcaklığı takibi monitörizasyonu ve santral venöz kateter ile CVP monitorizasyonu yapıldı. Hastalara VCI görüntülemesi amaçlı YBÜ'de kullanmakta olduğumuz *GE Vivid e* Ultrasonografi cihazı (*United Medical Instruments; 832 Jury Court, San Jose, California 95112*) ile ECHO probu kullanılarak VCI görüntülemesi yapıldı. Hastaların yaş, boy ve kiloları kaydedilerek vücut kitle indeksleri hesaplandı.

CVP Ölçümü

Hasta supin nötr pozisyona alındı. *Nihon Kohden BSM-9101K* monitörü ile CVP monitörizasyonu yapıldı ve santral kateterden yapılan tüm sıvı infüzyonu kesildi. Daha sonra hasta geçici olarak ventilatörden ayrıldı ve monitördeki basınç değeri mmHg olarak kaydedildi. Ölçülen CVP basınç değerinin <8 mmHg olması hipovolemi lehine değerlendirildi (5).

VCI_{CI} Ölçümü

Hastalar supin olarak nötr pozisyona alındı. Mekanik ventilatör PEEP değeri 5 cmH₂O olarak ayarlandı. *GE Vivid e* Ultrasonografi cihazının ECHO probuyla, subksifoid pencereden önce B-Modu ECHO ile *out-plane* olarak VCI, aorta ve vertebra görüntüldü (Şekil-1). ECHO probu bulunduğu nokta değiştirilmeden saat yönü tersine çevrilerek VCI *in-plane* pozisyonda görüntüldü (Şekil-2).

VCI'nin kalpten çıkışı ve hepatic ven görüntülenerek hepatic veni yaklaşık 1cm geçtikten sonraki kısma ECHO kursoru yerleştirildi ve M-Mod ECHO açıldı. Birkaç soluk periyodu boyunca VCI çapı izlendi ve

ekran dondurularak VCI çapının en dar olduğu ve en geniş olduğu yerlerden çap ölçümü yapıldı (Şekil-3).

Her hastadan ayrı ayrı ekran çıktısı alındı. Her hasta için VCI_{CI}, VCI_{CI}=(V_{max}-V_{min})/V_{max} formülü kullanılarak hesaplandı. VCI_{CI}'nin >%45 olması hipovolemi ile uyumlu olduğu şeklinde yorumlandı (6).



Şekil-1. Ultrasonografi cihazının ECHO probuyla, subksifoid pencereden B-Modu ECHO ile *out-plane* olarak VCI, aorta ve vertebranın görüntülenmesi.



Şekil-2. ECHO probu bulunduğu nokta değiştirilmeden saat yönü tersine çevrilerek VCI'nin *in-plane* pozisyonda görüntülenmesi.



Şekil-3. VCI çapının en dar olduğu ve en geniş olduğu yerlerden yapılan çap ölçümü yapıldı.

Pasif Bacak Kaldırma Testi

Hasta supin pozisyonda yatarken önce baş belden itibaren 45° yukarı kaldırıldı ve 2 dakika bu pozisyonda tutularak Nihon Kohden BSM-9101K monitördeki SAB mmHg olarak kaydedildi. Daha sonra hasta tam tersine bacaklar belden itibaren 45° yukarı pozisyona alınarak 1 dakika sonra aynı şekilde monitördeki SAB mmHg olarak kaydedildi. Ölçülen SAB'de >%12'lik bir artış hipovolemi lehine değerlendirildi ve test pozitif kabul edildi (7).

Veno-Arteriel pCO₂ Farkı

CVP, VCI_{Cl} ve PBKT yapıldıktan sonra eş zamanlı olarak santral ven kateteri ve arteriyel kateterden iki ayrı kan örneği Rapidlab 1265 (Siemens; 22 Sawgrass Drive Bellport, NY 11713 USA) kan gazı analiz cihazında çalışıldı. Tüm hastaların veno-arteriyel pCO₂ farkı hesaplandı. Veno-arteriyel pCO₂ değerleri arasında >6 mmHg fark olması hipovolemi lehine değerlendirildi (8).

İstatistiksel analiz

Tüm veriler SPSS for Windows 11.5 paket programı ile değerlendirildi. Verilerin normallik değerlendirmesi *sample size Kolmogorov-Smirnov* testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler *Independent-Samples t*-testi ile karşılaştırıldı ve sonuçlar *mean±SD* olarak verildi. Kategorize veriler *Ki-Kare* testiyle karşılaştırıldı ve sonuçlar 'n' olarak verildi. Gruplara ait veriler arasındaki ilişki korelasyon testiyle incelendi. Gruplar arasındaki ilişkinin derecesi *Pearson* korelasyon katsayısı (r) değerine göre belirlendi. *Pearson* korelasyon katsayısı (r) değerinin yorumu:

1. r<0,2 ise çok zayıf ilişki ya da korelasyon yok
2. 0,2-0,4 arasında ise zayıf korelasyon
3. 0,4-0,6 arasında ise orta korelasyon
4. 0,6-0,8 arasında ise yüksek korelasyon
5. >0,8 ise çok yüksek korelasyon olduğu yorumu yapıldı.

Gruplardaki VCI_{Cl}, CVP, PBKT, laktat ve ΔpCO₂ değerlerinin iki grupta farklılık gösterip göstermediği regresyon testinin *Binary* Logistik yöntemiyle değerlendirildi. Tüm değerlendirmelerde p<0.05 değeri için istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışma, yaş ortalamaları 55,58±20,84 olan, 36'sı erkek, 18'i kadın olmak üzere toplam 54 hastada yapıldı. Hastaların yatış endikasyonları sırası ile 28'i travma, 15'i sepsis ve 11'i diğer nedenlerden (akut böbrek yetmezliği, diyabetik ketoasidoz, intoksikasyon) oluşmaktaydı.

Vazopressör almayan ve alan hastalarda yaş, kalp tepe atımı (KTA), sistolik arteriyel basınç (SAB), diastolik arteriyel basınç (DAB), ısı ve SpO₂ açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmada; Grup-1 de sistolik tansiyon ve Grup-2 de KTA istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo-1).

Tablo-1. Gruplardaki Yaş, KTA, SAB, DAB, Isı ve Spo₂ Değerlerinin Karşılaştırılması [Ortalama (±Standart Sapma)].

	Grup-1 (n:30)	Grup-2 (n:24)	p
Yaş (yıl)	51,73 (±20,78)	61,33 (±20,16)	0,093
KTA (atım/dk)	85,96 (±16,28)	98,0 (±17,51)	0,012*
SAB (mmHg)	132,93 (±22,95)	120,04 (±19,18)	0,032*
DAB (mmHg)	63,87 (±15,06)	61,29 (±12,51)	0,505
Isı (°C)	36,70 (±0,94)	36,59 (±1,19)	0,703
SpO ₂ (%)	96,80 (±4,53)	95,33 (±7,85)	0,394

*İstatistiksel olarak anlamlı fark.

Vazopressör almayan grup ile alan grup arasında CVP, İVC_{Cl}, ΔpCO₂, PBKT pozitifliği ve laktat parametreleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo-2).

Tablo-2. Gruplardaki CVP, İVC_{Cl}, ΔpCO₂ ve Laktat Değerlerinin Karşılaştırılması [Ortalama (±Standart Sapma)].

	Grup-1 (n:30)	Grup-2 (n:24)	p
CVP (cmHO ₂)	6,77 (±4,68)	6,25 (±5,07)	0,70
VCI _{Cl}	26,49 (±16,70)	28,94 (±16,13)	0,595
ΔpCO ₂	8,14 (±4,27)	6,39 (±5,62)	0,201
Laktat	1,83 (±2,96)	2,0 (±1,53)	0,812

Hastaların ölçülen CVP, VCI_{Cl}, ΔpCO₂, PBKT pozitifliği ve laktat düzeyi arasındaki korelasyonunda (Tablo-3) CVP/ VCI_{Cl} arasında orta derecede negatif korelasyon vardı ve aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. VCI_{Cl}/PBKT arasında orta derecede pozitif korelasyon vardı ve aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. VCI_{Cl} ve laktat düzeyi arasında orta derecede pozitif korelasyon vardı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo-3. CVP, VC_{Cl} , ΔpCO_2 , PBKT ve Laktat Düzeyleri Arasındaki Korelasyon.

CVP		VC_{Cl}	ΔpCO_2	PBKT	Laktat
CVP	r	-0,412	0,124	-0,183	-0,168
	p	0,02*	0,371	0,185	0,230
VC_{Cl}	r	-0,412	0,38	0,505	0,301
	p	0,02*	0,787	<0,001*	0,032*
ΔpCO_2	r	0,124	0,38	-	0,045
	p	0,371	0,787	0,522	0,751
PBKT	r	-0,183	0,505	0,89	0,80
	p	0,185	<0,001*	0,522	5,569
Laktat	r	-0,168	0,301	0,045	0,080
	p	0,230	0,032*	0,751	0,569

*İstatistiksel olarak anlamlı fark.

Vazopressör almayan ve alan grupta ΔpCO_2 'in ≤ 6 ve >6 mmHg değerleri için yapılan istatistiksel karşılaştırmada vazopressör alan grupta ΔpCO_2 'in ≤ 6 mmHg olması arasında yüksek düzeyde anlamlı ilişki vardı (Tablo-4).

Tablo-4. Gruplardaki ΔpCO_2 Değeri 6 mmHg'ya Küçük-Eşit ve 6 mmHg'dan Büyük Olan Olguların Sıklığının Karşılaştırılması.

	ΔpCO_2	ΔpCO_2	Toplam sayı	p
	≤ 6	>6		
Grup-1	10	20	30	
Grup-2	17	7	24	*0,006
Toplam sayı	27	27	54	

*İstatistiksel olarak anlamlı fark.

Gruplardaki VC_{Cl} , PBKT, CVP, ΔpCO_2 ve laktat değerlerinin gruplara olan özgüllük ve duyarlılıklarını belirlemek için yapılan *Binary* lojistik regresyon analizinde R değerinin kurulan modelin %13,8'ini tahmin ettiğini gördük. Testin özgüllüğünün %75,9 ve duyarlılığının %54,5 olduğunu gördük. Yapılan *Omnibus* testiyle modelimizin bağımsız değişkenlerinin genel olarak gruplara olan yığılımlarının anlamsız olduğunu gördük ($p>0,05$).

ΔpCO_2 için $p=0,043$ olduğu görüldü ve B katsayısının ΔpCO_2 için -0,162 olduğu görüldü. Bu durum ΔpCO_2 Grup-1 dense Grup-2'ye yönelimli olduğu şeklinde yorumlandı. ΔpCO_2 için Exp (B) değerinin 0.850 olduğu görüldü ve bu değer 1'e yakın olması ΔpCO_2 deki 1 birim artışın beklenen ΔpCO_2 değerinde 1 birim artışa neden olacağı ve bunun ΔpCO_2 deki artışın her iki grupta çok büyük bir anlam ifade etmediği şeklinde yorumlandı (Tablo-5). Yapılan ki-kare testiyle (Tablo-4) her ne kadar Grup-2 için ΔpCO_2 in daha fazla sayıda >6 mmHg olması Grup-1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıksa da, regresyon analiziyle ΔpCO_2 in gruplardaki dağılımının istatistiksel olarak anlamlı farklılığının olmadığını gördük; ΔpCO_2 değerlerinin her iki grubu belirlemede bir farkı yoktu.

Tablo-5. Gruplardaki VC_{Cl} , CVP, PBKT, ΔpCO_2 ve Laktat Değerlerinin Regresyon Analiziyle Gruplara Göre Dağılımının Karşılaştırılması.

	B	p	Exp (B)
VC_{Cl}	0,014	0,560	1,014
CVP	0,038	0,594	1,038
Step 1(a) PBKT (1)	0,342	0,706	1,408
ΔpCO_2	-0,162	*0,043	0,850
LAKTAT	-0,040	0,757	0,961
CONSTANT	0,358	0,751	1,430

*İstatistiksel olarak anlamlı fark.

Tartışma

Yaptığımız bu çalışmada hastalarda yaş, KTA, SAB, DAB, SpO_2 ve vücut ısısı açısından Grup-1 ve Grup-2 arasında istatistiksel fark olup olmadığına bakıldı. Grup-1'de SAB'yi ve Grup-2'de KTA'yı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Fakat Grup-1 ile Grup-2 arasında VC_{Cl} , CVP, PBKT ve de laktat düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Grup-1'de SAB'nin yüksek olması bu grubun vazopressör ihtiyacı olmadığını açıklarken, Grup-2'de KTA'nın yüksek olması vazopressör ihtiyacı olduğunu açıklamaktadır.

Gui ve ark. (9), VC_{Cl} 'nin İVV değişimini erken saptamadaki etkinliği ile ilgili 2017 yılında 18 yaş ve üstü 145 gönüllü denekte yaptığı PBKT ile indüklenmiş VC_{Cl} 'deki değişimi inceleyen araştırmalarında, PBKT ile indüklenmiş VC_{Cl} 'nin İVV durumunun yeterliliğini öngörmek için yararlı olduğunu tespit etmişlerdir. VC_{Cl} 'nin bireysel özelliklerle ilişkisi olmadığını, artmış İVV değerini saptamada duyarlılığının zayıf olduğunu bildirmişlerdir. PBKT sonrası deneklerin sadece %50,3'ünde VC_{Cl} azalması %10'dan fazla olmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada da VC_{Cl} ile CVP arasında orta derecede negatif korelasyon, PBKT ile orta derecede pozitif korelasyon ve laktat ile zayıf derecede pozitif korelasyon saptandığı için İVV'nin değerlendirilmesi amacı ile kullanımının yararlı olacağı görülmüştür.

Airapetian ve ark. (6) 2015 yılında spontan soluyan hastalarda VC_{Cl} 'nin sıvı yanıtılığını ön görme değerlendirmesinde, 59 hasta üzerinde prospektif olarak yaptığı çalışmada, PBKT ve 500 ml salin infüzyonundan sonra 29 hastada sıvı yanıtılılığı (sıvı infüzyonu sonrası CO 'da %10 artış) pozitif tespit edilmiştir. Sıvıya yanıtı olanların, yanıt vermeyenlere göre daha düşük bir bazal IVC_{min} çap (11 ± 5 mm, 14 ± 5 mm, $p=0,04$) ve daha belirgin VC_{Cl} varyasyonları (IVC_{Cl} : 35 ± 16 , 27 ± 10 , $p=0,04$) vardı. VC_{Cl} ve VC_{min} 'i kullanarak sıvı yanıtılılığının öngörüsü düşüktü. Şüpheli hipovolemisi olan ve spontan soluyan hastada, VC_{Cl} sıvı yanıtını tahmin etmez. Buna karşın, %42'den daha fazla bir VC_{Cl} , sıvı infüzyonundan sonraki CO 'da bir artış tahmin edebilir. Airapetian ve ark. (6) yaptığı bu çalışmada saptadığı şekilde şüpheli hipovolemisi olanlar ($VC_{Cl} < \%42$)'da VC_{Cl} 'nin duyarlılığı düşük olduğundan, bizim yaptığımız çalışmada $VC_{Cl} > \%45$ olanlar ciddi hipovolemik kabul edildi.

Ilyas ve ark. (5) 2017 yılında kritik hastalığı bulunan YBÜ'deki 100 hastada volüm durumunu tespit etmek için CVP, VC_{Cl} çapı ve VC_{Cl} arasındaki korelasyonu tespit amaçlı yaptığı bir çalışmada, ortalama CVP, $7,63\pm 3,04$ mmHg ve VC_{Cl} , $30,68\pm 10,93$ bulundu. Ortalama CVP ve VC_{Cl} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut olup, CVP ve VC_{Cl} arasında güçlü bir negatif korelasyon bulundu. Aynı zamanda CVP ile maksimum ve minimum VC_{Cl} çapı arasında

güçlü bir pozitif korelasyon tespit edildi. Yaptığımız çalışmada da VC_{Cl} ve CVP arasında istatistiksel olarak anlamlı olan orta derecede negatif korelasyon vardı.

Thanakitcharu ve ark. (10) 2013 yılında yaptıkları 70 hastalık çalışmada (hastaların %64,3'ü entübe) CVP ile VC_{Cl} arasında korelasyon olduğunu gösterdiler. Çalışmamızda hastaların hepsi entübe ve spontan solunumları vardı. Biz de CVP ile VC_{Cl} arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif korelasyon olduğunu gördük.

Santral venöz kateteri olmayan hastalarda non-invaziv bir yöntem olmasından dolayı ekokardiyografik IVC_{Cl} görüntülemesinin CVP ölçümüne göre avantajlı olduğu bildirilmektedir (11). Yaptığımız çalışmada da VC_{Cl} ve CVP arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif bir korelasyon mevcut olup, ayrıca non-invaziv ve dinamik hemodinamik bir parametre olması nedeni ile VC_{Cl} , statik hemodinamik bir parametre olan ve invaziv bir işlem (santral ven kateterizasyonu) gerektiren CVP ölçümüne göre avantajlı bulunmuştur.

Mesquida ve ark. (12) PBKT ile ilgili 2017 yılında yayınlanan derlemesinde, PBKT'nin sıvı yanıtılığını değerlendirmek için uygulanması kolay ve güvenilir bir yöntem olduğu, ayrıca bu yöntemin diğer dinamik prediktif parametrelerin tutarlı olmadığı durumlarda, gereksiz hacim uygulamasını önlemek için geçerli bir alternatif oluşturduğu vurgulandı. Yaptığımız çalışmada da PBKT sıvı yanıtılığını değerlendirmek amacıyla kullanıldı ve PBKT ile VC_{Cl} arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon olduğu görüldü. Fakat PBKT testi ve CVP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon yoktu. Bu durum bize PBKT sırasında kalbe dönen kan volümünün VC_{Cl} 'de VC_{Cl} 'yi düşürecek kadar anlamlı olduğu, ancak süperior vena cava ve sağ atrium bileşiminde CVP'yi arttıracak kadar anlamlı olmadığını düşündürdü. Ayrıca statik bir parametre olan CVP, övolemik hastalarda geniş bir aralıkta ölçülebilmekte ve bu durum PBKT ile korelasyonda anlamsızlığa neden olabilmektedir. CVP diğer dinamik parametreler ve hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir.

PBKT'ye bağlı nabız basınç değişiklikleri her ne kadar CO değişikliği gibi güvenilirliği yüksek olmasa da sıvıya yanıtılığını değerlendirmek için kullanılmaktadır. 2006 yılında Monnet ve ark. (7) nabız basınç kontrollü (sistolik kan basıncında >%12 artış) PBKT'nin sıvı yanıtılığını tahmini ile ilgili yaptığı bir çalışmada duyarlılığı %60 ve özgüllüğü %85 öngörmektedir. Çalışmamızda da PBKT ile VC_{Cl} arasında istatistiksel olarak anlamlı olan orta derecede pozitif korelasyon vardı.

Caibao ve ark. (13) biyoreaktans bazlı PBKT'nin hacim-cevap değerlendirmesi amaçlı 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada septik şoklu 50 yaşlı hastanın alındığı çalışmada tüm hastalara PBKT ve 250 ml salin solüsyonu ile sıvı yüklemesi yapıp CO, CVP, KTA, SAB, DAB ve OAB parametrelerine bakıldı. Sıvıya

yanıtılılık, sıvı infüzyonundan sonra CO'da >%10 artış olarak kabul edildi. 26 hasta sıvıya yanıtılı, 24 hasta yanıtısız bulundu. Sıvıya yanıtılı olanlarda, başlangıçtaki CO değeri ile birlikte SAB, DAB ve OAB açıkça arttı ($p < 0,05$). CO'da >%10'luk artış, %86'lık bir duyarlılık ve %79'luk bir özgüllük ile hipovolemiyi öngördü. Biyoreaktans temelli PBKT, yaşlı septik şok hastalarının sıvıya yanıtılığını öngörebilirken, CVP öngörememiştir. Çalışmamızda da hastalarda PBKT sonrası SAB'de >%12 artış sıvıya yanıtılı olarak kabul edildi. PBKT ile CVP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi.

Arteriyeel hipokseminin, düşük hemoglobin seviyelerinin, obstrüktif şokun ve septik şokun neden olduğu akut dolaşım yetmezlikli deney modellerinde, bölgesel mikrosirkülasyonun azalması, oksijen talebine göre azalmış oksijen sunumu gibi pek çok faktör laktat seviyelerinin artması ile karakterizedir (2). Yaptığımız çalışmada İVV değerlendirme parametrelerinin serum laktatı ile korelasyonuna bakıldı. VC_{Cl} ile laktat arasında istatistiksel olarak anlamlı olan zayıf bir pozitif korelasyon vardı ($r=0,301$, $p=0,032$). Fakat serum laktat düzeyi ile CVP ve PBKT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Nguyen ve ark. (14) yaptıkları çalışmada, serum laktat seviye yüksekliğinin karmaşık etiyolojisi, makrovasküler dolaşımdan çok bölgesel veya total mikrovasküler dolaşım bozukluğu ve pek çok faktörden etkilenmesi nedeniyle İVV değerlendirme parametreleri ile kesin bir korelasyon beklenmediğini gördüler. Tedavi sonrası laktat düzeylerinde erken düşüş, global doku hipoksisinin çözümünü gösterir ve mortalitenin azalması ile ilişkilendirilir. Çalışmamızda VC_{Cl} ile laktat arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon saptandı. Ancak laktatın diğer parametrelerle herhangi bir korelasyonu yoktu. Bu durum İVV eksikliğinde laktat klirensinin azalması nedeniyle, VC_{Cl} arttıkça laktat düzeyinin de arttığını düşündürdü.

Çalışmamızda ΔPCO_2 ile İVV göstergeleri olan VC_{Cl} , CVP ve PBKT arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı. Daha önce bununla ilgili yapılmış bir araştırma olmamasına karşın, hipoperfüzyonun bir göstergesi olarak kabul edilen ΔPCO_2 ile hipovolemi göstergelerinden olan VC_{Cl} , CVP ve PBKT arasında herhangi bir ilişki saptanmaması beklenmedik bir durum değildi.

Mecher ve ark. (8), 1990 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, ΔpCO_2 'nin >6 mmHg olduğu septik şoklu hastalarda, ΔpCO_2 'nin ≤ 6 mmHg olan hastalara kıyasla ortalama CO'nun anlamlı olarak düşük olduğunu gözlemlemişlerdi. İki alt grup arasında kan laktat düzeylerinde herhangi bir fark bulunamadı. İlginc bir şekilde, hacim genişlemesi, yalnızca ΔpCO_2 seviyesinin yükseldiği hastalarda kardiyak çıktıda bir artışa bağlı olarak ΔpCO_2 'de bir azalma meydana getirdi. Dahası, hacim genişlemesi ile indüklenen CO

değişiklikleri ΔpCO_2 'deki değişikliklerle ($r=0,46$; $p<0,01$) koreledi. Yazılar, septik şokta hastalarda yükselmiş ΔpCO_2 'nin azalmış bir sistemik kan akımı ile ilişkili olduğu sonucuna vardılar. Bizim yaptığımız çalışmada derin hipotansiyonu olan hastalar (SAB <90 mmHg) dahil edilmediği için ΔpCO_2 ile diğer İVV göstergesi olan parametreler arasında böyle bir korelasyon tespit edilememiş olabilir. Fakat bizim yaptığımız çalışmada vazopressör kullanan grupta ΔpCO_2 'i ≤ 6 olan hasta sayısının fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak yapılan regresyon analizinde ise ΔpCO_2 'in gruplardaki dağılımının istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı olmadığını gördük. Grup-2 de doku perfüzyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen $\Delta pCO_2 \leq 6$ olan hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı fazla olması vazopressör kullanımının doku perfüzyonunu iyileştirici etkisi olarak yorumlanabilir ancak regresyon analizinde ΔpCO_2 değerlerinin gruplara dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı.

Deneyel ve klinik çalışmalar, ΔpCO_2 'nin doku hipoksisinin bir göstergesi olarak kullanılmasına dair kanıtları desteklemekte ve periferik dokular tarafından oluşturulan toplam CO_2 'yi yıkamak için venöz kanın yeterliliğinin bir göstergesi olarak görülmektedir. CO_2 çözünürlüğünün O_2 'nin yaklaşık 20 katı yüksek olması, iskemik dokulardan *effluent* damarlara yayılma özelliğinin olağanüstü olması onu hipoperfüzyonun son derece duyarlı bir göstergesi haline getirmektedir (15,16). Bu nedenle çalışmamızda ΔpCO_2 ile doku hipoksisinin göstergelerinden biri olan laktat ve İVV göstergesi olan parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptamadık.

Laktat, şoka karşı son derece duyarlıdır ve klirensinin şok ve resüsitasyon durumunun yararlı bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (17). Çalışmamızda laktat ve VC_{Cl} arasında istatistiksel olarak anlamlı olan zayıf pozitif korelasyon görüldü. Bu durum bize İVV yeterliliğinde laktat klirensinde düzelleme olacağını düşündürdü.

Kaynaklar

1. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Crit Care Med 2006;34(3):589–597.
2. Ceconi M, De Backer D, Antonelli M. et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 2014;40(12):1795–1815.
3. Scerbo MH, Holcomb JB, Taub E. Et al. The trauma center is too late: Major limb trauma without a pre-hospital tourniquet has increased death from hemorrhagic shock. J Trauma Acute Care Surge 2017;83(6):1165–1172.
4. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatilian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. Intensive Care Med 2017;43(5):625–632.
5. Ilyas A, Ishtiaq W, Assad S, et al. Correlation of IVC Diameter and Collapsibility Index With Central Venous Pressure in the Assessment of Intravascular Volume in Critically Ill Patients. Cureus. 2017 Feb 12;9(2):e1025. doi: 10.7759/cureus.1025.

Çalışmamızın bir sınırlılığı, hipovoleminin derecesini belirleyecek sınırları kendimizin belirlememiş olmasıdır. Daha önce yapılmış çalışmalarda belirlenen sınırları kıstas olarak aldık. Hem VC_{Cl} , hem de CVP ve arteriyel basınç kontrollü PBKT ile ilgili çalışmalarda bu parametrelerin hipovoleminin bir göstergesi olarak duyarlılıkları düşüktü, ancak ciddi hipovoleminin göstergesi olarak kullanılmaları önerilmektedir. Biz sadece İVV parametreleri arasında korelasyon olup olmadığına ve ΔpCO_2 'nin İVV parametresi olup olmayacağına baktık. Bu parametrelere bakarken hastaların volüm durumlarını bilmiyorduk ve volüm durumlarını sınıflandırmadık. Grup-1 ile Grup-2'deki VC_{Cl} , CVP, PBKT, ΔpCO_2 ve laktat değerlerinin karşılaştırılmasında örneklem hacminin önceden belirlenmemiş olması bizim için bir sınırlılıktır. Bu sınırlılıklar göz önüne alınarak yeni prospektif, randomize ve tek kör çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

VC_{Cl} 'nin CVP ile istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif korelasyonu, PBKT ile istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyonu ve laktat ile istatistiksel olarak anlamlı zayıf derecede pozitif korelasyonu vardır. ΔpCO_2 ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu yoktur. Grup-2'de $\Delta pCO_2 \leq 6$ olan hasta sayısı Grup-1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuş ancak regresyon analizinde ΔpCO_2 değerlerinin gruplara yığılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. VC_{Cl} , CVP ve PBKT, İVV tahmininde kullanılabilir hemodinamik parametrelerdir. Laktat düzeyi hipovolemi varlığında klirensi azaldığı için yükselir ve bu durum VC_{Cl} ile istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyona neden olur. ΔpCO_2 'in İVV tahmininde kullanılmasına düşüncüyü düşünürüz. ΔpCO_2 doku perfüzyonunun bozulduğunun iyi bir göstergesidir. Vazopressör kullanımı sistolik tansiyonu artırarak ΔpCO_2 düzeyini düşürebilir. Volüm replasmanı ΔpCO_2 klirensini artırarak ΔpCO_2 düzeyini düşürebilir.

6. Airapetian N, Maizel J, Alyamani O. et al. Does inferior vena cava respiratory variability predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Crit Care* 2015 Nov 13;19:400. doi: 10.1186/s13054-015-1100-9.
7. Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit care Med* 2006;34(5):1402-7.
8. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weill MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1990;18(6):585-589.
9. Gui J, Yang Z, Ou B. et al. Is the Collapsibility Index of the Inferior Vena Cava an Accurate Predictor for the Early Detection of Intravascular Volume Change? *Shock* 2017 Jun 27. doi: 10.1097/SHK.0000000000000932.
10. Thanakitcharu P, Charoenwut M, Siriwitatanakul N. Inferior Vena Cava Diameter and Collapsibility Index: A Practical Non-Invasive Evaluation of Intravascular Fluid Volume in Critically-Ill Patients. *J Med Assoc Thai* 2013;96(3):14-22.
11. L.Vinced, editors. Annual Update In Intensive Care and Emergency Medicine, 38th ISICEM International symposium on Intensive Care and Emergency Medicine;2017 March 20-23,Brussels, Belgium;Springer 2017.
12. Mesquida J, Guartmoner G, Ferrer R. Passive leg raising for assessment of volume responsiveness: a review. *Curr Opin Crit Care* 2017;23(3):237-243.
13. Caibau Hu, Guolong Cai, Jing yan. Et al. Bioreactance-based passive leg raising test can predict fluid responsiveness in elderly patients with septic shock. *J Emerg Crit Care Med* 2017;1(7):1-6.
14. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP. et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637–1642.
15. Mallat J, Lemyze M, Tronchon M, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* 2016;5(1):47-56.
16. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO2 difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol* 2006;72(6):597-604.
17. Johnson MC, Alarhayem A, Convertino V. et al. Comparison of compensatory reserve and arterial lactate as markers of shock and resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83(4):603-608.

Changes in ghrelin, leptin and insulin levels after laparoscopic sleeve gastrectomy

Laparoskopik sleeve gastrektomi sonrası grelin, leptin ve insülin düzeylerindeki değişiklikler

Varlık Erol¹
Emre Turgut²

Cengiz Aydın²
Hülya Yalçın³

Levent Uğurlu²
Fatma Demet İnce³

¹Başkent University İzmir Research and Practice Center, Clinic of General Surgery, İzmir, Turkey

²Tepecik Training and Research Center, Clinic of General Surgery, İzmir, Turkey

³Tepecik Training and Research Center, Clinic of Biochemistry, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: The objective of this study was to evaluate the effects of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), performed upon patients with morbid obesity, on weight loss and recovery of comorbid diseases as well as on metabolic and hormonal mechanisms by comparing pre and postoperative hormone levels.

Materials and Methods: 38 patients having undergone LSG between May 2013 and May 2014 were included in the study. In this prospective study, patients' demographic data and associated diseases; weight loss; pre and post-operative insulin levels in addition to pre and post-operative leptin and ghrelin levels in the eighth weeks were compared.

Results: Of 38 patients included in the study there were 32 (84.2%) females and 6 (15.8%) males. Median leptin level was 11.16 ng/mL in the preoperative blood sample, whereas postoperative hormone level in the eighth week was 4.39 ng/mL. When ghrelin levels were examined; preoperative median was 25.72 pg/mL, whereas postoperative hormone level was 14.16 pg/mL in the eighth week. Preoperative median body mass index was determined to be 44.27 and post-operative median was observed to be 36.6 in the eighth week. No mortality was observed.

Conclusion: Today LSG has become a unique surgical technique in the treatment of morbid obesity due to its efficiency in obtaining weight loss and its feasible complication rates. After reviewing the results of our study; we believe this surgical technique does not only provide continuity in weight loss by restrictive changes but at the same time by metabolic ones, too.

Keywords: Morbid obesity, sleeve gastrectomy, hormonal changes.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, morbid obezite tanılı hastalarda tedavi amacıyla uygulanan LSG'nin kilo kaybı ve yandaş hastalıkların tedavisinin yanı sıra metabolik ve hormonal mekanizmalar üzerindeki etkinliğinin, operasyon öncesi ve operasyon sonrası dönemdeki hormon düzeyleri karşılaştırılarak irdelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Mayıs 2013-Mayıs 2014 tarihleri arasında, LSG uygulanan 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Prospektif olan bu çalışmada hastaların demografik verileri, yandaş hastalıkları, takipte kilo kaybı, morbidite ve mortalite oranları, operasyon öncesi ve sonrası insülin düzeyleri ile operasyon öncesi ve operasyon sonrası sekizinci haftadaki leptin ve grelin hormonlarının düzeyleri irdelenerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 38 hastadan 32'si (%84,2) kadın, altısı (%15,8) ise erkekti. Operasyon öncesi alınan kandaki leptin düzeylerinin ortalaması 11,16 ng/mL iken, operasyon sonrası sekizinci haftadaki hormon seviyesi 4,39 ng/mL olarak belirlendi. Grelinin düzeylerine bakıldığında ise; operasyon öncesi ortalama 25,72 pg/mL iken, operasyon sonrası sekizinci haftadaki hormon seviyesi 14,16 pg/mL olarak belirlendi. Operasyon öncesi ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 44,3, operasyon sonrası sekizinci haftada ise 36,6 olarak belirlendi. Hiçbir hastada mortalite gözlenmedi.

Corresponding Author: Varlık Erol

Başkent University İzmir Research and Practice Center,
Clinic of General Surgery, İzmir, Turkey

E-mail: varlikero@gmail.com

Received: 23.01.2018

Accepted: 20.02.2018

Sonuç: LSG, günümüzde mükemmel kilo kaybı sağlaması ve kabul edilebilir oranlarda düşük komplikasyon riskleri nedeniyle morbid obezite tedavisinde tek başına uygulanan bir cerrahi teknik haline gelmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına baktığımız zaman; bu ameliyat tekniğinin sadece restriktif değil, aynı zamanda metabolik değişikliklere neden olarak da kilo kaybındaki devamlılığı sağladığı kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Morbid obezite, sleeve gastrektomi, hormonal değişiklikler.

Introduction

Obesity is a public health issue that lowers the quality of life as well as affecting both adults and children and is associated with many comorbid diseases. The prevalence of obesity is increasing across the world. Obesity induces comorbidities such as diabetes, hypertension, hyperlipidemia, sleep apnea and degenerative joint diseases (1). Bariatric surgery is the most effective treatment method that provides intensive weight loss and lowers comorbidities associated with over-weight (2). Though laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is relatively new in the treatment of morbid obesity, it is a standard technique used in patients with different rates of obesity. Actually, LSG is not a new method. LSG is a method used as a restrictive component of the biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS), a procedure of a more complicated bariatric surgery. After Regan et al. (3) first applied BPD-DS method laparoscopically, LSG was started to be performed as the first stage of a gradual surgical approach in patients with morbid obesity. In this procedure a large proportion of the stomach is resected throughout the greater curvature between the gastroesophageal junction and pylorus, turning the remaining stomach into a narrow tube (4). Originally performed as the first stage of a 2-stage bariatric procedure for high-risk patients with morbid obesity, today LSG itself is a bariatric procedure thanks to its success in obtaining adequate weight loss. LSG is a technique with clinical advantages such as; obtaining adequate weight loss, not causing obstruction (due to internal herniation) thanks to not requiring intestinal rotation, not requiring a foreign body like a gastric band and thus eliminating the risk of gliding and erosion in association with foreign bodies (5). LSG is not only a method providing weight loss restrictively, but also by its metabolic effects, especially inducing changes in hormone levels related to nutrition such as leptin and ghrelin. Ghrelin levels show changes throughout the day. Especially the increase in levels before food intake and during the night and the postprandial decrease underlay the suggestion that this hormone plays a signal role triggering food-seeking (6). In some studies, fasting plasma ghrelin levels were detected to increase proportionate to body mass index lowered after weight losses obtained by diets (7,8). Morbid obesity is characterized by an increased insulin resistance with hyperglycemia and hyperinsulinemia and T2 diabetes developing over time as a result of insufficient

compensatory mechanisms. Ghrelin decreases insulin secretion, and ghrelin secretion is controlled by glucagon, insulin and leptin (9). Leptin joins circulation in concentrations correlated with fat mass and is a hormone reducing food intake. Leptin levels drop during fasting. Leptin reduces food intake by inhibiting orexigenic neuropeptides in hypothalamus arcuate nucleus and stimulating anorexigenic neuropeptides (10,11). The objective of this study was to evaluate the effects of LSG in collaboration with literature on weight loss rates of patients with morbid obesity, changes in leptin, ghrelin and insulin levels, comorbid diseases and quality of life.

Materials and Methods

During the period from May 2013 to September 2014, a total of 38 patients underwent surgical treatment (LSG) for morbid obesity in Başkent University Hospital Clinic of General Surgery and of these total of patients 32 (84.2%) women and 6 (15.8%) men with a mean age of 33 years) were enrolled in the study. In this prospective study, patients' demographic data and associated diseases; weight loss, morbidity and mortality rates during follow-up; pre and post-operational insulin levels and pre and postoperative leptin and ghrelin hormone levels in the eight weeks were compared. Blood samples were taken for hormone levels in addition to blood samples routinely taken from patients in preparation stage, and insulin, leptin and ghrelin levels were compared in the blood samples taken during routine controls in the eighth week of post-operation. Written informed consent was obtained from patients who participated in this study. Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Başkent University Hospital.

Operation technique

In all patients a total of 5 trocars (one 15 mm, two 12 mm and two 10 mm in diameter) were used. Greater curvature of the stomach was liberated with the help of laparoscopic vessel sealing device from 2-4 cm proximal of pylorus to the angle of HIS. 32 F thick dilatation tube was placed in the lesser curvature of stomach. The stomach was resected using two 4.5 mm staples in antrum and 3.8 mm in more proximal parts (Staples; Medtronic, Minnesota, USA). Posterior dissection was performed meticulously in the proximal stomach during resection to avoid a wide fundic pouch. Using the stapler after observing 1 cm of stomach tissue at the side of remaining stomach before the last staple would reduce

the risk of leakage. Hemorrhages from the staple line were kept under control using laparoscopic clips. The stomach was tested for leakage by filling the operation area with physiological saline and then was inflated with air for air-water test.

Statistical analysis

The Shapiro-Wilk test was performed for the numerical data whether the normal distribution. In repeated measures, for 2 measurements paired T-test analysis was performed. In more than two measurements, variance analysis was performed for repeated measurements. A value of $p < 0.05$ was considered significant statistically.

Results

LSG as a bariatric surgical procedure was performed upon all the patients included in the study. Concurrent cholecystectomy was performed upon 4 patients due to symptomatic cholelithiasis using LSG trocars. Of 38 patients included in the study there were 32 (84.2%) females and 6 (15.8%) males. Median age was 33 (19-54) (Table-1). Median hospital stay was 8.5 days (3-110). Of 38 patients, 2 (5.26%) had diabetes type 2, 3 (7.9%) had hypertension and 16 (42.1%) were complained of arthralgia (in knee and hips). Patients' average weight loss was 10.1 kg in the second week, 14.6 kg in the fourth week and 20.6 kg in the eighth week. Preoperative median body mass index (BMI) was 44.27, and postoperative median BMI was 40.63 in the second week, 38.87 in the fourth week and 36.6 in the eighth week. Compared to preoperative values, postoperative second, fourth week and second month BMI values were lower and statistically significant ($p < 0.01$) (Figure-1).

Table-1. General Characteristics of Patients Before Operation.

	n=38
Age	33 (19-54)
Gender	
Female	32 (84.2%)
Male	6 (15.8%)
Weight (kg)	120.6 (91-147)
Length (cm)	164.7 (150-185)
BMI (kg/m²)	44.27

Table-2. Preoperative and Postoperative Leptin, Ghrelin and Insulin Levels.

	Preoperative	Postoperative (8 th week)
Leptin	11.16 ng/mL	4.39 ng/mL
Ghrelin	25.72 pg/mL	14.16 pg/mL
Insulin	40.31 μ U/L	11.3 μ U/L

When the postoperative weight loss rates were examined; average weight loss was 10.13 kg in the second week, 14.65 kg in the fourth week and 20.63 kg in the second month. Weight losses in second and fourth week and second month were statistically significant compared to preoperative period ($p < 0.01$) (Figure-1). Of 38 patients 26 (68.4%) had insulin resistance (n=20) (76.9%), five had noninsulin-dependent diabetes type 2 (19.2%) and one patient (3.9%) was taking insulin due to diabetes type 2. In the post-LSG second month check, one patient was observed to show partial recovery in insulin levels, but the highness of insulin levels continued and the insulin levels of other 25 patient decreased to normal values. The patient who took insulin during preoperative period with the diagnosis of diabetes type 2 ceased taking insulin. The three patients diagnosed with hypertension, no longer needed medicine and complaints of 16 patients with arthralgia were reduced two months after the procedure. Leptin levels were 11.16 ng/mL (median) in preoperative blood samples, whereas eighth week postoperative hormone levels were 4.39 ng/mL (Figure-2). When ghrelin levels were examined; preoperative levels were 25.72 pg/mL (median), whereas eighth week postoperative hormone levels were 14.16 pg/mL (Figure-2). Compared to preoperative levels postoperative leptin and ghrelin levels decreased and were statistically significant ($p < 0.01$). Insulin levels measured in the preoperative blood sample were 40.31 μ U/L (median), 1st month postoperative insulin levels were 18.53 μ U/L (median) and insulin levels in the second month were 11.3 μ U/L (Figure-3). Compared to preoperative period, 1st and second month postoperative insulin levels were lower and statistically significant ($p < 0.01$) (Table-2). No mortality observed in patients. Two (5.26%) patients were treated with gastroesophageal stent due to proximal stomach staple line leakage, one (%2.6) patient underwent splenectomy + hemostasis due to post-operative hemorrhage.

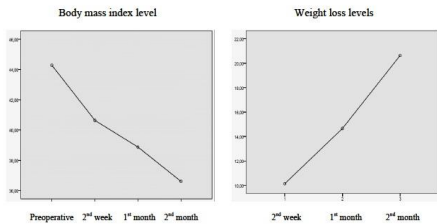


Figure-1. Preoperative and postoperative BMI levels and postoperative weight loss levels.

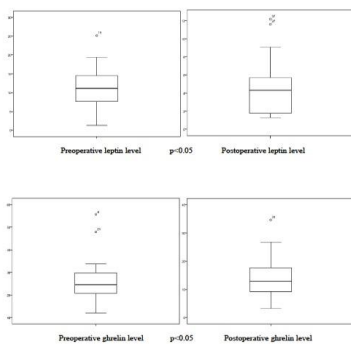


Figure-2. Preoperative and postoperative leptin and ghrelin levels.

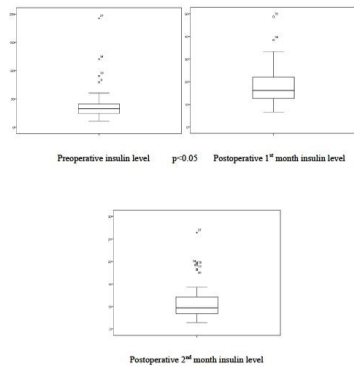


Figure-3. Preoperative and postoperative insulin levels.

Discussion

LSG is a basic bariatric surgery procedure whose popularity is increasing, and it provides satisfactory and permanent weight loss. This increasingly popular procedure not only induces weight loss by restricting food intake, but also triggers metabolic changes. Even

though there are certain criteria in determining the operation technique, the patient's preference is one of the most common indications (12).

Average weight loss of the follow-up patients was 20.6 kg in these series. When we examined the changes in BMI; postoperative value which was 44.27 regressed to 40.63 in second week, 38.87 in the fourth week and 36.6 in the eighth week. Compared to preoperative period, second month postoperative BMI value was lower and statistically significant ($p=0.011$). In a study conducted by Hady et al. (13), in 100 patients underwent LSG and preoperative BMI was 52.15 (median), postoperative values were found respectively 42.72 in the third month and 37.98 in the sixth month and the decrease in the BMI was reported to be statistically significant. One (3.9%) patient who had type 2 diabetes during follow-up and who was using insulin no longer needed insulin take, three (7.9%) patients taking antihypertensive exhibited a full recovery and the complaints of 16 patients with arthralgia regressed. Two (5.26%) patients were treated with gastroesophageal stent due to proximal stomach staple line leakage and their post-treatment weight loss rates were similar to those of other patients. One (2.6%) patient underwent splenectomy + hemostasis due to postoperative hemorrhage and was discharged without further complications. Hospitalization duration of one patient that developed leakage was 110 days and the others was 60 days. Mean duration of hospitalization of other 36 (94.74%) patients were 4.27 days. No mortality was observed. The questionnaire made in the second month check showed that postoperative patient satisfaction was full, and quality of life had progressed.

Ghrelin hormone discovered by Japanese scientists in 1999 is a 28-amino acid hormone that has a role in regulating energy and restoring food intake (14). Blood levels increase during fasting and decrease with food intake. Ghrelin is a profound orexigenic (appetizer) hormone and central and peripheral stimulation of ghrelin causes an increase in food intake. Ghrelin is originally secreted by endocrine cells (X/A-like cells) in oxyntic glands in stomach's fundus (15). As well as the stomach, the hormone synthesized in small quantities in small intestine, hypothalamus, pituitary gland, kidney, and pancreas. Ghrelin has a wide distribution in body tissues. So, this hormone plays an important role in regulating the biological activity (16). In a study conducted by Shijiya et al. (17), blood levels of this hormone were stated to be high in patients with obesity. Postoperative ghrelin blood levels decrease after the removal of almost all the stomach fundus with LSG. All the patients included in the study showed diminishing appetite during follow-up. In another study conducted by Vigneshwaran et al. (18) LSG method is applied to 20 patients, with type 2 diabetes mellitus, having BMI

ranging from 30-35 kg/m². After LSG, ghrelin levels decrease considerably, at sixth month after surgery, if compared measurements before the surgery. As it is stated in other studies, we think that the decrease in plasma ghrelin levels induce a loss of appetite (19,20). In our study, pre-operative ghrelin levels were 25.72 pg/mL (median), whereas eighth week postoperative results were determined to decrease up to 14.16 pg/mL and this decrease was found to be statistically significant ($p < 0.05$). In a study conducted by Langer et al. (19), first and sixth month postoperative serum ghrelin levels of 10 patients having undergone LSG were reported to decrease significantly, which was similar to our study.

Leptin is a hormone found in concentrations correlated with fatty tissue in body and its levels are related to BMI. Leptin is an Ob gene product and an adipocytokine (21). Decrease observed in leptin levels in the circulation is related to increase of hunger (22). Leptin was proposed to act as a signal indicating abundant adipose stores to the hypothalamus to limit energy intake and increase energy expenditure (23). There is some evidence that leptin have a direct activity on adipose tissue metabolism through inhibition of lipogenesis and stimulation of lipolysis (23). Leptin levels in circulation increase with presence of obesity and decrease with weight loss (25). Plasma levels of leptin increase during and after eating (26). In a study conducted by Kalinowski et al. (9), leptin levels decreased significantly 1 month after surgery and continued to decrease at 6 and 12 months after LSG. In our study leptin levels were 11.16 ng/mL (median) in preoperative blood samples, whereas eighth week postoperative hormone level was determined to be 4.39 ng/mL in association with weight loss ($p < 0.05$).

Comorbidities of obesity resolved in association with the weight loss obtained by LSG. Amongst these comorbidities recovery in diabetes type 2 and insulin resistance together with recovery of glucose metabolism constituted the most striking example of beneficial

effects of LSG. In a study conducted by Behrens et al. (27) 74% of the patients with diabetes type 2 displayed post-LSG improvement in less than six months. Again, in a study conducted by Silecchia et al. (28), 69.2% and 76.9% of the patients with noninsulin-dependent diabetes type 2 showed post-LSG improvement respectively in 12th and 18th months and 15.4% showed recovery. In our study, 26 (68.4%) had insulin resistance ($n=20$) (76.9%), five had noninsulin-dependent diabetes type 2 ($n=5$) (19.2%) and one (3.9%) patient had insulin-dependent diabetes type 2. In the second month post-LSG follow-up 1 (3.9%) patient showed partial recovery in insulin levels, though the highness continued and the insulin levels of the other 25 patients decreased to normal levels. One patient that took insulin before operation no longer needed insulin medication.

Conclusion

LSG is a technique that has feasible complication rates and effective in obtaining satisfactory weight loss together with the recovery of comorbid diseases related to obesity. Though this technique is known for its restrictive effects due to partial removal of stomach, we believe it is efficient in obtaining weight loss by inducing changes and recovery in leptin, ghrelin and insulin levels. Despite the relatively low number of patients included in the study, the relation between weight loss and hormonal changes were determined to be statistically significant. Therefore, we are of the opinion that LSG is efficient in the treatment of morbid obesity as a basic bariatric procedure if performed in an experienced clinic with standardized operation techniques.

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

References

1. Brinckerhoff TZ, Bondada S, Lewis CE, French SW, DeUgarte DA. Metabolic effects of sleeve gastrectomy in female rat model of diet-induced obesity. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(1):108-12.
2. Gastrointestinal surgery for severe obesity: Proceedings of a National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2):615-9.
3. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, Pomp A. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg* 2003;13(6):861-4.
4. Kueper MA, Kramer KM, Kirschniak A, Königsrainer A, Pointner R, Granderath FA. Laparoscopic sleeve gastrectomy: standardized technique of a potential stand-alone bariatric procedure in morbidly obese patients. *World J Surg* 2008;32(7):1462-5.
5. Nguyen NT, Nguyen XMT, Dholakia C. The use of endoscopic stent in management of leaks after sleeve gastrectomy. *Obesity Surgery* 2010;20(9):1289-92.
6. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50(8):1714-9.

7. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346(21):1623-30.
8. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundborn M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: Effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3177-83.
9. Kalinowski P, Paluszkiwicz R, Wróblewski T, et al. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass—results of a randomized clinical trial. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13(2):181-8.
10. Hellstrom PM, Geliebter A, Naslund E, et al. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br J Nutr* 2004;92(1):47-57.
11. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004;25(1):27-68.
12. Brethauer SA, Hammell JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5(4):469-75.
13. Hady HR, Dadan J, Gotaszewski P, Safiejko K. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on body mass index, ghrelin, insulin and lipid levels in 100 obese patients. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2012;7(4):251-9.
14. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matuso H, Kangawa K. Ghrelin is a growth- hormone-releasing acylated peptide. *Nature* 1999;402(6762):656-60.
15. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4753-8.
16. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. "Ghrelin" molecular metabolism 2015;4(6):437-60.
17. Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):240-4.
18. Vigneshwaran B, Akshat W, Sandeep A, et al. Impact of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes mellitus, gastric emptying time, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), ghrelin and leptin in non-morbidly obese subjects with BMI 30–35.0 kg/m²: A prospective Study. *Obes Surg* 2016;26(12):2817-23.
19. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg* 2005;15(7):1024-9.
20. Kotidis EV, Koliakos GG, Baltzopoulos VG, Ioannidis KN, Yovos JG, Papavramidis ST. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: Comparison of three methods of treatment—a prospective study. *Obes Surg* 2006;16(11):1425-32.
21. Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-32.
22. Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *Am J Clin Nutr* 1998;68(4):794-801.
23. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant Mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995;269(5223):546-9.
24. Wang MY, Lee Y, Unger RH. Novel form of lipolysis induced by leptin. *J Biol Chem* 1999;274(25):17541-4.
25. van Dielen FM, van't Veer C, Buurman WA, Greve JW. Leptin and soluble leptin receptor levels in obese and weight-losing individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1708-16.
26. Weiss CR, Gunn AJ, Kim CY, et al. Bariatric embolization of the gastric arteries for the treatment of obesity. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:613-24.
27. Behrens C, Tang BQ, Amson BJ. Early results of a Canadian laparoscopic sleeve gastrectomy experience. *Can J Surg* 2011;54(2):138-43.
28. Silicchia G, Boru C, Pecchia A, et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese highrisk patients. *Obes Surg* 2006;16(9):1138-44.

FDG PET/BT görüntülemesinde tiroid bezinde rastlantısal saptanan fokal artmış FDG tutulumunun klinik önemi

Clinical significance of random finding of focal increased activity in thyroid gland on FDG PET/CT imaging

Sevil Tatlıdıl Ayşegül Akgün

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada tiroid bezinde önceden malignite varlığı bilinmeyen olgularda, FDG PET/BT görüntüleme sırasında rastlantısal saptanan fokal artmış FDG (RSFA-FDG) tutulumunun prevalansı, klinik önemi ve malignite oranlarını araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2014 – Eylül 2016 tarihleri arasında FDG PET/BT görüntülemesi yapılan 7267 hastada tiroid bezinde RSFA-FDG tutulumu saptanan 193 (%2,6) olgunun klinik takipleri ve SUV_{max} değerleri retrospektif değerlendirildi.

Bulgular: Tiroid bezinde RSFA-FDG tutulumlarının SUV_{max} değeri 3-71 arasında olup ortalama $9,13 \pm 7,4$ olarak saptandı. Hastaların %54,4'ünde (105/193) olası tiroid patolojileriyle ilgili inceleme yapıldığı görüldü. Otuz dokuz hastanın (%20,2) patolojik incelemesi mevcut olup, bunların 10'u tiroidektomi materyali, 29 tanesi ise biyopsi sonucu oldu. Biyopsi yapılan 29 hastadan iki olgu tiroid papiller karsinomu (TPK), dört olgu TPK yönünden kuşkululu, biri metastatik odak, 22'si ise benign hastalıklar lehine raporlanmıştı. Opere olan 10 hastanın beşinde TPK, ikisinde metastatik odak, kalan üç vakada ise tiroidin benign nodüler hastalıklarıyla uyumlu bulgular saptanmıştı. Malignite tanısı alan 10 tiroid nodülünde SUV_{max} değeri 3-34,9 arasında olup ortalama $SUV_{max} = 12,5 \pm 9,1$ idi. Serimizde FDG PET/BT görüntülemesinde RSFA-FDG tutulumu gösteren tiroid nodülü saptanma oranı %2,6 olup, hastaların %20,2'sinde patolojik inceleme yapılmış, malignite oranı %25,6 (10/39) olarak saptanmıştır.

Sonuç: FDG PET/BT görüntüleme sırasında saptanan RSFA-FDG tutulumunda malignite oranının yüksek olduğu görülmektedir. Hastaların büyük bölümüne ileri inceleme yapılmamış olması primer maligniteye bağlı sağ kalım beklentisinin kısa olmasına bağlı olabilir.

Anahtar Sözcükler: FDG PET/BT, tiroid nodülü, malignite.

Abstract

Aim: We aimed to investigate prevalence, clinical significance and malignancy rates of incidentally detected focal increased FDG uptake in thyroid gland on FDG PET/CT imaging in cases without known thyroid malignancy.

Materials and Methods: Of the 7267 patients who underwent FDG PET/CT imaging between May 2014 and September 2016, 193 (2.6%) patients who had incidentally detected focal increased FDG uptake in thyroid gland were enrolled into the study for retrospective evaluation of clinical follow-up and SUV_{max} values.

Results: The SUV_{max} values of incidentally detected focal increased FDG foci ranged between 3-71, with an average of 9.13 ± 7.4 . Of the 193 patients, 105 (54%) were examined for possible thyroid diseases. A total 39 (20.2%) patients (10 histopathological, 29 cytological) had pathological examination. In cytological examination, two thyroid papillary carcinomas (TPC), one metastasis and 22 benign lesions were reported and four were suspicious for TPC. Five TPC, two primary tumor metastasis and three benign nodular diseases were detected in 10 patients who underwent surgery. In 10 thyroid nodules pathologically confirmed as malignancy, SUV_{max} values ranged from 3 to 34.9 (mean 12.5 ± 9.1).

Yazışma Adresi: Sevil Tatlıdıl

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: sevilatlidil25@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 26.12.2017 Kabul Tarihi: 22.02.2018

In our series, incidental thyroid nodules with focal increased FDG uptake were detected in 2.6% of FDG PET/CT examinations. Pathological examination was performed in 20.2% of those patients and malignancy rate was 25.6% (10/39).

Conclusion: *Rate of malignancy is high in incidentally detected focal increased FDG uptake on FDG PET/CT imaging. The fact that majority of patients have not undergone further examination may be due to the short survival expectancy due to primary malignancy.*

Keywords: *FDG PET/CT, thyroid nodule, malignant.*

Giriş

Tiroid insidentalomalaları ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik görüntülemelerde rastlantısal saptanan tiroid lezyonları olarak tanımlanır. Dean ve ark. (1) 2008 yılında yaptığı epidemiyolojik çalışmaya göre tiroid nodülü tespit edilme oranı; palpasyonla %2-6, ultrasonografi ile %19-35, otopsi serilerinde ise %8-65 olarak bildirilmiştir. Otopsi serilerinde rastlanan yüksek nodül prevalansına rağmen, palpabl tiroid nodüllerinin yıllık insidansı bazı çalışmalarda yaklaşık %0,1 olarak bulunmuştur (2). Bu nedenle, çoğu tiroid insidentaloması çeşitli görüntüleme yöntemleriyle rastlantısal tespit edilmekte olup, tespit edilen bu nodüllerde malignite olasılığı net bilinmemektedir.

Tiroid kanserleri endokrin sistemin en sık görülen kanseri olup ABD Ulusal Kanser Enstitüsü 2016 yılı verilerine göre yeni teşhis edilen tüm kanserlerin %3,4'ünü oluşturmaktadır (2). Vakaların %76'sı kadın, %24'ü erkektir (2). 5-yıllık sağ kalım oranı %98,2 olmakla birlikte uzak metastazlı olgularda bu oran %56,2'dir (2). ABD ulusal kanser enstitüsü verilerine göre ortalama tanı yaşı 51, ölüm yaşı ise 73'tür (2).

18 F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT görüntülemesinin çeşitli malignite tanımlı hastalarda metastatik hastalığın lokalizasyonu ve evrelendirilmesi amacıyla kullanımı gittikçe artmaktadır. FDG'nin normal tiroid bezine alımı homojen ve düşük yoğunluklu olup, genellikle FDG PET görüntülemesinde tiroid bezi ayırt edilemez (3). FDG'nin tiroid bezinde fokal veya yaygın artmış dağılımı FDG PET/CT görüntülemesinde genellikle rastlantısal bir bulgu olarak görülür. Bazı çalışmalar, tiroid insidentaloması insidansının FDG PET/CT incelemelerinde % 1,2-2,3 olduğunu bildirmiştir (4).

Bu çalışmanın amacı, bilinen tiroid dışı malignite varlığı olan hastalarda yapılan FDG PET/CT görüntülemesinde rastlantısal saptanan fokal artmış FDG tutulumuna klinik yaklaşım açısından kurumsal deneyimimizi değerlendirmek ve bu hastalarda tiroid malignite riskini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Mayıs 2014-Eylül 2016 tarihleri arasında kliniğimizde çeşitli onkolojik nedenlerle FDG PET/CT görüntülemesi yapılan 7267 yetişkin hastadan tiroid bezinde rastlantısal fokal artmış FDG tutulumu saptanan

193 hasta dahil edildi. Bilinen primer tiroid tümörlü hastalar ve çocuk hastalar çalışma grubunun dışında bırakıldı.

FDG PET/CT incelemesinde tüm hastalar için Ege Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nın belirlediği standart çekim protokolü uygulandı. En az 6 saat açlık durumunu takiben kan şekeri seviyesi <200 mg/dL olan hastalara, 550 MBq FDG'nin intravenöz uygulamasından yaklaşık 60 dakika sonra tüm vücut taraması için görüntü alımı başladı. Tüm vücut emisyon taramaları, her pozisyonda 2 dakika boyunca 7-8 yatak pozisyonundan oluşuyordu.

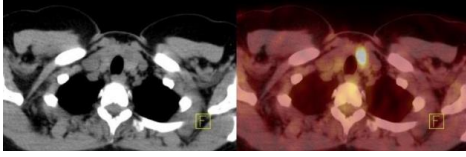
Bu çalışmada tiroid bezinde rastlantısal saptanan fokal artmış FDG tutulumu, PET görüntülerinde tiroid zemin aktivitesine oranla artmış fokal FDG tutulumu olarak tanımlandı. FDG-PET/CT görüntülemesinde tiroid bezinde anormal FDG tutulumu olan her hasta için hesaplanmış maksimum SUV (SUV_{max}) değerleri kaydedildi.

Malign ve benign lezyonların SUV_{max} değeri yönünden farkının anlamlılığı parametrik olmayan veri dağılımı nedeniyle *Mann-Whitney U* testi kullanılarak hesaplandı.

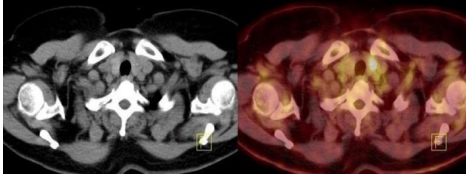
Bulgular

Tiroid bezinde rastlantısal fokal artmış FDG tutulumu saptanan 193 (%2,6) hastanın %54,4'ünde (105/193) olası tiroid patolojileriyle ilgili inceleme yapıldığı görüldü. Hastaların %21,9'unda (23/105) tirotoksikoz ile uyumlu tiroid fonksiyon test sonuçları mevcuttu. Tiroid sintigrafisi olan yedi hastanın üçünde hiperaktif tiroid nodülü, birinde ise akut tiroidit saptanmıştı. Papiller tiroid karsinom tanısı alan bir hastada tirotoksikoz ile uyumlu tiroid fonksiyon testleri mevcuttu.

Yüz doksan üç hastadan 39'unun (%20,2) sitolojik ve histopatolojik incelemesi mevcut olup, bunların 10'u tiroidektomi materyali, 29 tanesi ise biyopsi sonucuydu. Biyopsi yapılan 29 hastadan iki olgu tiroid papiller karsinomu, dört olgu papiller karsinom yönünden kuşkulu, biri küçük hücreli dışı akciğer karsinomu metastazı, 22'si ise benign hastalıklar lehine raporlanmıştı. Opere olan 10 hastanın beşi tiroid papiller karsinomu (Şekil-1), biri rektum adenokarsinomu metastazı (Şekil-2), biri küçük hücreli dışı akciğer karsinomu metastazı, ikisi benign kistik lezyon, kalan bir vaka ise folliküler nodüler hastalık tanısı almıştı.



Şekil-1. Opere rektum adenokarsinomu olgunun evreleme amaçlı yapılan PET/BT görüntülemesine ait BT ve PET/BT füzyon görüntülerinde, tiroid bezi sol lobunda 1,3 cm boyutlu hipermetabolik lezyon ($SUV_{max}=7$) izlenmektedir. Operasyon sonrası histopatolojik incelemesi adenokarsinom metastazi ile uyumludur.



Şekil-2. Akciğerde primer tümör odağı arama amaçlı yapılan PET/BT görüntülemesine ait BT ve PET/BT füzyon görüntülerinde, tiroid bezi sol lobunda 1.4 cm boyutlu, hipermetabolik ($SUV_{max}=17,2$) nodül izlenmiştir. Histopatolojik değerlendirmede tiroid papiller karsinomu klasik varyant tanısı almıştır.

Tiroid bezinde rastlantısal saptanan fokal artmış FDG tutulumu gösteren lezyonlarda SUV_{max} değeri 3-71 arasında olup ortalama değer $9,13\pm 7,4$ olarak saptandı. Malignite tanısı alan 10 tiroid nodülünde ise SUV_{max} değeri 3-34,9 arasında olup, ortalaması $12,5\pm 9,1$ idi. Histopatolojik veya sitolojik olarak malign olduğu ispatlanan ve sitolojik olarak malignite şüpheli lezyonlar aynı gruba alınarak değerlendirildiğinde SUV_{max} değerleri 3-34,9 olup ortanca değer 10,8 olarak saptandı. Benign lezyonların ise SUV_{max} değerleri 4,1-71 arasında değişmekteydi, ortanca değeri ise 6,6 idi. Sitolojik inceleme sonucu malign ya da malignite şüpheli olan veya histopatolojik malignite varlığı ispatlanan lezyonlar malign lezyonlar (n1) grubuna, sitolojik veya histopatolojik incelemesinde benign olduğu saptanan lezyonlar ise benign lezyonlar (n2) grubuna dahil edildi. İki grup arasında SUV_{max} yönünden farklılık *Mann-Whitney U* testi ile değerlendirildi ve anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (n1: 14; n2: 20; p: 0,18; U value=410,5; $p>0,05$).

Çalışmaya dahil olan 193 vakanın 88'inde FDG tutulumu gösteren tiroid nodüllerine yönelik ileri inceleme yapılmamıştı. Bu hastaların 11 tanesinin takip eden FDG PET/BT çalışmalarında önceki çalışmalarda bahsedilen fokal FDG tutulumunun izlenmediği görüldü. Bu lezyonların SUV_{max} değerleri 4,6-26 arasında değişmekte olup ortanca değer 6,6 idi. Olguların yalnızca birinde artmış TSH değeri, dışında ise normal değerlerle uyumlu tiroid fonksiyon testleri mevcut olup diğer hastaların ileri tetkikleri mevcut değildi.

Serimizde FDG PET/BT görüntülemesinde tiroid bezinde rastlantısal fokal artmış FDG tutulumu gösteren lezyon saptanma oranı % 2,6'dır. Bu hastaların %20,2'sinde histopatolojik ve sitolojik inceleme yapılmış ve malignite oranı % 25,6 (10/39) olarak saptanmıştır.

Tartışma

Glikoz metabolizmasını gösteren bir glikoz analogu olan FDG, PET/BT görüntülemesinde en sık kullanılan radyofarmasötik ajan olup, halen kullanımıyla ilgili yeni endikasyonlar gündeme gelmektedir. Malign tümörlerin artmış aerobik oksidasyon ve glikolizis gösterdiği uzun yıllardır bilinmektedir (5). Di Chiro ve ark. (6) 1982 yılında beyin tümörlerinde çevre beyin dokusundan daha fazla FDG tutuluşu izlendiğini göstermesiyle, FDG'nin onkolojik amaçlı kullanımı fikri doğmuştur. FDG'nin malign tümörlerde artmış tutulum mekanizması moleküler düzeyde halen araştırılan bir konu olup, pek çok dokuda farklı yolakların devreye girdiği bilinmektedir. Bu yolaklardan en iyi bilinenler; başta Glut-1 olmak üzere glikoz taşıyıcı proteinlerin artmış sentezi ve glikolitik yolağın hız kısıtlayıcı basamağı olan heksokinaz 2'nin enzimatik aktivitesindeki artıştır (7).

FDG'nin normal tiroid bezine alımı oldukça düşük düzeyde veya yoktur (3,8). FDG-PET görüntülemesinde üç boyutlu rekonstrüksiyon görüntüsünde genelde tiroid bezi izlenmemektedir (9). Tiroid bezinde FDG tutulumunun yokuşu sağlıklı tiroisitlerin öncelikli ATP üretim yolağı olarak yağ asidi oksidasyonunu tercih etmesine bağlıdır (9). Bu bilgi çeşitli in-vitro hayvan deneyleri ve hücre kültürü çalışmalarıyla gösterilmiştir (10,11).

Tiroid bezinde FDG tutulumu fokal ve diffüz olmak üzere kabaca iki grupta incelenir. Bazı araştırmacılar diffüz tutulumun normalin bir varyantı olduğunu ileri sürmektedir (12,13). Bazı çalışmalarda ise bu tutulumun lenfosit infiltrasyonu, fibrozis süreci, kronik tiroidit, hipotiroidizm ve anti TPO seviyeleri ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır (14,15). Çeşitli çalışmalarda TSH artışının *glucose transporter-1* (GLUT-1) sentezini arttırdığı ve bunun sonucu olarak tiroid bezinde diffüz artmış FDG dağılımının saptandığı gösterilmiştir (10). Fokal artmış FDG tutulumunda malignite oranı yüksek olup, bu hastaların %27-50'sinde primer tiroid malignitesi teşhisi konulmaktadır (16,17).

Serimizde FDG PET/BT görüntülemesinde tiroid bezinde rastlantısal fokal artmış FDG tutulumu gösteren lezyon saptanma sıklığı % 2,6 olup, literatürde bildirilen insidans değerleriyle uyumludur (4). Tiroid bezinde fokal artmış FDG tutulumunun SUV_{max} değerinin yüksek olması genellikle malignite kuşkusunu doğurmakla birlikte, literatürde benign tiroid tümörlerinde yüksek FDG tutuluşu, malign tümörlerde ise düşük FDG tutuluşu olabileceği bildirilmektedir. Jamie ve ark. (18) yaptığı çalışmada, tiroid nodüllerine yönelik operasyon öncesi

FDG PET/BT görüntüleme yapılmış ve bulgular operasyon sonrası patoloji sonuçları ile karşılaştırılmıştır. PET/BT görüntülerinde multinodüler guatrda dominant nodüde, hurtle hücreli adenom ve folliküler adenom tanısı alan hastalarda tiroid bezinde ilgili lokalizasyonda fokal belirgin artmış FDG tutulumu olduğunu saptamışlardır. Bu hasta grubunun SUV_{max} değeri patolojik inceleme sonucu benign olan diğer hastalarla kıyaslandığında belirgin fazla, malignite tanısı alan hastaların değerleriyle karşılaştırıldığında ise kısmen düşüktür. Bununla birlikte malign natürde olmalarına rağmen papiller tiroid karsinomunun bazı alt gruplarında ve böbrek hücreli karsinomun tiroid bezi metastazında düşük düzeyli FDG tutulumunun saptandığı bildirilmiştir. Nayan ve ark. (19) ait metaanaliz çalışmasında malign tiroid insidantelomalara için *cut-off* SUV_{max} değeri 3,3 olarak önerilmiştir.

Radyoyot konsantrasyonu yeteneği sınırlı olan az diferansiye tiroid malignitelerinin metabolik açıdan yüksek aktivite gösterdiği bilinmektedir (20-22). Güncel yaklaşımda iyi diferansiye tiroid malignitelerinde yüksek tiroglobulin değeri saptanması ve Iyod-131 tüm vücut tarama sintigrafisinde patolojik bulgu saptanmaması durumunda FDG PET/BT görüntüleme ile ileri inceleme yapılması gündeme gelmektedir. Bu hasta popülasyonundan yapılan çalışmalarda FDG tutulumu artışı ile agresif tipte malign tümör saptanması arasında pozitif bir ilişki ortaya konulmuştur (23). Çalışmamızda malign ve benign lezyonlar arasında SUV_{max} açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olup, literatürde bununla uyumlu çalışmalar mevcuttur (24). Nayan ve ark. (19) metaanaliz çalışmasında benign / malign ayırımının SUV_{max} değeri ile değerlendirilmesinin mümkün olamayacağı belirtilmiştir. Çalışmamızda benign lezyonların SUV_{max} değerleri 4,1-71 arasında olup, ortalama değeri 6.6 idi. Literatürde ise benign tiroid nodüllerinde SUV_{max} değeri 0,0-9,8, ortalama değer ise 2,4 olarak bildirilmektedir (18). Benign lezyonların SUV_{max} değerlerinin diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında serimizde yüksek olduğu gözlenmektedir. BT'de hipodens özellikle olup, artmış FDG tutulumu

olmayan nodüllerin çalışma grubumuza dahil edilmemesi olmasının bu farklılığa neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda ek bir veri olarak, 11 hastanın tiroid bezinde takip PET/BT görüntülemelerinde izlenmeyen fokal artmış FDG tutulumu saptanmış olup, kayıtlarda bu hastalar ile ilgili veri olmaması nedeniyle değerlendirilememiştir. Literatür çalışmalarında benzer bulguyu bildiren makale tespit edilememekle birlikte, bulgunun ayrıca tanısında fokal bakteriyel tiroidit, tedavi yanıtı veren metastaz düşünülmüştür.

Bu güne kadar FDG PET/BT ve tiroid insidantelomalara ile ilgili oldukça fazla sayıda araştırma yapılmış olup, FDG PET/BT görüntüleme ile saptanan tiroid insidanteloma oranı %0,1-4,3 ve malignite riski %10,3-80 arasında bildirilmiştir (4,24-29). 2014 yılında Nayan ve ark. (19) yaptığı meta-analitik çalışmaya göre FDG pozitif tiroid insidantelomalarında malignite saptanma yüzdesi %19,8 olarak açıklanmıştır. Çalışmamızda bu oran %25,6 olarak hesaplanmış olup literatürle uyumludur. Literatüre göre klinisyenlerin tiroid insidantelomalara yaklaşımı oldukça büyük farklılıklar göstermekle birlikte, *American Thyroid Association* (ATA) kılavuzunun önerisi PET/BT görüntüleme FDG pozitif saptanan ve sonografik olarak var olduğu kanıtlanan tüm tiroid nodüllerine ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması şeklindedir (30). Serimizde rastlantısal fokal FDG tutulumu saptanan 193 hastanın yaklaşık yarısına (%45,6) tiroid bezine yönelik ileri tetkik yapılmadığı görülmüştür. Bu yüksek oranın yaşam beklentisinin düşük olmasına, hastanın genel durum bozukluğuna veya tetkik reddine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre FDG PET/BT görüntüleme sırasında saptanan rastlantısal fokal artmış FDG tutulumu olan lezyonlarda malignite oranının yüksek olduğu saptanmış olup, ileri değerlendirmenin gerekliliği vurgulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(6):901-11.
2. National cancer institute surveillance, epidemiology and end results (SEER). Available from: <http://seer.cancer.gov>
3. Nakamoto Y, Tsumi M, Hammoud D, Cohade C, Osman MM, Wahl RL. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology* 2005;234(3):879-85.
4. Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: High prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope* 2005;115(6):1074-8.
5. Warburg O, Posener K, Negelin E. The metabolism of cancer cells. *Biochem Zeitschr* 1924;152:129-69.
6. Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982;32(12):1323-9.
7. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002;43(2):173-80.
8. Bogsrud TV, Lowe V. Normal variants and pitfalls in whole-body PET imaging with 18F FDG. *Appl Radiol* 2006;35(1):16-30.

9. Field J. Intermediary metabolism of the thyroid. In: Astwood EB, Greep RO (eds). *American Physiological Society Handbook of Physiology: Endocrinology*; Section 7, Volume 3, Thyroid. Washington, DC: American Physiological Society; 1974:147-59.
10. Hosaka Y, Tawata M, Kurihara A, Ohtaka M, Endo T, Onaya T. The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin. *Endocrinology* 1992;131(1):159-65.
11. Gould GW, Thomas HM, Jess TJ, Bell GI. Expression of human glucose transporters in *Xenopus* oocytes: Kinetic characterization and substrate specificities of the erythrocyte, liver, and brain isoforms. *Biochemistry* 1991;30(21):5139-45.
12. Gordon BA, Flanagan FL, Dehdashti F. Whole-body positron emission tomography: Normal variations, pitfalls, and technical considerations. *AJR* 1997;169(6):1675-80.
13. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: Physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999;19(1):61-77.
14. Yasuda S, Shohtsu A, Ide M, et al. Chronic thyroiditis: Diffuse uptake of FDG at PET. *Radiology* 1998;207(3):75-8.
15. Karantanis D, Bogsurd TV, Wiseman GA, et al. Clinical significance of diffusely increased 18F-FDG uptake in the thyroid gland. *J Nucl Med* 2007;48(6):896-901.
16. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: Clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006;47(4):609-15.
17. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001;130(6):941-46.
18. Jamie C, Mitchell MD, Frederick Grant MD, et al. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT. *Surgery* 2005;138(6):1166-75.
19. Nayan S, Ramakrishna J, Gupta MK. The proportion of malignancy in incidental thyroid lesions on 18-FDG PET study: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(2):190-200.
20. Chisin R, Macapinlac HA. The indications of FDG-PET in neck oncology. *Radiol Clin North Am* 2000;38(5):999-1012.
21. Larson SM, Robbins R. Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol* 2002;37(2):169-74.
22. Lind P, Kumnig G, Matschnig S, et al. The role of F-18FDG PET in thyroid cancer. *Acta Med Austriaca* 2000;27(2):38-41.
23. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498-505.
24. Ohba K, Nishizawa S, Matsushita A, et al. High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relatively young healthy subjects: Results of 3-year follow-up. *Endocr J* 2010;57(5):395-401.
25. Pagano L, Sama MT, Morani F, et al. Thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with CT (FDG-PET/CT): Clinical and pathological relevance. *Clin Endocrinol* 2011;75(4):528-34.
26. Nilsson IL, Arnberg F, Zedenius J, Anders S. Thyroid incidentaloma detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: practical management algorithm. *World J Surg* 2011;35(12):2691-7.
27. Kao YH, Lim SS, Ong SC, Padhy AK. Thyroid incidentalomas on fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: Incidence, malignancy risk, and comparison of standardized uptake values. *Can Assoc Radiol J* 2012;63(4):289-93.
28. King DL, Stack BC, Jr, Spring PM, et al. Incidence of thyroid carcinoma in fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive thyroid incidentalomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(3):400-4.
29. Yang Z, Shi W, Zhu B, Hu S, et al. Prevalence and risk of cancer of thyroid incidentaloma identified by fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;41(5):327-33.
30. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.

Zoledronik asit uygulamasının meme kanseri hücre hattı (MCF 7) kanser kök hücrelerinin üzerine otofaji gen seviyesindeki etkilerinin araştırılması

Investigation of the effects of zoledronic acid in breast cancer stem cell line (MCF 7) for autophagic gene level

Fatih Oltulu¹

Ayşegül Uysal¹

Hadi Rouhrazi²

Kubilay Doğan Kılıç¹

Duygu Çalık Kocatürk¹

Gülperi Öktem¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Zoledronik asit (ZA) uygulanmış meme kanser kök hücrelerinde (KKH), kanser kök hücresi ve otofaji ile ilişkili gen ekspresyonlarındaki farklılıkları incelemek.

Gereç ve Yöntem: CD44^{yüksek}/CD24^{yüksek} yüzey belirteçleri pozitif olan MCF-7 meme kanseri hücre hattından KKH'ler akış sitometri metodu ile izole edilmiştir. ZA tedavisi uygulanmış ve uygulanmamış olan KKH gruplarının toplam RNA izolasyonu için cDNA sentezlenmiştir. Son olarak 41 adet otofaji için başlıca ilişkili olabilecek genlerin ekspresyon seviyeleri qRT-PCR analizi ile incelenmiştir.

Bulgular: ZA tedavisi uygulanan grup tedavi uygulanmayan grup ile karşılaştırıldığında TGM2, TNF, HSPA8 genlerinin azalmış regüle olduğu ve HSP90AA1 geninin artmış regüle olduğu görülmüştür.

Sonuç: Otofaji ile ilişkili genlerin ekspresyon profillerinde ZA tedavisi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Bu bulgular, KKH'lerine karşı hedef olabilecek daha etkili tedavi ajanları geliştirilebilmesi için önemli katkılar sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Otofaji, kanser kök hücresi, zoledronik asit, tümör nekrozis faktör, ısı şok proteini (HSP 90).

Abstract

Aim: In this study we examined differences in the expression of genes associated with autophagy and CSCs for the treatment ZA applied via taking breast cancer stem cells as models.

Materials and Methods: CSCs with CD44^{high}/CD24^{high} surface markers have been isolated from the MCF-7 breast cancer cell line with flow cytometry methods. cDNA was synthesized for ZA treatment applied and not applied CSC group with total RNA isolation. Then, 41 essential autophagy-related gene expression levels were analyzed by qRT-PCR array analysis.

Results: When ZA treatment administrated group compared with non-treatment group, downregulation of TGM2, TNF, HSPA8 and upregulation of HSP90AA1 was detected.

Conclusion: There are differences of expression profiles of genes related to autophagy between ZA treated and non-ZA tread group. These findings may provide important information towards us to target CSCs to develop more effective treatments.

Keywords: Autophagy, cancer stem cell, zoledronic acid, TNF, heat shock protein (HSP90).

Yazışma Adresi: Fatih Oltulu

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

E-posta: foltulugs08@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 26.01.2018 Kabul Tarihi: 07.03.2018

Giriş

Meme kanseri dünya çapında önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Kadınlar arasında, 2012'de küresel düzeyde 1.7 milyon yeni tanı ile en sık görülen kanserdir. Tüm kanserlerin %25'ini oluşturup dünyada en sık görülen ikinci kanser tipidir. Birçok ülkede kadınların ana ölüm sebebidir. Düşük geliri ülkelerde bu kanserden ölümler daha sıktır (1). Meme kanserinde mortalite genellikle primer tümör kaynaklı gerçekleşmezken; bunun yerine sıklıkla uzak organlara olan metastazlar nedeniyle gerçekleşmektedir (2). Mortalite, hastaların yaklaşık %50'sinde kemik metastazı ile koreledir ve bu nedenle bu hastalarda kemik bütünlüğünü koruyabilmek oldukça önemlidir (3). Zoledronik Asit (ZA), prostat, akciğer ve kolorektal kanserler gibi bazı solid tümörlerin tedavisinde kullanılan bir üçüncü jenerasyon bifosfonattır (BP) (4). ZA, iskelet sistemi komplikasyonlarını azaltmak amacıyla osteolitik lezyonları bulunan meme kanserli hastalarda kullanılmaktadır. BP'lar, Ras, Rho ve Rac gibi küçük GTPaz'ların lipid frenasyonlarını engelleyerek ve sonuç olarak ilişkili olduğu sinyal yollarını bloke edip osteoklast ve tümör hücrelerinin apoptozunu indükleyerek, aktivitesi mevalonat yolağı için kritik olan farnesil bisfosfanat (FPP) sentezini inhibe etmektedirler (5,6). ZA'nın *in vitro* anti-kanser aktivitesi, migrasyon, invazyon, adezyon ve proliferasyon azalması ve kanser hücrelerinin apoptozunun artması ile koreledir (7,8). ZA'nın insan prostat kanseri hücrelerinde otofajik hücre ölümünü aktiflediği gösterilmiştir (9). ZA'nın indüklediği apoptoz ve inhibe ettiği koloni oluşumuna artmış otofaji eşlik etmektedir (10).

Tümör dokusu değişik hücre tiplerini içeren kompleks ve heterojen hücre popülasyonlarında oluşmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bu heterojenik hücre popülasyonları arasında kanser kök hücresi (KKH) adı verilen bir grup hücre tanımlanmıştır. Bu hücreler, tümör dokusu içinde varlıklarını sürdüren ve normal kök hücrelerin özelliklerine sahip olan hücrelerdir. KKH'leri kendi kendilerini yenileme ve farklı tümör alt gruplarına kaynak olabileme özellikleri ile tümör kitlesinin geneline oluşturan daha az tümörjenik kanser hücrelerinden (kanser kök hücresi olmayan kanser hücresi/ non-KKH) ayrılan küçük bir hücre popülasyonudur (11). KKH'lerini izole edip bu hücrelerin özelliklerini ve karakteristiklerini tanımlayabilmek, kanser tanı ve tedavisini anlamaya yönelik çalışmalar için anahtar rol oynamaktadır.

KKH'lerinin, kendini yenileme ve/ veya farklılaşma gibi fonksiyonel özellikleri ve kullandıkları sinyal yollarını normal kök hücreler ile benzerdir. Normal kök hücreler ve KKH'leri arasındaki temel fark bu ortak sinyal yollarının KKH'deki düzenlenmesinde ortaya çıkan değişikliklerdir (11,12). Bu kendini yenileme ve farklılaşma özelliği bulunan KKH'leri sadece yeni tümör oluşumundan sorumlu olmayıp rekürrenslere ve

kemoterapi direncinden de muhtemel olarak sorumlu hücrelerdir (13). Yapılan son çalışmalar bu hipotezi destekler ve KKH'lerinin farklılaşmasını indüklemeye birçok faktör olduğunu ortaya koymaktadır (14).

Hücre ölümünün düzenlenmesi, embriyonik gelişim ve doku homeostazisinde önemli bir ilk basamaktır. Bununla beraber, apoptotik mekanizmaların tetiklenmesi ve patolojik olayların tespit edilmesi hem hastalıkların yönetilmesinde hem de ilaç direncinde rol oynamaktadır. Son yıllarda hücrede ve dokuda hücre ölümünü kontrol eden birçok yolak tanımlanmıştır. Buna rağmen, embriyonik gelişim, homeostazis ve doku reorganizasyonunun kanser gibi patolojik koşullara katkıda bulunmasında etkili ve özellikle kontrol mekanizmalarında yer alan moleküller halen yapılan çalışmaların önemli miktarını oluşturmaktadır. Hücre ölümü sırasında oluşan morfolojik değişikliklerin apoptozis veya programlı hücre ölümü tip II olarak tanımlanan otofaji kaynaklı olduğunu anlamak zor olabilmektedir. Otofaji, membran biyogenezisi, membran yeniden şekillenmesi ve veziküler trafiğinde içinde yer aldığı, birçok hastalıkla önemli rol oynayan katabolik bir süreçtir (15). Otofaji sırasında moleküler kontrol mekanizmaları apoptotik sinyal yollarını tetikleyerek hücre ölümüne neden olabirler ancak bu süreci kontrol eden mekanizmaları ayırt etmek her zaman mümkün olamamaktadır (16).

Son çalışmalar otofajinin normal embriyonik gelişim ve doku kök hücrelerinin düzenlenmesindeki birçok fonksiyonunun yanı sıra KKH'lerinin kökeni, devamı ve sistemik dağılımında da önemli roller aldığına işaret etmektedir. Otofajinin, birçok KKH'nin yanı sıra embriyonik kök hücrelerin (EKH), hematopoietik doku başta olmak üzere çoğu doku kök hücresinin düzenlenmesinde yerini gösteren birçok veri toplanmaktadır (17).

Çalışmamızda ZA'nın meme kanseri hücre hattından (MCF 7) izole edilen KKH'lerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Meme KKH'lerinin apoptoz/otofaji süreçlerine ZA'nın etkileri gen seviyesinde yapılan deneyler ile gösterilmiştir. Bu çalışmada, KKH'lerinde apoptoz/otofaji süreçlerini oluşturabilecek faktörleri ve oluşum mekanizmalarını daha iyi anlamak hedeflenmektedir. Bu şekilde, pahalı, birçok yan etkisi olan kemoterapi ve radyoterapi gibi uzun süreli tedavilere dirence, nüksler ve metastazlara sebep olduğu düşünülen KKH'lerinin hücre ölüm mekanizmalarını daha iyi anlayabilmenin gelecek tedaviye yönelik çalışmalar için öncü olabileceğine inanılmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Hücre kültürü

İnsan meme kanseri hücre hattı MCF7, *American Type Culture Collection*'dan (Manassas, VA, USA) temin

edilmiştir. Hücreler, %10 fetal bovin serumu (FBS) (Gibco, Invitrogen Life Technologies, Paisley, UK), %1 penisilin ve streptomisin (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) içeren RPMI 1640 (Lonza, Basel, Switzerland) kültür besiyerinde, 37°C nemli atmosfere sahip %5 CO₂ varlığındaki inkübatör içinde büyütülmüştür. Hücreler yaklaşık flask içinde %80 yoğunluğa ulaşıldığında %0.05 tripsin (Sigma-Aldrich) ve tripsini inaktive etmek için RPMI 1640 kullanılarak, 5dk 1000 rpm'de Eppendorf Centrifuge 5804R ile santrifüje edilerek standart pasaj protokolleri ile pasajlanmıştır. Santrifüj sonrası hücreler tekrar kültür besiyeri ile süspansiyon haline getirilmiştir ve hücre kültürü flasklarına konularak aynı inkübatör koşullarında büyütülmeye devam edilmiştir.

Floresan aktive hücre seçimi (FACS)

Toplamadan önce flask içinde hücre yoğunluğunun %80'e ulaşması beklenmiştir. Hücre seçimi için hücreler enzimatik olmayan hücre ayırma solüsyonu (Sigma-Aldrich) kullanılarak yüzeyden ayrılmış ve santrifüj sonrasında Dulbecco's phosphate-buffered saline (DPBS, Invitrogen, USA)'de resüspanse edilmişlerdir. Yaklaşık olarak 5x10⁴ hücre akış sitometrisinde seçim için kullanılacak olan CD44 ve CD24 antikorları ile (1:100 in FACS yıkama ile 0.5% bovine serum albumin; 2mM Na₃ and 5mM EDTA) 15 dakika, 4°C'de inkübe edilmiştir. MCF 7 hücreleri için, PE-etiketlenmiş CD24 ve FITC-etiketlenmiş CD44 monoklonal antikorları kullanılmıştır. İnkübasyon sonrasında hücreler santrifüje edilmiş ve yıkanarak tekrar süspanse edilmişlerdir. Hücreler, FACS (FACS Aria; BD Biosciences, San Jose, CA, USA) makinesi kullanılarak CD44^{yüksek}/CD24^{yüksek} popülasyonda olacak şekilde seçilmişlerdir (18) ve sonucunda yüzey belirteci pozitif olan hücre grubu ve negatif olan hücre grubu olarak ayrılmışlardır. Bu grupların saflıkları ayırma sonrası FACS Aria flow sitometrisi analizi ile değerlendirilmiş ve %85 ve üzerindeki saflığa sahip örnekler deneylerde kullanılmıştır.

ZA uygulanması

Hücreler, düz zeminli 6 kuyucuklu hücre kültürü plakalarına, her bir kuyucukta 1x10⁵ yoğunluğunda hücre olacak şekilde kültür besiyeri içinde plakaya yapışması için inkübatörde gece boyunca bırakılmıştır. Sonrasında hücrelere 100 µM konsantrasyonunda ZA uygulanmış ve hücreler 72 saat boyunca 37°C nemli atmosfere sahip %5 CO₂ varlığındaki inkübatörde inkübe edilmişlerdir. Kontrol grubu hücreleri, aynı inkübatör şartlarında ve aynı hücre yoğunluğunda 6 kuyucuklu plakalara ekilerek sadece hücre kültürü besiyeri uygulanarak aynı sürede inkübatörde büyütülmüşlerdir.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sekanslama

Yüzey belirteci pozitif veya negatif olarak ayrılmış hücrelerin toplam RNA'sı 'miRNeasy' (Kit Qiagen, Germany) kullanılarak ayrılmıştır ve cDNA sentezi

'SuperArray Kit' (SA Biosciences, CA, C-03) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kök hücre spesifik gen ekspresyon profili Roche Custom Panel 384 ile üreticinin talimatları izlenerek PCR sekanslama metodu ile gerçekleştirilmiştir. Toplam RNA, tüm serbest sferoitlerden veya tek katmanlı hücre popülasyonlarından izole edilmiştir. Toplam RNA 1 µg DNaz ile muamele edilmiş ve cDNA 'RT2 First Strand Kit' ile hazırlanmıştır. cDNA kontrol ve test çiftleri 'RT2 qPCR Master Mix' solüsyonu ile karıştırılarak 41 adet kök hücre ilişkili gen ve her analiz için kontrol house-keeping genlerinin probunu içeren 96 kuyucuklu PCR sekanslama plakalarına gönderilmiştir. Amplifikasyon işlemi verileri (her genin Ct değerinin değişimi), LightCycler 480 (LC 480, Roche Molecular Systems) kullanılarak gerçekleştirilen gerçek zamanlı PCR sonrasında elde edilmiş ve sistem yazılımı ile analiz edilmiştir. Seçilim kriteri olarak iki kat ve üzeri değişimler kabul edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Tüm deneyler 3 kez tekrarlanarak yürütülmüştür. İstatistiksel analiz, tek yönlü varyans analizi ve ardından Tukey's veya Dunnett's post hoc testi kullanılarak yapılmıştır. p<0.05 istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edilmiştir.

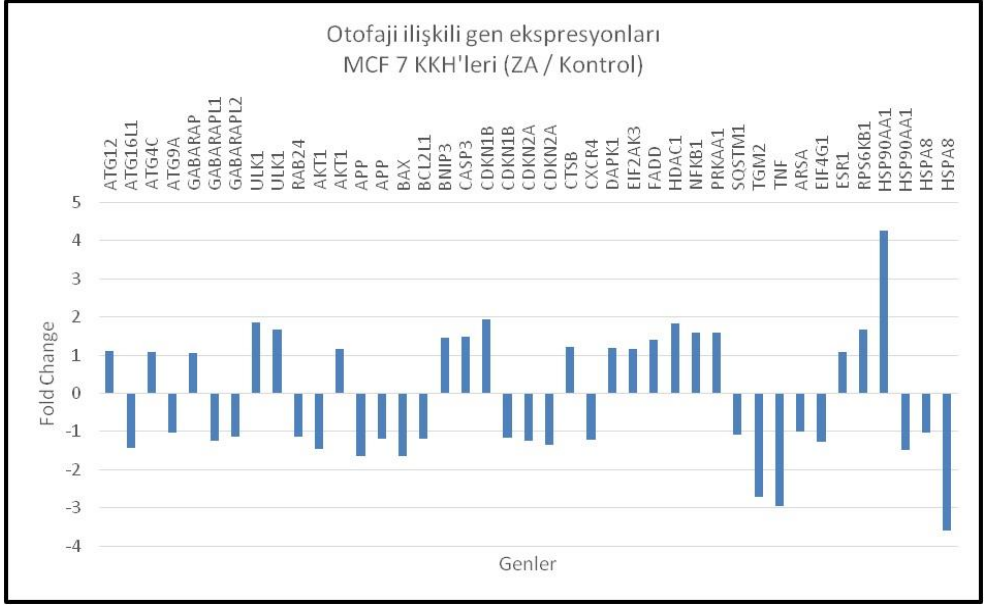
Bulgular

CD44^{yüksek}/CD24^{yüksek} Yüzey belirteçleri ile seçilmiş/seçilmemiş hücre alt gruplarının saflık ve ayırım analizi MCF 7 insan meme kanseri hücre hattı hücreleri CD44 ve CD24 yüzey belirteçleri ile FACS yöntemi ile ayrılmışlardır. MCF 7 KKH ve non-KKH'si oranlarının seçilmiş hücreler için 3.9 ± 5.4 ve seçilmemiş hücreler için 96.1 ± 5.4 olduğu gösterilmiştir. Ayırma sonrası analizi ile seçilmiş hücrelerin saflığının %85 ve üzerinde olduğu belirlenmiştir.

RT-PCR analizi

MCF 7 KKH'lerinin ZA uygulanmış veya kontrol gruplarının karşılaştırılması incelenen 41 geninde ekspresyon değişimleri tespit edilmiştir (Şekil 1). Gen ekspresyonlarının fold change değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir. HSP90AA1 (1. Var.), HSPA8 (2. Var.), TGM2 ve TNF genleri için ZA uygulanmış veya kontrol gruplarının karşılaştırılmasında anlamlı değişim gözlemlenmiştir. ZA tedavisi uygulanan grup uygulanmayan ile karşılaştırıldığında, TGM2, TNF ve HSPA8 genleri azalmış regüle olurken HSP90AA1 geninin artmış regüle olduğu görülmüştür.

Özellikle vurgulamak gerekirse TNF ile ilişkili olan NFκB, tüm vücut hücrelerinde ifade edilen AKT 1 ve apoptoz ile ilişkili olan BAX, Bcl- 2 ve Caspaz 3 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.



Şekil-1. MCF 7 KKH'lerindeki ZA uygulanan ve uygulanmayan grupların otofaji ilişkili gen ekspresyonlarındaki anlamlı değişimlerin gösterimi.

Tablo-1. Otofaji ilişkili Genlerin Ekspresyonlarının MCF 7 KKH'lerinin ZA Uygulanmış/Kontrol Gruplarındaki Fold Change Değerleri.

Gene Symbol	Fold Change MCF7 CSCs (ZA / Control)	Gene Symbol	Fold Change MCF7 CSCs (ZA / Control)
ATG12	1.1007503	CDKN2A (2. Var.)	-1.359953
ATG16L1	-1.43387	CTSB	1.2074106
ATG4C	1.0687882	CXCR4	-1.2110881
ATG9A	-1.0362397	DAPK1	1.193906
GABARAP	1.0436645	EIF2AK3	1.1665611
GABARAPL1	-1.2335453	FADD	1.399989
GABARAPL2	-1.1388941	HDAC1	1.81604
ULK1 (1. Var.)	1.8555173	NFKB1	1.5805583
ULK1 (2. Var.)	1.6734324	PRKAA1	1.5892819
RAB24	-1.1291269	SQSTM1	-1.0884393
AKT1 (1. Var)	-1.4559768	TGM2	-2.701134
AKT1 (2. Var)	1.1669518	TNF	-2.9504821
APP (1. Var.)	-1.6366683	ARSA	-1.0007664
APP (2. Var.)	-1.1920114	EIF4G1	-1.2615596
BAX	-1.6356333	ESR1	1.0847439
BCL2L1	-1.1837041	RPS6KB1	1.6679822
BNIP3 (1. Var.)	1.4452448	HSP90AA1 (1. Var.)	4.2494845
CASP3 (2. Var.)	1.4848363	HSP90AA1 (2. Var.)	-1.4902918
CDKN1B (1. Var.)	1.9417897	HSPA8 (1. Var.)	-1.0184727
CDKN1B	-1.1503958	HSPA8 (2. Var.)	-3.5891192
CDKN2A (1. Var.)	-1.2313057		

Tartışma

Diğer doku kök hücreleri gibi KKH'leri de kendilerini yenileyebilen hücrelerdir. Bu hücreler ayrıca kemoterapötiklere ve radyoterapiye dirençlidirler ve buldukları dokulardan farklı dokularda çoğalabilirler. Günümüzde, kanser tedavisinin zorluklarını KKH'lerin bu özelliklerine bağlamak yanlış değildir. Bu sebeplerle kanserin tedavisinde, KKH'lerini hedef almak doğru yaklaşım olacaktır. KKH'lerini özetlemek gerekirse; 1.Kendini yenileyebilme, 2.Farklılaşma, 3. Kemoradyoterapi ve otofaji / apoptoz gibi hücre ölüm çeşitlerine karşı dirençli olmak gibi 3 temel özelliğe sahiptirler (19). Otofaji, tüm hücrelerde var olan; protein sirkülasyonu ve organellerin düzenlenmesi ile homeostazı destekleyen temel bir mekanizmadır. Yeni çalışmalar, otofajinin, normal embriyonik ve doku kök hücrelerindeki birçok işlevinin yanı sıra KKH'lerinin kökeni, sürdürülmesi ve sistemik dağılımında da önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. KKH'lerinin biyofiziksel stresli çevre koşullarında toleransının artmasını, kök hücre özelliklerini sürdürürken kök hücre popülasyonunu arttırmasını, otofajinin nasıl sağlayabildiği maalesef az sayıda çalışma ile gösterilebilmiştir (17). Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, apoptoz ile otofaji yolağının moleküler seviyedeki karmaşık ilişkileri düzenlenebilir, aynı sinyal bağlantısı ile yönlendirilebilir ve bazı ortak proteinlerin bu iki sistemin her biriyle olan ilişkilerini düzenliyor olmaları muhtemeldir (20). KKH'leri ile otofaji / apoptoz arasındaki ilişki ağı tam olarak ortaya konmamıştır. Bizim çalışmamızda ZA uygulanmış ve uygulanmamış olan KKH'leri arasındaki farklılıkların otofajik mekanizmalar aracılığı ile olup olmadığı incelenmiştir. ZA tedavisi uygulanan grup uygulanmayan ile karşılaştırıldığında, TGM2, TNF ve HSPA8 genleri azalmış regüle olurken HSP90AA1 geninin artmış regüle olduğu gözlemlenmiştir.

Tümör nekroz faktörü (TNF) ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL), TNF süper ailesine aittir ve ekstrinsik apoptoz yolunu aktive ederek apoptozu başlatabilmektedir (21). Normal hücrelere zarar vermeden kanser hücrelerinde apoptozu seçici olarak indükleyebilmektedir (22). Kanser hücrelerinde otofajinin hayatta kalma mekanizması olup olmadığı veya tip 2 programlı hücre ölümü ile ilişkili olup olmadığı halen belirsizdir (23). Özellikle immün sistem hücrelerinde, TNF reseptör ailesinden Fas'ın Fas liganda (FasL) bağlanması, ekstrinsik apoptotik yolağın aktiflenmesi için bir uyarıdır. Bu bağlanma, Fas'ın oligomerleşmesine yol açar ve Fas (reseptör), FADD (adaptör) ve kaspaz 8 ile ölüm kompleksi tarafından idameli kaspazların aktivasyonu ile sonuçlanır. Fas ayrıca RIP kinaz aracılığıyla kaspazlardan bağımsız olarak hücre ölümüne neden olabilmektedir. Fakat bu kaspaz

bağımsız hücre ölümünün moleküler mekanizmaları net olarak bilinmemektedir. Çalışmalar, kaspaz 8'in RIP kinazı parçalayıp bu yolağı ortadan kaldırdığını göstermiştir (24). Kaspaz 8'in bloke edilerek otofajinin RIP kinaz ile uyarılması, oksidatif stres ve katalaz degradasyonu ilişkili hücre ölümüne neden olmaktadır (25). Bütün bu bulgular, otofaji / apoptoz arasındaki ilişkinin, hücre ölümü veya sağ kalımı kararını reseptörleri aracılığıyla hücre ölümünü aktifleyerek etkilediğini göstermektedir (20). Bizim çalışmamızda, ZA uygulanmamış grup ile karşılaştırıldığında gözlemlenmiş olan ZA uygulanmış gruptaki düşük TNF seviyeleri, literatürde sunulan bilgilerin aksine apoptozis inhibitörleri (IAP) ailesi proteinleri ile ilişkilendirilmektedir.

Birçok çalışmada, IAP ailesinin ve TNF reseptör (TNFR) ailesinin proteinlerinin aynı sinyal iletim yollarını kullandıkları gösterilmiştir. TNFR ailesinin tüm üyelerinin hücre içi parçaları değişiklikler gösterebiliyor olmasına rağmen, hücre dışı kısımları benzer aminoasit sekansı paylaşmaktadır. TNFR1 ve TNFR2 bu ailenin önemli temsilcilerindedir (26). İnsan c-IAP1 ve c-IAP2 proteinleri TNFR2 reseptör kompleksiyle olan bağlantılarıyla keşfedilmiştir (27). c-IAP2, fonksiyonel olarak TNF'nin NFkB'yi indüklenme yoluna dahildir ve apoptozisten korunmada rol oynamaktadır. İlk olarak, TNF'nin NFkB aracılığıyla c-IP2 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Daha sonra, c-IAP2'nin artmış ekspresyonunun, TNFR1 aracılığıyla TNF ile indüklenen hücre ölümünün baskıladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, c-IAP2'nin TNF ile indüklenen apoptozu baskılamak için NFkB'nin rol aldığı sinyal yollarında kritik bir role sahip olduğunu söylenebilmektedir (28).

Transglutaminaz 2 (TGM2), GTP bağlanma aktivitesi, kalsiyum bağımlı protein çaprazlanması, protein disülfid izomeraz aktivitesi, serin/teonin kinaz aktivitesi ve inflamasyon gibi çok çeşitli reaksiyonları katalizleyen hem yapısal hem de enzimatik proteindir ve yara iyileşmesi ve kanser gibi önemli olaylarda anahtar rol oynamaktadır. Çalışmalar, epidermal KKH'lerinin, kanser kök hücresi olmayan tümör hücrelerine kıyasla oldukça yüksek miktarda TGM2 depoladığını göstermektedir. Çeşitli knockdown ve inhibitör çalışmaları ile, TGM2'nin sağ kalım, göç ve EKH'nin invazyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. TGM2'nin inhibisyonu EKH'lerde apoptozu aktive eder. TGM2'nin, aynı epidermal skuamöz kanser hücrelerinde arttığı gibi EKH'lerde de oldukça spesifik ve belirgin şekilde yükseldiği gösterildiğinde, buna bağlı olarak EKH sağ kalımında rol aldığı düşünülmektedir (29,30). Bizim çalışmamızda, ZA uygulanmış olan KKH'si TGM2 ekspresyonunun kontrol grubu TGM2 ekspresyonuna göre azaldığı gözlemlenmiştir. ZA tedavisi ile KKH'lerinde TGM2'nin azalmış olması ve bunun sonucunda muhtemel olarak indüklenmiş olabilecek apoptoz, TGM2'nin KKH'lerinin sağ kalımındaki kritik yerine işaret etmektedir. Gerçekleştirilebilecek olan

tedaviye yönelik çalışmalarda, TGM2 hedef alınması terapötik ajan geliştirilmesinde pozitif sonuçlar alınabileceğine işaret etmektedir.

Isı çok proteinleri (HSP) programlanmış hücre ölüm yollarının çeşitli yerlerinde etkilidirler. HSP70 ailesi, proliferasyon invazyon ve metastaz gibi tümörigenez fenotipleriyle ilişkilidir. Bu aile üyelerinin insan kanserlerindeki anti-apoptotik etkiyi artırdığı gösterilmiştir. HSPA8 de sürekli olarak eksprese olan bu aile üyesi bir moleküler şaperondur. HSPA8 geninin ekspresyonu, sodyum arsenit, organoklorin, nikel, kadmiyum, östrojen ve progesteron gibi faktörler tarafından düzenlenebilmektedir (31,32). HSPA8 geni, kanser hücrelerinin büyümesi için gereklidir ve bu hücrelerde aşırı ifade edilmektedir. Çalışmalarda, HSPA8 tükenmesi ile hücre proliferasyonunda önemli bir azalmanın olduğu açık deliller ile gösterilmiştir. HSPA8, siRNA transfeksiyonu yoluyla hem erken hem de geç apoptozu indüklemekle kalmaz, aynı zamanda S fazı yüzdesini de arttırabilmektedir (33). Bizim çalışmamızda, ZA uygulanmış olan KKH'si HSPA8 ekspresyonunun kontrol grubu HSPA8 ekspresyonuna göre azaldığı gözlemlenmiştir. Bu azalma ile, otofaji ve apoptoz gibi programlanmış hücre ölüm mekanizmalarında da anlamlı oranda azalma olabileceği düşünülmektedir.

İnsanlarda HSP90 birden çok izoforma sahiptir. HSP90 α , hücre stresle indüklenen iyi bilinen bir sitoplazmik izoformdur (34). İnsan T hücresindeki HSP90AA1 ekspresyonu, IL-2, IL-4 IL-13 gibi sitokinler tarafından arttırılabilmektedir (35). Lösemide, HSP90 α upregüledir ve hastalık prognozuyla korele olmaktadır (36). Artan Hsp90 α düzeyleri meme ve pankreas kanserinde kötü prognozun bir göstergesidir (37). Hsp90 α protein ekspresyonundaki değişikliğe rağmen, The Cancer Genome Atlas'a göre HSP90AA1 değişikliği çoğu kanser

çeşidinde görülmemektedir (38). HSP90AA1 geninde homozigot delesyon oluştuğunda tümörlerde malignitenin azaldığı düşünülmektedir. Mide kanseri için karşılaştırmalı gen analizi çalışmalarında cerrahi sonrası HSP90AA1 kaybı olan hastalarda daha iyi sonuçlar gözlenmiştir (39). Tümör biyopsilerinde HSP90 α yokluğunun daha iyi klinik sonuçlar için bir biyobelirteç olduğunu gösterecek çalışmalar mevcuttur (40). Bizim çalışmamızda, ZA ile tedavi edilen KKH'leri ve tedavi edilmemiş KKH'si kontrol grubu HSP90AA1 gen ekspresyonları karşılaştırıldığında tedavi grubunda HSP90AA1 gen ekspresyonunda artış olduğu bulunmuştur.

HSP90 onkogenezi destekleyen birçok protein ile etkileşim halindedir (41). Hücre içi fonksiyonlarının yanı sıra, yara iyileşmesi ve inflamasyon gibi ekstrasvazasyon veya metastaz benzeri malign hücre davranışlarına yardımcı olan süreçlerde hücre dışı olarak da salınmaktadır (42). Son araştırmalar ile uyarılmış fibroblastlardan da salınabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle, mevcut tüm veriler ileri kanser hastalarının kan plazmasında yüksek HSP90 α seviyesini (43) ve ZA tedavi grubundaki HSP90AA1 geninin yüksek ekspresyonunu açıklayabilmektedir.

Analiz edilen genler, sadece otofajik vakuollerden, membran protein hedeflemesinden, protein taşınımından, ubiquitinasyon ve proteaz aktivitesini içeren gen grupları ile ilişkili değil aynı zamanda şaperon aracı otofaji genlerinin oluşumunda rol oynayan genler olarak da sınıflandırılabilirler.

Sonuç

HSP90AA1'in KKH ve TNF ile ilişkisi henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Çalışmamızın sonuçları, bu iki molekülün gelecek günlerde kanser tedavilerinin geliştirilmesinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Ghoncheh M, Pourmamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:43–6.
2. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(8):591–602.
3. Aft R. Protection of bone in premenopausal women with breast cancer: focus on zoledronic acid. *Int J Womens Heal.* 2012;4:569–76.
4. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: A randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):114–22.
5. Coxon FP, Rogers MJ. The role of prenylated small GTP-binding proteins in the regulation of osteoclast function. *Calcif Tissue Int.* 2003;72(1):80–4.
6. Body JJ, Barıl R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. Vol. 16, *Journal of Clinical Oncology.* 1998. p. 3890–9.
7. Dedes PG, Gialeli C, Tsonis AI, et al. Expression of matrix macromolecules and functional properties of breast cancer cells are modulated by the bisphosphonate zoledronic acid. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820(12):1926–39.
8. Mani J, Vallo S, Barth K, et al. Zoledronic acid influences growth, migration and invasive activity of prostate cancer cells in vitro. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;
9. Lin J-F, Lin Y-C, Lin Y-H, et al. Zoledronic Acid Induces Autophagic Cell Death in Human Prostate Cancer Cells. *J Urol.* 2011;185(4):1490–6.

10. Ge XY, Yang LQ, Jiang Y, Yang WW, Fu J, Li SN. Reactive oxygen species and autophagy associated apoptosis and limitation of clonogenic survival induced by zoledronic acid in salivary adenoid cystic carcinoma cell line SACC-83. *PLoS One*. 2014;9(6).
11. Yu Z, Pestell TG, Lisanti MP, Pestell RG. Cancer stem cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(12):2144–51.
12. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res*. 2003;63(18):5821–8.
13. La Porta CA. Mechanism of drug sensitivity and resistance in melanoma. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009;9(3):391–7.
14. Yin G, Alvero a B, Craveiro V, et al. Constitutive proteasomal degradation of TWIST-1 in epithelial-ovarian cancer stem cells impacts differentiation and metastatic potential. *Oncogene*. 2013;32(1):39–49.
15. Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: An innocent convict? Vol. 115, *Journal of Clinical Investigation*. 2005. p. 2679–88.
16. Betin VMS, Lane JD. Caspase cleavage of Atg4D stimulates GABARAP-L1 processing and triggers mitochondrial targeting and apoptosis. *J Cell Sci [Internet]*. 2009;122(14):2554–66. Available from: <http://jcs.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jcs.046250>
17. Guan JL, Simon AK, Prescott M, et al. Autophagy in stem cells. *Autophagy*. 2013;9(6):830–49.
18. Jaggupilli A, Elkord E. Significance of CD44 and CD24 as cancer stem cell markers: An enduring ambiguity. Vol. 2012, *Clinical and Developmental Immunology*. 2012.
19. Ural AU. Cancer Stem Cells: Current Concepts and Therapeutic Implications. In: Turksen K, editor. *Adult and Embryonic Stem Cells*. Totowa, NJ: Humana Press; 2012. p. 227–35.
20. Arslan DÖ, Korkmaz G, Gözüaçık D. Otofaji: Bir Hücresel Stres Yanıtı ve Ölüm Mekanizması. 2011;
21. Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity*. 1995;3(6):673–82.
22. Ashkenazi A, Pai RC, Fong S, et al. Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand. *J Clin Invest*. 1999;104(2):155–62.
23. Kelekar A. Introduction to the review series Autophagy in Higher Eukaryotes—a matter of survival or death. *Autophagy*. 2008;4(5):555–6.
24. Yu L. Regulation of an ATG7-beclin 1 Program of Autophagic Cell Death by Caspase-8. *Science (80-)*. 2004;304(5676):1500–2.
25. Yu L, Wan F, Dutta S, et al. Autophagic programmed cell death by selective catalase degradation. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(13):4952–7.
26. Singh A, Ni J, Aggarwal BB. Death domain receptors and their role in cell demise. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18(7):439–50.
27. Rothe M, Pan MG, Henzel WJ, Ayres TM, Goeddel D V. The TNFR2-TRAF signaling complex contains two novel proteins related to baculoviral inhibitor of apoptosis proteins. *Cell*. 1995;83(7):1243–52.
28. Chu Z-L, McKinsey TA, Liu L, Gentry JJ, Malim MH, Ballard DW. Suppression of tumor necrosis factor-induced cell death by inhibitor of apoptosis c-IAP2 is under NF- κ B control. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94(19):10057–62.
29. Fisher ML, Keillor JW, Xu W, Eckert RL, Kerr C. Transglutaminase Is Required for Epidermal Squamous Cell Carcinoma Stem Cell Survival. *Mol Cancer Res*. 2015;13(7):1083–94.
30. Pastor MD, Nogal A, Molina-Pinelo S, Carnero A, Paz-Ares L. Proteomic biomarkers in lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(9):671–82.
31. Murphy ME. The HSP70 family and cancer. *Carcinogenesis*. 2013;34(6):1181–8.
32. Maehara Y, Oki E, Abe T, et al. Overexpression of the heat shock protein HSP70 family and p53 protein and prognosis for patients with gastric cancer. *Oncology*. 2000;58(2):144–51.
33. Shan N, Zhou W, Zhang S, Zhang Y. Identification of HSPA8 as a candidate biomarker for endometrial carcinoma by using iTRAQ-based proteomic analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:2169.
34. Ammirante M, Rosati A, Gentilella A, et al. The activity of hsp90 alpha promoter is regulated by NF-kappa B transcription factors. *Oncogene*. 2008;27(8):1175–8.
35. Metz K, Ezernieks J, Sebald W, Duschl A. Interleukin-4 upregulates the heat shock protein Hsp90 α and enhances transcription of a reporter gene coupled to a single heat shock element. *FEBS Lett*. 1996;385(1–2):25–8.
36. Yufu Y, Nishimura J, Nawata H. High constitutive expression of heat shock protein 90 alpha in human acute leukemia cells. *Leuk Res*. 1992;16(6–7):597–605.
37. Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC, Luqmani YA. Clinical and biological significance of HSP89 alpha in human breast cancer. *Int J Cancer [Internet]*. 1992;50(3):409–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1735610>
38. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013;6(269):pl1–pl1.
39. Buffart TE, Carvalho B, van Grieken NCT, et al. Losses of chromosome 5q and 14q are associated with favorable clinical outcome of patients with gastric cancer. *Oncologist*. 2012;17(5):653–62.
40. Gallegos Ruiz MI, Floor K, Roepman P, et al. Integration of gene dosage and gene expression in non-small cell lung cancer, identification of HSP90 as potential target. *PLoS One*. 2008;3(3):e0001722.
41. Workman P, Burrows F, Neckers L, Rosen N. Drugging the cancer chaperone HSP90: Combinatorial therapeutic exploitation of oncogene addiction and tumor stress. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007. p. 202–16.
42. Eustace BK, Sakurai T, Stewart JK, et al. Functional proteomic screens reveal an essential extracellular role for hsp90 α in cancer cell invasiveness. *Nat Cell Biol*. 2004;6(6):507–14.
43. Wang X, Song X, Zhuo W, et al. The regulatory mechanism of Hsp90 α secretion and its function in tumor malignancy. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(50):21288–93.

Kemik-patellar tendon-kemik otoplasti veya dördü semitendinöz otoplasti kullanılarak artroskopik ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu uygulanan olguların uzun dönem klinik ve radyolojik sonuçları ile donör saha morbiditelerinin karşılaştırılması

Comparison of long-term clinical, radiological and donor site morbidity results of the arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction by using bone-patellar tendon-bone autograft or four-semitendinosus autograft

Anıl Murat Öztürk

Emin Taşkıran

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Çok sayıda değişkenin arasından ön çapraz bağ kopuğu sonrası kemik-patellar tendon-kemik otoplasti veya dördü semitendinöz otoplasti kullanılarak artroskopik ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu uygulanan iki hasta grubu ile, hastaların uzun dönem takibinde radyolojik, klinik sonuçlarını, donör saha morbiditelerini değerlendirmek ve karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine Ocak 1994 ve Aralık 2002 tarihleri arasında artroskopik ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu ameliyatı olan 81 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar kemik-patellar tendon-kemik (PT) otoplasti veya dördü semitendinöz (ST) otoplasti kullanılanlar olarak iki gruba ayrıldı. Ameliyat öncesi verilere hastane kayıtlarından ulaşıldı. Son kontrolde klinik muayeneleri ile Cybex ve KT-1000 ölçümleri yapıldı. Radyolojik inceleme ile tibial ve femoral tünel yerleri, patellanın yüksekliği ve osteoartrit durumu değerlendirildi.

Bulgular: Post operatif diz önu ağrısı, patella baja, çıplak diz ile sert zeminde yürümede ağrı, PT grubunda ST grubuna oranla yüksek bulundu. Diz önünde duyu kusuru, PT grubunda yüksek bulundu. Radyolojik evre 2, kronik dönemde opere edilenlerde subakut dönemde opere edilenlere göre ve menüsküs dikışı uygulananlarda eksizye edilenlere göre daha yüksek bulundu.

Sonuç: ST veya PT otoplastileri kullanılarak yapılan artroskopik rekonstrüksiyonun klinik ve fonksiyonel açıdan karşılaştırılması sonucunda her iki otoplasti materyali ile yeterli fonksiyonel stabilite sağlamaktadır. Donör saha morbiditesi ile uyumlu olarak diz önu sorunları PT grubunda daha fazla olmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ön çapraz bağ, artroskopi, patellar tendon, semitendinosus tendon.

Abstract

Aim: We aimed to evaluate and compare among multiple variables the radiological, clinical results and donor site morbidity of long-term follow-up of two groups of patients who underwent arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction by using bone-patellar tendon-bone autograft or four semitendinosus autografts after anterior cruciate ligament injury.

Materials and Methods: Eighty-one patients who underwent arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction surgery between January 1994 and December 2002 in the Orthopedics and Traumatology Department of Ege University Faculty of Medicine were retrospectively evaluated. Patients were divided into two groups using bone-patellar tendon-bone (PT) or quadruple semitendinosus (ST) autograft. Preoperative data were obtained from hospital records. At the last visit, clinical examinations and Cybex and KT-1000 measurements were performed. From the X-rays, tibial and femoral tunnel locations, patellar height and osteoarthritis status were evaluated.

Results: Post operative knee pain, patella baja, kneeling pain on hard ground were found higher in PT group than ST group. Loss of sensation in front of knee was found high in PT group. Radiologic grade 2 was found to be higher in patients operated in chronic period and in patients whose meniscus was excised instead of repair.

Conclusion: Clinical and functional comparisons of arthroscopic reconstruction with ST or PT autografts provide adequate functional stability with both autograft materials. Consistent with donor site morbidity, anterior knee problems are more prevalent in the PT group.

Keywords: Anterior cruciate ligament, arthroscopy, patellar tendon, semitendinosus tendon.

Yazışma Adresi: Anıl Murat Öztürk

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: amuratozturk@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 14.08.2018 Kabul Tarihi: 18.08.2018

Giriş

Ön çapraz bağ (ÖÇB) yaralanması diz yaralanmaları arasında en sık meydana gelen yaralanmalardandır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak her yıl iki yüz bin üzerinde ÖÇB yaralanması meydana gelirken yüz bin üzerinde ÖÇB rekonstrüksiyonu ameliyatı yapılmaktadır (2,3). ÖÇB rekonstrüksiyonu ameliyatında kullanılan her birisinin avantaj ve dezavantajları olan birçok greft tipi mevcuttur (4,5). Hastadan alınarak yapılan otogreft ile ÖÇB rekonstrüksiyonu donör saha morbiditesi ve cerrahi travma gibi riskler barındırmaktadır (6-8). Optimal otogreft kaynağı konusunda pek az görüş birliği vardır. Her ne kadar patellar tendon, hamstring tendonları, kuadriceps tendonu ve iliotal bant kullanılsa da iki ucu kemik olan patellar tendon ve hamstring tendonları (HT) günümüzde en çok tercih edilen otogreftlerdir. Greft seçiminde hastanın yaşam biçimi, beklentileri göz önünde bulundurulacağı gibi dizdeki patolojiler, instabilite derecesi, donör taraf morbiditesi, grefte bağlı komplikasyonlar ve cerrahin deneyimi de rol oynayan önemli etkenlerdendir (9-11).

Yaş, cinsiyet, menisküs yırtık patterni, mekanik dizilim, aktivite seviyesi, eşlik eden ligaman yaralanmaları, önceki cerrahi ÖÇB yaralanması sonrası meydana gelen osteoartrit için risk faktörleridir (12). ÖÇB yaralanması sonrası erken yapılan ÖÇB rekonstrüksiyonu ileride meydana gelebilecek menisküs yaralanmasını engelleyerek degeneratif artrit gelişimi riskini azaltmaktadır (13-15).

Bu çalışmada, çok sayıda değişkenin arasından ÖÇB yaralanması sonrası kemik-patellar tendon-kemik (PT) veya dörtlü semitendinöz (ST) otogreft kullanılarak artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulanan iki hasta grubu arasında uzun dönem radyolojik, klinik sonuçları ile donör saha morbiditelerini değerlendirmek ve karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde Ocak 1994 - Aralık 2002 tarihleri arasında başvuru muayene ve tetkikler sonucunda ÖÇB yaralanması tanısıyla PT otogrefti veya ST otogrefti ile artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu ameliyatı uygulanan 258 hastadan son kontrollere gelebilen 81 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar rekonstrüksiyonda kullanılan otogreft tercihine göre PT ve ST olarak iki gruba ayrıldı. Ameliyat öncesi muayene, tetkik ve ameliyat verilerine hastane kayıtlarından ulaşılmıştır. Son kontrollerinde her iki dizin klinik muayeneleri ile KT-1000 ve Cybex ölçümleri yapıldı. Opere edilen tarafa diz eklem hareket açıklığı, atrofi, laksite, diz önünde duyu kaybı, diz çömelmede diz

önündem ağrı ve hassasiyet olup olmadığı değerlendirildi. Son kontrolde *Lysholm, Tegner* ve standart diz bağ değerlendirme (IKDC) formları dolduruldu. Tek bacak ileri sıçrama testi (Hop testi) yapıldı. Opere edilen diz ön-arka, ekstansiyonda yan, 30° fleksiyonda yan, 45° fleksiyonda her iki diz yüklenmede grafleri ile tünel grafleri ve patello femoral tanjansiyel grafleri çekildi. Graflerde opere edilen dizde tibiofemoral osteofit olması, eminensiyada sivrileşme, patella alt polde osteofit olması, *Kellgren-Lawrence* gonartroz evrelemesi, patella baja olması, tibial tünelin blumensaat çizgisine göre konumu, femoral tünelin kondildeki pozisyonu ve femoral tünelin saat kaç hizasında olduğu değerlendirildi. *Cybex* cihazı ile diz kas grubu ölçümleri yapıldı.

Gruplar arası veriler, kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildi. Her iki dizden ameliyat olan hastalar iki taraflı karşılaştırmalı değerlendirmeye dahil edilmedi.

Ocak 1994 tarihinden önce veya Aralık 2002 tarihinden sonra ÖÇB hasarı nedeni ile opere edilenler, post operatif dönemde ikincil yaralanma geçirenler, ÖÇB revizyon cerrahisi geçirenler, artroskopik teknik dışında başka yöntem ile rekonstrükte edilenler, PT veya ST dışında başka greft materyali ile rekonstrükte edilenler ve başka bir cerrah tarafından (E.T. dışında) opere edilenler çalışmaya dahil edilmedi.

Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi ve *Kruskal-Wallis* test varyans analizi, eşleşmiş gruplarda T testi, tekrarlı ölçümlerde *repeated measurement anova* varyans analizi, gruplar arası analizde *student T* testi ve KT-1000 artromer ile yapılan ölçümlerin güvenilirlik ve doğruluğu için *Pearson* momentler çarpımı ile intra ve inter tester korelasyon testi uygulanmıştır.

Bulgular

Hastaların yaş, boy, kilo ölçümleri, opere edilen dizlerindeki yaralanmadan operasyona kadar geçen süre, post operatif izlem süreleri, cerrahi zamanlama, opere edilen taraf, operasyon sonrası artroskopi yapılması, yaralanma nedeni, eşlik eden menisküs lezyonu ve tedavi şekli, kemik iliği ödemi olması, medial ve lateral kollateral ligman hasarı ve dizde kırık lezyonu bulunmasına ilişkin grupların karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Son kontrolde ameliyattan geçen süre, ST grubunda ortalama 88 ay (50-115 ay), PT grubunda ise ortalama 83 ay (50-144 ay) idi.

Fizik muayenede PT ve ST gruplar arasında opere edilen dizde ekstansiyon kaybı, fleksiyon kısıtlılığı, effüzyonda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Opere edilen dizde patello femoral krepitasyon ST grubunda 38 hastanın 10'unda, PT grubunda hastaların yarısından fazlasında (45 hastanın 25'inde) saptandı

($p<0,05$). Altı derece üzeri eksansiyon kaybı hiçbir hastada izlenmedi. Hastalarda ekstansiyon eksiklik derecesi arttıkça subjektif olarak dizlerini daha kötü buldukları kaydedildi ($p<0,05$). Yirmi beş dereceden büyük fleksiyon kısıtlılığı hiçbir hastada görülmedi. Fleksiyon kaybı ile IKDC değerlendirmesi ve *Lysholm* skorlaması arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). *Lachman* ve *pivot-shift* testinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. *Lachman* ve *pivot-shift* derecesi arttıkça *Lysholm* skoru daha düşük tespit edildi ($p<0,05$). Muayenede PT grubunda donor saha ağrısı ST grubuna göre daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diz önu ağrısı PT grubunda ST grubuna oranla daha yüksekti ($p<0,05$). Diz önu ağrısı tarif eden hastalarda, dizlerinde fleksiyon kısıtlılığı daha yüksek oranda bulundu ($p>0,05$). Diz önu ağrısı olan hastalarda *Lysholm* skoru daha düşüktü ($p<0,05$). Dizleri üzerine çömelerek yürümede ağrı oluşması PT grubunda ST grubuna göre daha yüksekti ($p<0,05$). PT grubunda ST grubuna oranla patella altında veya kururis anteriorunda duyu kusuru daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Hiçbir hastada patella kırığı, patellar tendinit, patellar tendon kopuğu, hamstring kas grubunda rüptür saptanmadı.

PT ve ST grubu arasında IKDC değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Radyolojik evreleme kötüleştikçe IKDC değerinin A yerine B olduğu görüldü ($p<0,05$). Menisküs lezyonu tedavi şekli ve kırık dak lezyonunun, hastalarda IKDC final değeri üzerine anlamlı belirleyici etkisi olmadığı izlendi.

Tek bacak ileri ziplama testinde PT ve ST grupları arasında anlamlı fark yok iken KT-1000 laksite derecesi ve diz önu ağrısı olan hastaların tek bacak ileri ziplama testinde daha az başarılı oldukları saptandı ($p<0,05$).

KT-1000 laksite testinde PT ve ST grupları arasında anlamlı fark yoktu, ancak KT-1000 ölçümü ile dizindeki laksite derecesi ile IKDC final skoru ve *Lysholm* skorlaması arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Radyo grafler değerlendirildiğinde PT ve ST grupları arasında tibiofemoral osteofit oluşumu, eminensiyada sivrileşme, *Kellgren-Lawrence* gonartroz evrelemesi, patella baja olması, tibial tünel ve femoral tünelin pozisyonu arasında anlamlı fark bulunmazken, patella alt polde osteofit oluşumu PT grubunda daha yüksek oranda idi ($p<0,05$). Patella baja saptanan hastalarda *Lysholm* skorunun daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Menisküs lezyonu olması *Kellgren-Lawrence* gonartroz evrelemesini daha kötü etkilemektedir ($p<0,05$). Menisküs lezyonu olan hastalarda medial+lateral menisküs lezyonunun birlikte olanlarda izole lateral veya medial menisküs lezyonu olanlara göre *Kellgren-Lawrence* gonartroz evrelemesi daha kötü bulunmuştur ($p<0,05$). Menisküs lezyonu olması *Kellgren-Lawrence* gonartroz evrelemesini daha kötü etkilemektedir ($p<0,05$). Menisküs lezyonu olan hastalarda, medial+lateral menisküs lezyonunun birlikte

olanlarda izole lateral veya medial menisküs lezyonu olanlara göre *Kellgren-Lawrence* gonartroz evrelemesi daha kötü bulunmuştur ($p<0,05$). Menisküs lezyonu tedavisinde dikiş uygulanan hastalarda radyolojik evrenin, eksizyon uygulanan hastalara oranla daha iyi olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tegner aktivite düzeyindeki pre ve post operatif değerlendirmede iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. *Cybox* analiz sonuçlarına göre PT grubunda ekstansör kas grubunun, ST grubunda ise fleksör kas grubunun etkilendiği tespit edildi ($p<0,05$).

Tartışma

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sportif aktivitelere katılımın artması ile ÖÇB yaralanması sıklığı artmıştır. Bu da beraberinde dizin kaybettiği fonksiyonları en kısa zamanda ve tam olarak yeniden nasıl kazanabileceği sorusunu gündeme getirmiştir. Bugün için en ideal tedavi yöntemi, bağın cerrahi olarak rekonstrüksiyonudur (11,12,16). ÖÇB rekonstrüksiyonundaki başarı; hasta seçimi, cerrahi teknik, ameliyat sonrası rehabilitasyon, yandaşlık eden ikincil yaralanmalar ve bunların tedavisi gibi birçok faktöre bağlıdır. Uygun cerrahi teknik uygun greft alımı tünel pozisyonu ile ilgilidir. Greft seçiminde ve tünel yerleşiminde yapılacak hata ÖÇB rekonstrüksiyonundan sonra başarıyı etkileyecektir. Operasyon sonrası hastalarda başarının final ölçümü ise yaralanma öncesi aktivitelere dönmeye (17,18). Literatürde birçok çalışmada PT ve ST otogrefti ile ÖÇB rekonstrüksiyonu arasındaki sonuçlar incelenmiştir (19-23). Bu çalışma ile ÖÇB rekonstrüksiyonu sırasında kullanılan PT ile ST otogreftlerinin klinik, radyolojik sonuçlarının karşılaştırılmış, iki greft materyalinin avantaj ve dezavantajlarını karşılaştırılarak, donör saha morbiditeleri ortaya konmuştur.

Literatürde diz eklemine hareket kaybı ÖÇB ameliyatı sonrası görülen en sık komplikasyondur. Terminal ekstansiyon kaybı ÖÇB rekonstrüksiyonu sonrası hastayı en çok rahatsız eden komplikasyonlardan birisidir. 5 derecelik bir ekstansiyon kaybı bile hastada ciddi yürüme bozukluğu ve artmış patellofemoral basınç ile ağrıya neden olabilmektedir. Uzamış immobilizasyon, kapsulit, siklops lezyonu, greftin anatomik olmayan bir şekilde konumlandırılması, enfeksiyon, refleks sempatik distrofi, uygun olmayan rehabilitasyon ÖÇB rekonstrüksiyonu yapılan dizlerde eklem hareket kaybı meydana getirebilmektedir (17). Operasyon sonrası uygun rehabilitasyon programı başlanırsa eklem hareket kısıtlılığı görülme oranı belirgin oranda azalmaktadır (24,25). Svenson ve ark. (26) yaptıkları prospektif randomize çalışmada, PT ve HT otogrefti kullanılarak ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulanan 61 kadın hastayı 2 yıl boyunca takip etmişler. Her iki grupta da greft tespiti olarak aynı yöntemi kullanmışlar, 2 yıl takip sonunda yaptıkları kontrol muayenelerinde 11 (%39) PT

hastasında ve 7 (%23) HT hastasında ekstansiyon defisit, 13 (%46) PT ve 20 (%65) HT hastasında fleksiyon eksikliği saptamışlardır. Roe ve ark. (27) 180 hastayı (PT 90, ST 90) 7 yıl boyunca takip etmişler, 7 yılın sonunda ST ve PT grupları arasında ekstansiyon kısıtlılığı açısından fark saptamamışlar, PT grubunda birinci yıl ile yedinci yıl sonunda yaptıkları muayenede ekstansiyon defisit oranının arttığını saptamışlardır.

Golblatt ve ark. (28) yaptıkları çalışmada, PT ve HT-ST gruplarının karşılaştırıldığı 1966-2003 yılları arasındaki literatürün meta analizi sonucunda PT grubunda patellofemoral krepitasyonun daha fazla olduğunu saptamışlar ($p<0,05$), bu bulgunun PT otoplasti ile ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulamasının dezavantajlarından olduğunu bildirmişlerdir. Freedman ve ark. (22) yaptıkları PT grubu 1348 hasta (21 çalışma), ST grubu 628 hasta (13 çalışma) meta-analiz sonucunda diz önu ağrısının PT grubunda ST grubuna oranla daha fazla olduğu tespit etmişler, PT grubunda diz önu ağrısının fazla olması greft alınması sırasında ekstansör mekanizmanın zarar görmesine bağlamışlardır. Yunes ve ark. (29) yaptıkları meta analiz sonucunda 424 hasta (PT 234, ST 190) iki yıllık takipleri sonucunda diz önu ağrısının PT grubunda daha fazla olduğunu ve bunun PT grubu hastaları daha fazla rahatsız ettiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da PT grubunda ST grubuna göre patello femoral krepitasyon ve diz önu ağrısı daha yüksek oranda bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların hepsine aynı rehabilitasyon programı uygulanmış ve tamamında postoperatif erken dönemde dizlerinde tam ekstansiyon sağlanmıştır. Opere edilen hastalardan hiçbirisine postoperatif dönemde alçılama ile immobilizasyon uygulanmamıştır. Hiçbir hastada patellar tendinit, patellar tendon kopuğu, patella kırığı gibi ekstansör mekanizma komplikasyonu saptanmamıştır. PT grubunda greft alındıktan sonra donör sahadaki defekt fibrozis ile iyileşmekte ve bunun neticesinde hastalarda infrapatellar bölgede kontraktür ve patellar tendon boyunca kısılma meydana gelebilmektedir. Bunun sonucunda da hastalarda eklem hareket kısıtlılığı oluşmaktadır. Eklem hareket genişliğinde kayıp olması hastalarda yürüme bozukluğuna neden olmakta ve artmış patellofemoral basınç nedeni ile kondromalazi patella ve ağırya neden olmaktadır. Bundan ötürü PT grubunda ST grubuna oranla daha fazla diz önu ağrısı ve patellofemoral krepitasyon olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde birçok çalışmada dizleri üzerinde yürüme ile rahatsızlık duyulması safen sinirinin infrapatellar dalının greft alımı esnasında zedelenmesinden dolayı PT grubunda ST grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (19,30-33). Bazı çalışmalarda ise bu ağrı oluşumunu greft alınan sahada kalan defekte ve donör saha morbiditesine bağlanmıştır (19,33). Çalışmamızda da PT grubunda ST grubuna oranla hem diz önu ağrısı hem de çömelerek çıplak dizleri üzerinde yürüme

ile daha fazla ağrı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bu cerrahi sırasında greft alımı anında safen sinirinin infrapatellar dalının zedelenmesi neticesinde hastalarda meydana gelen diz önu duyu kusurunun etkili olduğunu düşünmekteyiz. PT grubunda greft alımı sırasında ekstansör mekanizmaya verilen zarar, patella ve tuberositas tibiada meydana gelen defektten dolayı donör sahadaki duyarlılığın artmasının da buna etken olduğunu düşünmekteyiz.

ÖÇB cerrahisi sonrası opere edilen dizler ile karşı sağlam dizler ile karşılaştırmalı KT-1000 laksite ölçümü ile ilgili birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda bazıları ST ve PT grupları arasında fark olmadığını belirlerken (31,33,35,36) bazı çalışmalarda ise ST grubunda laksite PT grubuna oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (17,28,37). Literatürde bu fark greftin özelliğine, tespit yöntemine, erken dönemde rehabilitasyon programına, opere edilen kişinin kadın veya erkek olmasına bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir (9). Çalışmamızda KT-1000 ile yapılan ölçümlerde ST grubunda ortalama laksite PT grubundan istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulunmuştur. ST grubunda hastalara dörtlü semitendinöz greft otoplasti olarak uygulanmıştır. Femoral tarafta ve tibial tarafta greft tespiti tünelden uzak olarak yapılmıştır. PT grubunda ise greftin tespiti tünel içerisinde interferans vidaları ile yapılmıştır. Bilindiği üzere dörtlü ST grefti sertlik ve dayanıklılık bakımından PT'dan daha üstündür. PT grubunda greft kemik bloklar aracılığı ile kemik-kemik arasında olmaktadır. ST grubunda ise greftin tünelde tutunması Sharpey lifleri ile kemik-ligament arasında olmaktadır. Bu süre olarak yaklaşık 12 haftayı almaktadır. Bu süre zarfında greft tünel içerisinde salınım hareketi göstererek tünelde gevşeme ve sonucunda laksite yapışmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca ST grefti alınırken dizin fleksör kas grubuna zarar verilmektedir. Diz flexiyonda anteriora translasyonunu engellemede ikincil etkisi olan bu kas grubunun zayıflatılmış olması da ST grubunda PT grubuna oranla laksite miktarının fazla olmasını açıklayabilir. Bizim çalışmamızda tünel pozisyonu ile laksite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla laks bulunmasını kadınların eklemelerinin özellikle ikincil stabilize edici yapılarının erkeklere oranla daha gevşek olmasından olduğunu düşünmekteyiz.

PT ve ST-HT grubunun karşılaştırıldığı birçok çalışmada iki cerrahi tekniğin IKDC değeri üzerine etkilerinde üstünlükleri saptanmamıştır (19,20,27,36). Yapılan bazı çalışmalarda hastalarda özellikle kronik dönemde opere edilmiş olmaları ve menisektomi uygulanmış olmalarının IKDC değerini kötü yönde etkilediğini belirtmişlerdir (34,38). Svenson ve ark. (26) yaptıkları prospektif ve randomize çalışmada, ST ve PT otoplasti uygulanan kadın hastalarda iki yıllık takip sonunda PT grubunda %54, ST grubunda %52 oranında opere edilen

dizlerde IKDC değerini normal veya yaklaşık normal olarak bulmuş, bunun nedenini yaralanma zamanı ile operasyon zamanı arasında hastalarda çok uzun süre olmasına bağlamışlar, bu süre içinde hastaların ikincil yaralanmalara maruz kalmış olabileceklerinden olduğunu düşünmüşlerdir. Bu değer literatürdeki birçok çalışmadan ve bizim çalışmamızdan azdır. Çalışmamızda da uygulanan cerrahi tekniğin hastaların final IKDC değeri üzerine etkilerinde birbirlerine üstünlüklerin olmadığı saptanmıştır. IKDC değerini cerrahi zamanlamamanın ve yaralanma nedeninin etkilediği belirlenmiştir. Özellikle 6 aydan sonra opere edilen hastalarda IKDC değeri daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Lezyon oluşumundan operasyon anına kadar geçen zaman arttıkça hastaların dizleri ÖÇB yoksunu oldukları için tekrarlayan rotasyonel travmaya maruz kalmaktadır. Bunun sonucunda da hastalarda dizlerinde ikincil yaralanmalar meydana gelmekte ve diz eklemlerinde kırkırdak harabiyeti meydana gelmektedir. Bu da uzun dönemde daha kötü sonuç oluşturmaktadır. Çalışmamızda trafik kazası sonrası ÖÇB hasarlanması olan hastalarda olay anında daha yüksek travmaya maruz kaldıklarından hastalarda diz içinde yaralanmanın şiddeti artmakta ve bunun sonucunda IKDC değeri daha kötü saptanmaktadır ($p<0,05$). Literatürden farklı olarak çalışmamızda menisküs lezyonu ve tedavisinin hastalarda IKDC değerine etkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda tek bacak ileri zıplama testinde iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak KT-1000 laktise derecesi artan ve diz önu ağrısı olan hastalarda tek bacak ileri zıplama testi daha kötü olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Hastalarda diz önu ağrısı olmasının ve opere edilen dizlerinde >3 mm laktise olmasının hastaların dizleri ile hareket sırasında güvenlerinin azalmasına ve tam konsantrasyon olamamalarına neden olmakta bundan ötürü tek bacak ileri zıplama testinde başarı az olmaktadır. Literatüre bakınca PT ve ST-HT grupları arasında tek bacak ileri zıplama testi açısından bizim çalışmamızda olduğu gibi iki grup arasında birbirlerine üstünlük saptanmamıştır (17,20,22,24,27,28,31 33,35,38).

Çalışmamızda radyolojik tetkikler değerlendirildiğinde PT ve ST grupları arasında tibio femoral osteofit oluşumu, eminensiyada sivrileşme, *Kellgren-Lawrence* gonartroz evrelemesi, patella baja olması, tibial tünel ve femoral tünelin pozisyonu arasında anlamlı fark bulunmazken, patella alt polde osteofit oluşumu PT grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur ($p<0,05$). Patella baja saptanan hastalarda Lysholm skoru daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Menisküs lezyonu olan hastalarda *Kellgren-Lawrence* gonartroz evrelemesi daha kötü saptanırken, medial+lateral menisküs lezyonu olan hastalarda bu evreleme daha kötü olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Menisküs lezyonu tedavisinde dikiş uygulanan hastalarda radyolojik evrenin eksizyon uygulanan hastalara oranla daha iyi olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Teknik açıdan yanlış tünel açımı ile hastalarda eklem hareket kısıtlılığı KT-1000 laktise farkı ve *Lysholm* skorlaması arasında ilişki tespit edilememiştir. Literatürde PT otogrefti ile ÖÇB rekonstrüksiyonu sonrası oluşan donör saha defektinin kemik greftler ile doldurulmasının defekt sahasının daha hızlı iyileştiği ve uzun dönemde hastalarda diz önu ağrısı ve donör saha ağrısını azaltmada etkileri olduğu belirtilmiştir. Biz de bu amaç ile PT grubu hastalarda donör sahadaki defektli greft hazırlanım sırasında artan kemik greftler ve tibial tünel açımı sırasında çıkan kemik greftler ile kapatılmaktadır. PT grubunda oluşan patellar alt kutubundaki osteofitik değişikliğin post operatif rehabilitasyon döneminde patelladaki defekte konulan bu greftlerin patella alt kutubuna doğru yer değiştirmesi neticesinde olduğunu düşünmekteyiz. PT grubunda patella bajanın 3 hastada saptanması greft alımı sırasında ekstansör mekanizmaya verilen zarar neticesinde patellar tendon boyunun kısılması ve ağrı nedeni ile santral disinhibasyon neticesinde hastalarda kuadriceps kas gücünün erken tam kazanılamamasından dolayı olduğu düşünülmüştür. Literatürde dizlerde ÖÇB yaralanması ile birlikte başka diz bağ yaralanması olmasının, aynı dizde menisektomi uygulanmış olmasının ve operasyon yaşının operasyon anında >30 olmasının ileride gelişebilecek artroz için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (39,40). Bazı çalışmalarda PT otogrefti ile ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulananlarda ve opere edilen dizlerde >3 mm laktise olanlarda osteoartrit sıklığı daha yüksek bulunurken, bazı çalışmalarda PT grubunda osteoartrit sıklığı daha az olarak tespit edilmiştir (27,34). PT ile ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulamasının patellar tendon boyunda kısılmaya neden olabileceği ve patella baja ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir (41-43).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak izometrik kuadriceps ve hamstring zirve tork değerlerinin grup içi sağlam ile opere edilen bacaklardaki karşılaştırma sonucunda donör saha morbiditesi ile uyumlu olarak PT grubunda ekstansör kas grubu, ST grubunda ise fleksör kas grubunun sağlam bacak değerini yakalayamamış ve daha düşük olarak bulunmuştur (20,24,32,33,36,38,44).

Sonuç

ÖÇB hasarlanması sonrası artroskopik olarak rekonstrüksiyon ileride meydana gelebilecek ikincil yaralanmalar ve artrozu engellemede günümüzde kabul görmüş tedavi şeklidir. PT otogrefti ile rekonstrüksiyon post operatif diz ağrısı, patella baja, patellofemoral krepitasyon, safen sinirinin infrapatellar dalının zelenmesine bağlı duyu kusuru gibi komplikasyonlar meydana gelebilmekte ve cerrahinin başarısını etkileyebilmektedir. Eşlik eden menisküs lezyonu ve tedavi biçimi uzun dönem sonucunu etkilemektedir. ST ve PT otogreftin kullanılmasının uzun dönemde radyolojik evreleme, eklem laktise ve IKDC final değeri üzerine

birbirlerine üstünlük bulunmamaktadır. PT grubunda ekstansör kas grubunun, ST grubunda ise fleksör kas grubunun etkilenmesi alınan greft materyalinin donör sahada yarattığı defektin uzun dönemde kas gücünün

yeniden kazanılmasını olumsuz etkilediği ve post operatif uygulanacak rehabilitasyon programında bu konuya dikkat edilmesi gerekliliğini göstermiştir.

Kaynaklar

1. Myrer JW, Schulthies SS, Fellingham GW. Relative and absolute reliability of the KT-2000 arthrometer for uninjured knees. Testing at 67, 89, 134, and 178 N and manual maximum forces. *Am J Sports Med* 1996;24(1):104-8.
2. Mather RC 3rd, Koenig L, Kocher MS, et al. Societal and economic impact of anterior cruciate ligament tears. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(19):1751-9.
3. Griffin LY, Agel J, Albohm MJ, et al. Noncontact anterior cruciate ligament injuries: risk factors and prevention strategies. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8(3):141-50.
4. Saltzman BM, Cvetanovich GL, Nwachukwu BU, Mall NA, Bush-Joseph CA, Bach BR Jr. Economic analyses in anterior cruciate ligament reconstruction: A qualitative and systematic review. *Am J Sports Med* 2016;44(5):1329-35.
5. Ma Y, Murawski CD, Rahnama-Azar AA, Maldjian C, Lynch AD, Fu FH. Graft maturity of the reconstructed anterior cruciate ligament 6 months postoperatively: A magnetic resonance imaging evaluation of quadriceps tendon with bone block and hamstring tendon autografts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23(3):661-8.
6. Seon JK, Song EK, Park SJ. Osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction using a patellar tendon autograft. *Int Orthop* 2006;30(2):94-8.
7. Breiffuss H, Fröhlich R, Povacz P, Resch H, Wicker A. The tendon defect after anterior cruciate ligament reconstruction using the midthird patellar tendon--a problem for the patellofemoral joint? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1996;3(4):194-8.
8. Stringham DR, Pelmas CJ, Burks RT, Newman AP, Marcus RL. Comparison of anterior cruciate ligament reconstructions using patellar tendon autograft or allograft. *Arthroscopy* 1996;12(4):414-21.
9. Bartlett RJ, Clatworthy MG, Nguyen TN. Graft selection in reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(5):625-34.
10. Fox JA, Nedeff DD, Bach BR Jr, Spindler KP. Anterior cruciate ligament reconstruction with patellar autograft tendon. *Clin Orthop Relat Res* 2002;402(1):53-63.
11. Graham SM, Parker RD. Anterior cruciate ligament reconstruction using hamstring tendon grafts. *Clin Orthop Relat Res* 2002;402(1):64-75.
12. Salata MJ, Gibbs AE, Sekiya JK. A systematic review of clinical outcomes in patients undergoing meniscectomy. *Am J Sports Med* 2010;38(9):1907-16.
13. Church S, Keating JF. Reconstruction of the anterior cruciate ligament: timing of surgery and the incidence of meniscal tears and degenerative change. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(12):1639-42.
14. Goradia VK, Grana WA. A comparison of outcomes at 2 to 6 years after acute and chronic anterior cruciate ligament reconstructions using hamstring tendon grafts. *Arthroscopy* 2001;17(4):383-92.
15. Kennedy J, Jackson MP, O'Kelly P, Moran R. Timing of reconstruction of the anterior cruciate ligament in athletes and the incidence of secondary pathology within the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(3):362-6.
16. Woo SL, Wu C, Dede O, Vercillo F, Noorani S. Biomechanics and anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Surg Res* 2006;25(1):1-2.
17. George MS, Dunn WR, Spindler KP. Current concepts review: Revision anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2006;34(12):2026-37.
18. Goradia VK, Grana WA, Pearson SE. Factors associated with decreased muscle strength after anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring tendon grafts. *Arthroscopy* 2006;22(1):80.
19. Ejerhed L, Kartus J, Sernert N, Köhler K, Karlsson J. Patellar tendon or semitendinosus tendon autografts for anterior cruciate ligament reconstruction? A prospective randomized study with a two-year follow-up. *Am J Sports Med* 2003;31(1):19-25.
20. Jansson KA, Linko E, Sandelin J, Harilainen A. A prospective randomized study of patellar versus hamstring tendon autografts for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2003;31(1):12-8.
21. Webster KE, Feller JA, Hartnett N, Leigh WB, Richmond AK. Comparison of patellar tendon and hamstring tendon anterior cruciate ligament reconstruction: A 15-year follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2016;44(1):83-90.
22. Freedman KB, D'Amato MJ, Nedeff DD, Kaz A, Bach BR Jr. Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: A metaanalysis comparing patellar tendon and hamstring tendon autografts. *Am J Sports Med* 2003;31(1):2-11.
23. Goldblatt JP, Fitzsimmons SE, Balk E, Richmond JC. Reconstruction of the anterior cruciate ligament: meta-analysis of patellar tendon versus hamstring tendon autograft. *Arthroscopy* 2005;21(7):791-803.
24. Beynonn BD, Johnson RJ, Fleming BC. The science of anterior cruciate ligament rehabilitation. *Clin Orthop Relat Res* 2002;402:9-20.
25. Shelbourne KD, Nitz P. Accelerated rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Sports Phys Ther* 1992;15(6):256-64.
26. Svensson M, Sernert N, Ejerhed L, Karlsson J, Kartus JT. A prospective comparison of bone-patellar tendon-bone and hamstring grafts for anterior cruciate ligament reconstruction in female patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006;14(3):278-86.

27. Roe J, Pinczewski LA, Russell VJ, Salmon LJ, Kawamata T, Chew M. A 7-year follow-up of patellar tendon and hamstring tendon grafts for arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: Differences and similarities. *Am J Sports Med* 2005;33(9):1337-45.
28. Goldblatt JP, Fitzsimmons SE, Balk E, Richmond JC. Reconstruction of the anterior cruciate ligament: Meta-analysis of patellar tendon versus hamstring tendon autograft. *Arthroscopy* 2005;21(7):791-803.
29. Yunes M, Richmond JC, Engels EA, Pinczewski LA. Patellar versus hamstring tendons in anterior cruciate ligament reconstruction: A meta-analysis. *Arthroscopy* 2001;17(3):248-257.
30. Feller JA, Webster KE. A randomized comparison of patellar tendon and hamstring tendon anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2003;31(4):564-73.
31. Shaieb MD, Kan DM, Chang SK, Marumoto JM, Richardson AB. A prospective randomized comparison of patellar tendon versus semitendinosus and gracilis tendon autografts for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2002;30(2):214-20.
32. Aglietti P, Giron F, Buzzi R, Biddau F, Sasso F. Anterior cruciate ligament reconstruction: bone-patellar tendon-bone compared with double semitendinosus and gracilis tendon grafts. A prospective, randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(10):2143-55.
33. Matsumoto A, Yoshiya S, Muratsu H, et al. A comparison of bone-patellar tendon-bone and bone-hamstring tendon-bone autografts for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2006;34(2):213-9.
34. Pinczewski LA, Lyman J, Salmon LJ, Russell VJ, Roe J, Linklater J. A 10-year comparison of anterior cruciate ligament reconstructions with hamstring tendon and patellar tendon autograft: a controlled, prospective trial. *Am J Sports Med* 2007;35(4):564-74.
35. Laxdal G, Sernert N, Ejerhed L, Karlsson J, Kartus JT. A prospective comparison of bone-patellar tendon-bone and hamstring tendon grafts for anterior cruciate ligament reconstruction in male patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15(2):115-25.
36. Tow BP, Chang PC, Mitra AK, Tay BK, Wong MC. Comparing 2-year outcomes of anterior cruciate ligament reconstruction using either patella-tendon or semitendinosus-tendon autografts: a non-randomised prospective study. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2005;13(2):139-46.
37. Beynon BD, Johnson RJ, Fleming BC, Kannan P, Kaplan M, Samani J, Renström P. Anterior cruciate ligament replacement: comparison of bone-patellar tendon-bone grafts with two-strand hamstring grafts. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(9):1503-13.
38. Bizzini M, Gorelick M, Munzinger U, Drobny T. Joint laxity and isokinetic thigh muscle strength characteristics after anterior cruciate ligament reconstruction: bone patellar tendon bone versus quadrupled hamstring autografts. *Clin J Sport Med* 2006;16(1):4-9.
39. Gillquist J, Messner K. Anterior cruciate ligament reconstruction and the long-term incidence of gonarthrosis. *Sports Med* 1999;27(3):143-56.
40. Wang CJ, Huang TW, Jih S. Radiographic assessment of the knee after patellar tendon reconstruction for chronic anterior cruciate ligament deficiency. *Chang Gung Med J* 2004;27(2):85-90.
41. Hantes ME, Zachos VC, Bargiotas KA, Basdekis GK, Karantanas AH, Malizos KN. Patellar tendon length after anterior cruciate ligament reconstruction: A comparative magnetic resonance imaging study between patellar and hamstring tendon autografts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15(6):712-9.
42. Tria AJ Jr, Alicea JA, Cody RP. Patella baja in anterior cruciate ligament reconstruction of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(299):229-34.
43. Lin CF, Wu JJ, Chen TS, Huang TF. Comparison of the Insall-Salvati ratio of the patella in patients with and without an ACL tear. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005;13(1):8-11.
44. Pigozzi F, Di Salvo V, Parisi A, et al. Isokinetic evaluation of anterior cruciate ligament reconstruction: Quadriceps tendon versus patellar tendon. *J Sports Med Phys Fitness* 2004;44(3):288-93.

Clinical and demographic characteristics of patients with lower limb amputation

Alt ekstremitte amputasyonu olan hastaların klinik ve demografik karakteristikleri

Meryem Doğan Aslan¹
Fevziye Ünsal Malas¹

Canan Çulha¹
Şenay Güntepe¹

İnci Yanıkoğlu²
Neşe Özgirgin¹

¹Ankara Physical Therapy and Rehabilitation Training and Research Hospital, Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation, Ankara, Turkey

²General Directorate of Social Security Institution, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: Lower limb loss affects an individual's ability to stand, transfer, and ambulate. The aim of this study is to assess clinical and demographic characteristics of patients with lower limb amputation.

Materials and Methods: Our study is a retrospective cohort study. 836 patients with lower limb amputation applied to our hospital between January 2012 and May 2013 were included in this study. Demographic and clinical characteristics of patients were reviewed and saved from patient's folder. Descriptive variables were shown as mean±standard deviation (min–max). And categorical variables were shown as the number of cases (n%). SPSS software Version 15.0 was used in the evaluation of the data.

Results: The mean age of total 836 lower limb amputees was 36.12±11.69 years (9-78). The percentage of unilateral amputation was 770 (92.3%) and bilateral lower limb amputation was 59(7.1%). According to the level of amputation, 456 (54.5%) of the patients had unilateral above-knee, 236 (28.3%) had unilateral below-knee amputation. For etiology, we found that 373 (44.6%) of them were traffic accidents, 103(12.5%) occupational accidents. The majority of patients 456 (54.5%) were ambulated microprocessor-controlled above-knee prosthesis and then below-knee prosthesis with active vacuum system 224 (26.7%).

Conclusion: Although trauma is recognized to be the most common cause of amputation among applying amputees, we think that those amputees do not reflect the general profile in our country but that it is instructive with regard to the features of amputees. This data is important for the community rehabilitation of amputees and the development of new prosthetics.

Keywords: Lower limb amputation, demographic characteristics, prostheses.

Öz

Amaç: Alt ekstremitenin kaybı bireylerin ayakta durma, transfer yeteneklerini ve ambulasyonunu etkiler. Bu çalışmanın amacı, alt ekstremitte amputasyonu olan ve hastanemize başvuran hastaların klinik ve demografik karakteristiklerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Çalışmaya Ocak 2012-Mayıs 2013 arasında hastanemize başvuran ve alt ekstremitte amputasyonu olan hastalar dahil edildi. Hastaların dosyaları gözden geçirildi, demografik ve klinik karakteristikleri kaydedildi. Tanımlayıcı değişkenler ortalama ve standart sapma (min-max), kategorik değişkenler n (%) olarak verildi. Veriler SPSS 15.0 kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Toplam 836 alt ekstremitte amputasyonu olan hastaya ait ortalama yaş 36,12±11,69 (9-78) idi. Hastaların 770'i (%92,3) ünilateral, 59'u (%7,1) bilateral ampute idi. Amputasyon seviyesine göre hastaların 456'sı (%54,5) ünilateral diz üstü, 236'sı (%28,3) ünilateral diz altı amputasyonu idi. Etiyoloji; 373 (%44,6) hastada trafik kazası, 103 (%12,5) hastada iş kazası idi. Hastaların çoğunluğu 456 (%54,5) mikroişlemci kontrollü dizüstü protezi ile, takiben 224'ü (%26,7) aktif vakum sistemli dizaltı protezi ile ambule idi.

Sonuç: Çalışmamızda amputasyonla başvuran hastalar arasında en yaygın sebebi travma olarak saptamamız rağmen, bu amputelerin ülkemizdeki genel profilini yansıtmadığını düşünüyoruz. Ancak çalışmamız ampute hastaların demografik ve klinik özelliklerini belirlemek açısından yol gösterici olmuştur. Bu veriler ampute hastaların toplumsal rehabilitasyonu ve yeni protezlerin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alt ekstremitte amputasyonu, demografik karakteristikler, protez.

Corresponding Author: Meryem Doğan Aslan

Ankara Physical Therapy and Rehabilitation Training and Research Hospital,
Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation, Ankara, Turkey

E-mail: meryemdoganaslan@yahoo.com

Received: 17.01.2018 Accepted: 29.03.2018

Introduction

Although advances in industry, technology and medicine, amputation is still an important source of disability. Lower limb loss affects an individual's ability to stand, transfer, and ambulate. Rehabilitation programs and prosthesis options after amputation provide regaining functionality back and emotional recovery. Advances in technology, materials and prosthetic components have had a considerable positive impact on the quality of life of individuals with lower limb amputation. Recent advances in prosthesis technology area in the last decade have occurred mostly in prosthesis socket production and improved prosthesis components that replace the functional loss (1-4).

Micro-processor controlled prostheses are high technologic prostheses. When these types of prostheses are examined; according to various amputation level, swing phase and/or stance phase may be micro-processor controlled jointed/mechanically controlled jointed/hydraulic controlled jointed/pneumatic controlled jointed. At the same time, many prostheses combined with systems such as active vacuum system / passive vacuum system / low distal vacuum system / silicon liners with lock system / silicon liners without lock system have been developed (5). And high technological prostheses continue to develop rapidly.

The aim of this study is to determine clinical and demographic characteristics of lower limb amputees who applied one of the largest national rehabilitation center.

Materials and Methods

Lower limb amputees applied to our hospital between January 2012 and May 2013 were included in this study. Data were collected from patient's folder.

We recorded patients' demographic characteristics (mean age, gender, time since amputation) and clinical features (amputation etiology, amputation level), types of prostheses, functional activity levels (K Level or Medicare Functional Classification Level) (6,7). In this classification;

K0: This patient does not have the ability or potential to ambulate or transfer safely with or without assistance, and a prosthesis does not enhance his/her quality of life or mobility.

K1: The patient has the ability or potential to use a prosthesis for transfers or ambulation on level surfaces at fixed cadence. Typical of the limited and unlimited household ambulator.

K2: The patient has the ability or potential for ambulation with the ability to traverse low-level environmental barriers such as curbs, stairs, or uneven surfaces. Typical of the limited community ambulator

K3: The patient has the ability or potential for ambulation with variable cadence. Typical of the community ambulator who has the ability to traverse most environmental barriers and may have vocational, therapeutic, or exercise activity that demands prosthetic utilization beyond simple locomotion.

K4: The patient has the ability or potential for prosthetic ambulation that exceeds basic ambulation skills, exhibiting high impact, stress, or energy levels. Typical of the prosthetic demands of the child, active adult, or athlete (2,6,7).

Furthermore, the patients are separated into four groups according to their ages as younger than 18 years old, between 19-44 years old, between 45-64 years old, and older than 65 years old. Amputation levels and amputation causes were also assessed in those groups. SPSS software Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used in the evaluation of the data. When analyzing the data, frequencies (number, percentage) have been obtained for the categorical variables and, descriptive statistics (mean± standard deviation, min-max) have been obtained for the numeric variables.

Results

A total of 836 lower limb amputees were included the study. Demographic findings, amputation sides, amputation levels are shown in Table-1.

Table-1. Clinical and Demographic Characteristics of the Lower Limb Amputees.

Mean age (min 9-max 78)	36.12±11.69
Time since amputation (days)	180.15±127.73
Gender	n%
Female	107 (12.8%)
Male	729 (87.2%)
Unilateral LL amputation	92.3%
Bilateral LL amputation	7.1%
Amputation side	
Right	372 (44.5%)
Left	388 (47.6%)
Bilateral	59 (7.1%)
Amputation level	
Unilateral above-knee	54.7%
Unilateral below-knee	28.3%
Unilateral knee disarticulation	10.1%
Unilateral hip disarticulation	2.8%
Bilateral below-knee	1.2%
Above-knee / knee disarticulation and contralateral below-knee	1.2%
Bilateral knee disarticulation	1%

Distribution of lower limb amputees according to etiologic factors is shown in Table-2.

Table-2. Distribution of Lower Limb Amputees According to Etiologic Factors.

Amputation Etiology	n %
Traffic accidents	44.6
Occupational accidents	12.5
Malignancy	9.3
Congenital defects	8.7
Gunshot wounds	6.2
Electrical contact injury	3.4
Peripheral vascular disease	3.2
Explosion of mines	3.1
Infection	2.0
Earthquake	1.7
Diabetes mellitus	1.0

Figure-1 demonstrates distribution of the amputation levels with regard to ages.

Distribution of the amputation causes according to age groups are shown in Figure-2.

According the age groups, there were 50 (6%) patients under 18 years old, 576 (68.9%) patients in 19-44 years old, 193 (23.1%) patients in 45-64 years old and 7 (0.8%) patients over 65 years old. The etiologic factors of amputation according to age groups were as follows: congenital defects were the major cause for patients under 18 years old 19 (39.6%) and traffic accidents were the second most common cause 13 (27.1%). For patients between 19-44 years old, traffic accidents were the most common cause for amputation 253 (45.3%) and the second cause was occupational accidents 68 (12.1%). For patients between 45-64 years old, traffic accidents were the major cause of amputation 90(48.1%), and occupational accidents 33 (17.6%). For patients older than 65 years old, traffic accidents 3 (42.9%), DM 2 (28.6%) and infection 2 (28.6%) were the major causes of amputation respectively (Figure-2).

When the amputees are evaluated according to the functional activity K level classification; 132 (15.8%) of total amputees had K3 activity levels. They were able to actively ambulate in the community and most of them had a job. 704 (84.2%) of total amputees had K4 activity levels. They were able to actively community ambulation and most of them had in a job and/or participated in some sporting activities.

When patients' previous prosthesis are evaluated; a) Mechanic modular prosthesis were the most common type of prosthesis 251 (72.1%), b) The second most common type was the modular prosthesis with silicone liner pin system 51 (14.7%) c) Mechanic prosthesis. When patients' current prosthesis are evaluated; a) The majority of the prosthesis were MPC above-knee prosthesis 456 (54.5%), b) 224 (26.7%) were below-knee prosthesis with active vacuum system, c) 60 (7.2%) were MPC knee disarticulation prosthesis, d) following those, hip disarticulation prosthesis with MPC knee joint 21 (2.5%), d) 71 (8.6%) were below-knee and/or knee

disarticulation prosthesis with hydraulic controlled jointed/ pneumatic controlled jointed and/or passive vacuum system/ silicon liners with lock system, e) 4 (0.5%) were Syme prostheses given to patients with foot/ankle disarticulation.

The major reason for a request of replacement of lower limb amputees was wearing out and expiration of the using period of prosthesis (62.9%). Then, 36.9% of the requests for replacement were becoming worn out before expiration period and insufficiency of the prosthesis in activities of the daily life.

Regarding to the evaluation performed with respect to Turkey's regions, it is determined that 420 (50.3%) of the amputee applied from the Inner Anatolian region in which our hospital resides, 138 (16.5%) applied from the Aegean region, 99 (11.9%) from the Mediterranean region, and 78 (9.3%) from the Marmara region, 46 (5.5%) from the Blacksea region, 33 (3.9%) from the Eastern Anatolian region and 22 (2.6%) from the Southeast Anatolian region.

Discussion

Although trauma is recognized to be the most common cause of amputation among applying amputees, we think that those amputees do not reflect the general profile in our country. It is known that the most common cause of lower extremity amputation is peripheral vascular diseases and/or diabetes mellitus (DM) (3).

Vaz et al. determined the mean age of the patients as 67.6 ± 12.7 years (8). AlSofyani et al. (9) found the mean age as 63.3 ± 17.4 years. In the study of Kauzlaric et al. (10) they determined that mean age was 62 years. Mean ages of these studies seem consistent. Mean age of our patients was 36.12 ± 11.69 years, and it can be explained by the fact that our patients are younger, the demand of younger patients for new technology prosthesis, and the fact that the Social Security Institution pays the new technology prosthesis depending on many conditions such as age, no complications, active employee and student.

In a socio-demographic study with 1538 amputees by Pezzin et al., 935 amputees between ages 18-86 years old were searched for prosthesis satisfaction (11). The mean age was 50 years in that study whereas in our study the mean age was 36. Note that our youngest patient's age was 9. Another reason for the discrepancy may be the maximum life span differences between the two countries.

Aydemir et al. (12) has assessed 147 amputees at Armed Force Rehabilitation Center in Turkey. They determined the mean age of the patients as 32.0 ± 6.4 years. Yaşar et al. (13) determined that the mean age was 23.48 ± 6.04 years. They had assessed 382 soldier and 17 civilian amputees. These studies are similar to ours as the age group is young. However, we think that

this is due to the fact that these two studies were carried out at Armed Forces Rehabilitation Center.

Vaz et al. (8) has assessed 39 amputees in Portugal in which there were, 7 (17.9%) female and 32 (82.1%) male patients. AlSofyani et al. (9) has assessed 121 patients in Saudi Arabia. There were 37 (30.6%) female and 86 (69.4%) male patients in this study. Raichle et al. (14) has evaluated 752 amputees and there were 210 (27.9%) female and 542 (72.1%) male patients. We determined 107 (12.8%) female and 729 (87.2%) male patients in our study. Our percentages are closer to the percentages of Vaz et al (8). We think that the rate of amputation in males is higher because of both traffic and work accidents are more frequent in males. In our opinion, due to the low level of economic independence and education in female, the rate of work accidents and traffic accidents is low and therefore amputation rate is low. However, we should keep in mind that these ratios may not reflect the general average of society.

Aydemir et al. (12) determined that 2 (1.4%) female and 145 (98.6%) male patients in their study. There were 1 (0.3%) female and 398 (99.75%) male patients in the study of Yaşar et al (13). We think that the number of female is very small due to the fact that these two studies were carried out in military hospitals.

Vaz et al. (8) examined the amputation etiology and determined that there were 92.3% vascular disease, 5.1% bone tumor, 2.6% infection. When AlSofyani et al. (9) evaluated the patients' etiology, they found that 63.6% DM, 16.5% peripheral vascular disease, 7.4% trauma, 7.4% lower extremity cancer, 1.7% chronic osteomyelitis, 1.7% skin breakdown, 0.8% systemic sepsis, 0.8% local important infection (9). Kauzlaric et al. (10) detected that there were 48.9% DM, 27.1% peripheral vascular disease, 11.3% trauma, 7.3% DM + peripheral vascular disease, 3.2% osteomyelitis, 2.3% tumor in etiology, respectively. Raichle et al. (14) determined that 4.3% tumor, 16.1% DM, 22.3% vascular disease (non-DM), 53.5% injury, 3.1% congenital, 20.9% gangrene (14). We found that the etiology 44.6% traffic accidents, 12.2% occupational accidents, 9.1% malignancy, 8.5% congenital defects, 6.1% gunshot wounds, 3.3% electrical contact injury, 3.1% peripheral vascular disease, 3.0% explosion of mines, 1.9% Infection, 1.7% earthquake, 1.0% DM, 1.7% falling, gas explosion 0.7%. In our study, the percentage of DM and peripheral vascular disease was found to be very low in the etiology. However, traffic accidents and occupational accidents constitute the greatest percentage of amputation etiology in our study. This suggests that occupational safety and traffic safety system is not sufficient, but it is not a prevalence study related to occupational accident and traffic accidents. We believe that multicentre prevalence study should be conducted

in this regard and that necessary precautions should be taken.

Aydemir et al. (12) they determined that 68% mine, 19% gunshot, 4.1% rocket, 4.1% road traffic accident, 2.7% electrical injury, 1.4% pedestrian vs. car accident, 0.7% railway accident in the amputation etiology. Yaşar et al. (13) found that 92.7% mine, 4.5% trafik accident, 1.5% electrical burn, 0.8% freezing, 0.5% earthquake. As the rate of mine explosion is high, the results of the two studies are similar. And we think it's about having military hospital data.

Aydemir et al. (12) found 91.2% unilateral and 8.8% bilateral amputees (12). Yaşar et al. (13) determined 86.7% unilateral, 13.0% bilateral amputees (13). We encountered 92.3% unilateral and 7.1% bilateral amputees, and our findings seem consistent.

In the study of Vaz et al. (8), the amputation levels of the patients were 59% above-knee, 25.6% below-knee and 15.4% foot amputation. AlSofyani et al. (9) determined the amputation level as 49.6% above-knee, 50.4% below-knee. Aydemir et al. (12) found that 21.8% above-knee, 59.3% below-knee, 9.3% knee, 5.6% hip, 3.7% ankle(syme) amputation (12). Yaşar et al. (13) detected amputation level as 14.6% above-knee, 50.77% below knee, 11.25% chopart amputation, 4.6% syme, 4.4% knee disarticulation, 1.1% hip disarticulation, 0.2% hemipelviectomy. Our findings are 54.5% unilateral above-knee, 28.3% unilateral below-knee, 10.0% unilateral knee disarticulation, 2.8% unilateral hip disarticulation, 1.2% bilateral below-knee, 1.7% above-knee/knee disarticulation and contralateral below-knee, 1% bilateral knee disarticulation and foot/ankle disarticulation 0.5%. Our findings seem similar with the study of Vaz et al. (8).

In comparison with the studies of Aydemir et al. (12) and Yaşar et al. (13) in our country; the high rate of below-knee and foot/ankle amputees in their study may still be related to military hospital characteristics. Mine explosion injuries in soldiers cause more below-knee and foot/ankle amputation. The high rate of above-knee amputees in our study may be related to the development of high technology micro-processor controlled knee jointed prosthesis and the fact that our patients are mostly younger and active patients and therefore more likely to have applied for this prosthesis. Our hospital is a national rehabilitation center and the referee hospital status where the prosthesis approval. We think that the prosthesis with micro-processor controlled knee joint of patients who are coming our hospital for approval explain to the percentage of patients with above-knee amputation and knee disarticulation is high.

The incidence of lower limb amputation depends partially on age distribution and geography. In a prospective

study from Netherlands including 191 lower limb amputees by Pernot et al. (15), they found that 13.1% of the amputee patients were above 65 years old and the major cause of amputation was vascular diseases. The transtibial level was the most common injury level. In another study with one-year follow up with amputees by Kauzlaric et al. (10), the mean age of the patients was 62, DM and obstructive vascular diseases were the most common causes of amputation, trauma was the second cause. In our study, traffic accidents were the main cause of amputation for patients above 65 years and disvascular causes like DM were the next cause. Besides, we also found that transtibial amputation was the most common injury level in this age group, which was in concordance with the study by Pernot et al. (15) (Figure-1).

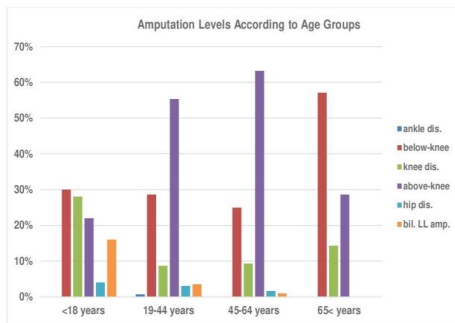


Figure-1. Distribution of amputation levels according to age groups.

In the study of Pezzin et al. (11), the etiologic factors of amputation according to ages were as follows: Malignancy for patients younger than 18 years old, trauma for patients between ages 19-44, vascular problems for patients between ages 45-64, and also for patients above 65 years old (11). In our study, congenital defects were the major cause for patients under 18 years (39.6%) and traffic accidents were the second most common cause. For patients between 19-44 years old, traffic accidents were the most common cause for amputation (45.3%) and secondly occupational accidents (12.1%). For patients between 45-64 years old, traffic accidents were the major cause of amputation (48.1%), and then occupational accidents (17.6%). For patients older than 65 years old, traffic accidents (42.9%), DM (28.6%) and infection (28.6%) were the major causes of amputation respectively (Figure-2). In our study, traffic accidents were the most common etiology except patients under the age of 18 years old. Therefore, development of the traffic and road safety system is extremely important in our country.

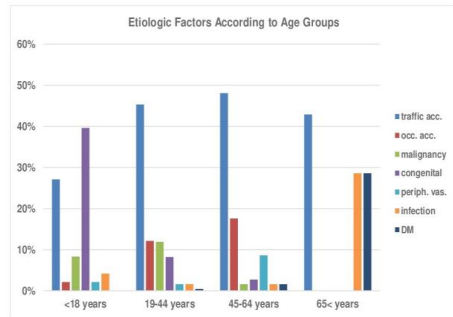


Figure-2. Distribution of etiologic factors of Lower Limb amputations according to age groups.

Conclusion

Although this study does not include all of the amputees in the country, the number of patients we have included is not small and we think that it is instructive with regard to the features of amputees. We think that comprehensive medical record systems concerning amputees need to be established. In that way, comprehensive epidemiologic studies can be performed. Rehabilitation programs to be implemented considering these characteristics, development of new technology prosthesis and community rehabilitation after amputation provide regaining functionality back and psychosocial recovery.

Acknowledgement

This study was presented as a poster presentation in "7th ISPO European Congress in Prosthetics and Orthotics, Antalya, Turkey, October 16-18, 2014.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Kuiken T, Miller L, Lipschutz R, Huang ME. Rehabilitation of people with lower amputation. In: Braddom RL (ed). *Physical Medicine & Rehabilitation*, 3rd ed. USA: Elsevier Inc; 2007:283-323.
2. Lusardi MM, Jorge M, Nielson CC. *Orthotics & Prosthetics in Rehabilitation*, 3rd ed. St Louis, Missouri: Elsevier Inc; 2013.
3. Walsh NE, Bosker G, Maria DS. Upper and lower extremity prostheses. In: Frontera WR (ed). *DeLisa's Physical Medicine & Rehabilitation: Principles and Practice*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 2017-50.
4. Harvey ZT, Potter PK, Vandersea J et al. Prosthetic advances. *J Surg Orthop Adv* 2012;21(1):58-64.
5. Available online at: www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/12/20141224-17-9.xls
6. Center for Medicare and Medicaid Services. U.S. Department of Health and Human Services: HCFH Common Procedure Coding System (HCPCS). Springfield (VA): U.S. Department of Commerce, National Technical Information Service; 2001.
7. Available online at: <http://assets.ossur.com/library/31999>
8. Vaz IM, Roque V, Pimentel S, Rocha A, Duro H. Psychosocial characterization of a Portuguese lower limb amputee population. *Acta Med Port* 2012;25(2):77-82.
9. AlSofyani MA, AlHarthi AS, Farahat FM, Abuznadah WT. Impact of rehabilitation programs on dependency and functional performance of patients with major lower limb amputations. A retrospective chart review in western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2016;37(10):1109-13.
10. Kauzlaric N, Sekelj-Kauzlaric K, Jelic M. Experience in prosthetic supply of patients with lower limb amputation in Croatia. *Prosthet Orthot Int* 2002;26(2):93-10.
11. Pezzin LE, Dillingham TR, MacKenzie EJ, et al. Use and satisfaction with prosthetic limb devices and related services. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(5):723-9.
12. Aydemir K, Demir Y, Güzelkücü Ü, Tezel K, Yılmaz B. Ultrasound findings of young and traumatic amputees with lower extremity residual limb pain in Turkey. *Am J Phys Med Rehabil* 2017;96(8):572-7.
13. Yaşar E, Tok F, Kesikburun S, et al. Epidemiologic data of trauma-related lower limb amputees: A single center 10-year experience. *Injury* 2017;48(2):349-52.
14. Raichle KA, Hanley MA, Molton I, et al. Prosthesis use in persons with lower- and upper-limb amputation. *J Rehabil Res Dev* 2008;45(7):961-72.
15. Pernot HF, Winnubst GM, Cluitmants JJ, et al. Amputees in Limburg: Incidence, morbidity and mortality, prosthetic supply, care utilization and functional level after one year. *Prosthet Orthot Int* 2000;24(2):90-6.

Continuous flow ventricular assist device implantation in pediatrics: Single center experience

Pediyatrik vakalarda sürekli akım sağlayan ventrikül destek cihazı implantasyonu: Tek merkez deneyimi

Pelin Öztürk Osman Nuri Tuncer

Ege University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: Heart transplantation is the gold standard of treatment for patients with medical therapy resistant end-stage heart failure. Particularly in the pediatric age group use of ventricular assist device (VAD) is mandatory, due to donor organ limitation and prolonged waiting lists.

Materials and Methods: This retrospective review of fourteen patients under 19 years of age who underwent continuous flow left VAD implantation between August 2012 and March 2018. All patients have met the criteria for heart transplantation. HeartWare (HeartWare Inc. Medtronic) HVAD was implanted to all patients.

Results: There were eight girls and six boys with a mean overall age of 15.4 (minimum11-maximum 18) years and mean body weight of 42.4 kg and body surface area (BSA) is 1.4 kg/cm². The mean follow-up was 549 days. Survival rate at six months was 90%. Six patients (42.9%) are still waiting for transplantation on VAD support. Six patients (42.9%) underwent heart transplantation successfully. Two patients died while they were waiting for transplantation on device support.

Conclusion: The use of continuous flow ventricular assist devices became more popular because reduced dimensions along with technological advances. In this article, we wanted to share our experience about continuous flow ventricular assist device implantation as bridge to transplantation in pediatric patients.

Keywords: Pediatric, heart failure, ventricular assist device.

Öz

Amaç: Kalp transplantasyonu medikal tedaviye dirençli hastalarda altın standart tedavi yöntemidir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle pediatrik yaş grubunda donör organ kısıtlılığı ve uzayan bekleme listeleri ventrikül destek sistemlerinin kullanımını zorunlu kılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, kliniğimizde Ağustos 2012 ile Mart 2108 tarihleri arasında 19 yaş altı olgularda devamlı akım sağlayan ventriküler destek cihazı implante edilmiş olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tümü kalp nakli kriterlerine uygundu. Tüm hastalara HeartWare (HeartWare inc. Medtronic) HVAD cihazı implante edildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 15,4 (minimum11-maksimum 18) olan 8 kız, 6 erkek olgunun, ortalama kilosu 42,4 kg, vücut yüzey alanı ise 1,4 kg/cm², ortalama takip süresi 549 gün, 6 aylık survi %90 olarak değerlendirildi. Altı (%42,9) olgu halen destek altında takibimizde iken, 6 olguya başarılı şekilde kalp transplantasyonu yapıldı. Destek altında iken 2 olgu kaybedildi.

Sonuç: Teknolojik ilerlemeler ile büyük ve pulsatil akım sağlayan pompalardan sonra son yıllarda boyutları oldukça küçülen sürekli akım sağlayan ventrikül destek sistemlerinin kullanımı yaygınlık kazanmıştır. Bu yazımızda kliniğimizde pediatrik yaş grubunda nakile köprü amaçlı sürekli akım sağlayan ventrikül destek cihazı implantasyonu deneyimlerimiz paylaşılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Pediatrik, kalp yetmezliği, ventriküler destek cihazı.

Corresponding Author: Pelin Öztürk
Ege University Faculty of Medicine, Department of
Cardiovascular Surgery, İzmir, Turkey
E-mail: pelin.ozturk@yahoo.com
Received: 24.03.2018 Accepted: 04.04.2018

Introduction

Heart failure represents an important cause of morbidity and mortality in pediatric patients. Hospitalization incidence of pediatric patients with end-stage heart failure has been on rise in recent years. Heart transplantation has a higher prominence in end-stage heart failure in children (1). Some of patients require mechanical circulatory support due to donor organ shortage especially as a result of rarity of small donor hearts (2). Surgical alternatives such as ventricular assist device (VAD) have enabled recovery of the myocardium and ensure patient survival until heart transplantation becomes possible. Here in we reviewed our experience of continuous flow VAD implantations for bridge to transplantation (BTT) in pediatric population (≤ 18 years old) with end-stage heart failure.

Materials and Methods

This retrospective review of fourteen patients under 19 years of age who underwent continuous flow left VAD implantation between August 2012 and March 2018. All patients have met the criteria for heart transplantation. HeartWare (HeartWare inc. Medtronic) HVAD was implanted to all patients. Left VAD implantations were performed through a median sternotomy, with cardiopulmonary bypass, through cannulation of ascending aorta and right atrium on beating heart without cardioplegic arrest. Inflow cannulation was inserted through the left ventricular apex. The outflow cannula was sutured to the proximal ascending aorta with the assistance of a side-biting clamp.

Intravenous heparin application to maintain the activated partial thromboplastin time between 50-70 seconds was administered after 24-48 hours according to chest tube drainage. After chest drain removal and tolerance of oral medication 100 mg of aspirin and warfarin administered to maintain a target international normalized ratio (INR) between 2 and 3. Prolonged intubation was defined as intubation time longer than 48 hours. Statistical evaluation of the study program SPSS v20 (IBM Inc.) for descriptive statistical tests.

Results

Demographic data and results of patients are summarized in Table-1.

There were eight girls and six boys with a mean overall age of 15.4 (minimum 11-maximum 18) years and mean body weight of 42.4 kg and body surface area (BSA) is 1.4 kg/cm². The mean follow-up was 549 days. Mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was 21.2%. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) profile of patients at the time of implantation was 1 in one (7.1%) patient, 2 in nine (64.3%) patients and 3 in four (28.6%) patients. Dilated cardiomyopathy was the etiology of heart failure in all patients.

Table-1. Clinical Characteristics of the Patients.

Gender	Male	6 (42.9%)			
	Female	8 (57.1%)			
		Min	Max	Mean	Std. Dev.
Age		11.00	18.00	15.42	2.37
Weight		20.00	78.00	47.42	16.90
BSA		.80	1.90	1.45	.33
CPB time		39.00	90.00	60.35	12.24
Ejection Fraction		15.00	35.00	21.28	5.64
Follow-up time		15.00	2022.00	549.35	524.13
Result	Follow-up	6(42.9%)			
	Transpl.	6(42.9%)			
	Exitus	2(14.3%)			
INTER MACS Score	1	1(7.1%)			
	2	9(64.3%)			
	3	4(28.6%)			

BSA: Body Surface Area, INTERMACS: Interagency registry for mechanically assisted circulatory support, CPB: Cardiopulmonary bypass, Transpl.: Transplantation.

There were eight girls and six boys with a mean overall age of 15.4 (minimum 11-maximum 18) years and mean body weight of 42.4 kg and body surface area (BSA) is 1.4 kg/cm². The mean follow-up was 549 days. Mean LVEF was 21.2%. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) profile of patients at the time of implantation was 1 in one (7.1%) patient, 2 in nine (64.3%) patients and 3 in four (28.6%) patients. Dilated cardiomyopathy was the etiology of heart failure in all patients.

Survival rate at six months was 90%. Temporary right ventricular support was required in only one patient after LVAD implantation. The Levitronix CentriMag device was used for four days then device was removed. Six patients (42.9%) are still waiting for transplantation on VAD support. Six patients (42.9%) underwent heart transplantation successfully. Two patients died while they were waiting for transplantation on device support. Hemorrhagic cerebrovascular event was the cause of death in both patients. One of them underwent device exchange with a left anterior thoracotomy due to device thrombosis after two years of first implantation.

There were no other common adverse events such as gastrointestinal bleeding or driveline infection and renal replacement therapy was not required for any patients.

Discussion

Heart transplantation is still the gold standard treatment for patients suffering from end-stage heart failure. The number of patients on the waiting list for heart transplantation increases day by day due to donor organ shortage especially suitable size of organ for pediatric patients. Last decade has witnessed a remarkable progress in mechanical circulatory support systems for

pediatric patients with end-stage heart failure, resulting in improved functional capacity, quality of life and survival in this population (3). Usage of continuous flow ventricular assist devices for BTT is increasing every year the rate was 21% in 2005 and 27% in 2015 (4).

Six months survival is approximately 72% in pediatric VAD patients. Neurological events and multi-organ failure is the most frequent cause of mortality which is similar with our study. Major adverse events during VAD support are infection, bleeding, and neurologic events including stroke, subarachnoid hemorrhage. Dilated cardiomyopathy is the most common cause of heart

failure and most of the patients were in INTERMACS profile 2. These findings are also similar with our study (5).

Conclusion

In conclusion, VAD can be successfully applied in the pediatric age group as well as in adult patients for bridge to transplant due to the shortage of donor organs. With this technique, we reduced the hospitalization rates and improved the quality of life of the children outside the hospital.

References

1. Masarone D, Valente F, Rubino M, et al. Pediatric heart failure: A practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol* 2017;58(4):303-12.
2. Almond CSD, Thiagarajan RR, Piercey GE, et al. Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in the United States. *Circulation* 2009;119(5):717-27.
3. Hsu KH, Huang SC, Chou NH, et al. Ventricular assist device application as a bridge to pediatric heart transplantation: A single center's experience. *Transplant Proc* 2012;44(4):883-5.
4. Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(10):1047-59.
5. Blume ED, VanderPluym C, Lorts A, et al. Second annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) report: Pre-implant characteristics and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2018;37(1):38-45.

Kronik tip a aort diseksiyonunun cerrahi tedavisinde erken dönem sonuçlar

The early outcomes of surgical therapy for chronic type a aortic dissection

Serkan Ertugay¹ Anıl Apaydın¹ Bora Baysal²¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye²Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye**Öz**

Amaç: Akut tip A aort diseksiyonlarının yaklaşık %10'u, semptomların olmaması veya tanı konulamamasına bağlı olarak kronikleşmektedir. Bu hastalarda klinik gidiş, cerrahi strateji ve sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada amaç kronik tip A aort diseksiyonu nedeniyle opere edilen hastaların erken dönem sonuçlarını analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2001-2014 yılları arasında, kronik tip A aort diseksiyonu nedeniyle ameliyat edilen toplam 41 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Bu hastaların 28' i erkek (%68) ve yaş ortalaması 55,9±13 yıl idi. Hastaların öyküsünde en sık saptanan risk faktörleri hipertansiyon (%65), koroner arter hastalığı (%22) idi. Tüm hastaların 13 tanesinde (%31,7) geçirilmiş aort veya diğer kardiyak cerrahi öyküsü mevcuttu. Cerrahi insizyon olarak hastaların çoğunda (%95) median sternotomi uygulandı.

Bulgular: Cerrahi teknik olarak 20 hastaya basit tüp greft replasmanı, 15 hastada aort kökü kondüit greft replasmanı, 6 hastada total arkus replasmanı uygulandı. Beyin koruma stratejisi olarak derin hipotermik sirkülatuar arrest (%82,9), ve antegrad serebral perfüzyon (%17,1) uygulandı. Tüm hastalarda saptanan ortalama kardiyopulmoner by-pass süresi 210,1±67 dk, miyokard iskemi süresi ise 116,3±43 dk olarak saptandı. Ortalama serebral iskemi süresi 27,6±9 dakika olarak bulundu. Postoperatif 3 hastada reeksplorasyon gerektiren kanama, 5 hastada uzamış mekanik ventilatör desteği gerekmiştir. Hastaların ortalama yoğun bakım kalış süresi 4,1±5 gün iken hastanede kalış süresi 9,8±8 gün olarak bulundu. Bir hastada multipl embolilere bağlı kalıcı strok gelişti. Mortalite bir hastada (%2) görülmüş olup bu hastada ölüm nedeni embolik strok olarak kaydedilmiştir.

Sonuç: Kronik tip A aort diseksiyonlu hastaların cerrahi tedavisinde düşük mortalite oranı uygun strateji ile sağlanabilir. Strok en önemli mortalite nedeni olarak göze çarpmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kronik aort diseksiyonu, aort replasmanı, strok, mortalite.

Abstract

Aim: Approximately 10% of acute type A aortic dissections become chronic due to lack of symptoms or non-diagnosis. Clinical course, surgical strategy and outcomes differ. This study aims to analyze early outcomes of surgical treatment for chronic type A aortic dissection.

Materials and Methods: Forty-one patients operated for chronic type A aortic dissection between 2001 and 2014, were included in this study and the data were analyzed retrospectively. Mean age 55.9±13 years and 68% were male. The common risk factors for aortic dissection were hypertension (65%) and coronary artery disease (22%). Thirteen patients (31%) were previously operated for aortic or other cardiac procedure. Surgical incision was median sternotomy in most of patients (95%).

Results: The common procedures were tube graft replacement (20 patients), valved-conduit graft replacement for aortic root (15 patients) and total arch replacement (6 patients). Deep hypothermic circulatory arrest was used in 34 patients and additional antegrad cerebral perfusion in 7 patients, as brain protection strategy. The mean duration of cardiopulmonary bypass, myocardial ischemia time and cerebral ischemia were 210.1±67, 116.3±43 and 27.6±9 min, respectively. The common complications were re-exploration for bleeding in 3 patients, need for prolonged

Yazışma Adresi: Serkan Ertugay

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

E-posta: serkanertugay80@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 25.03.2018 Kabul Tarihi: 04.04.2018

ventilator support in 5 patients. Mean intensive care unit and hospital stay was found 4.1±5 days and 9.8±8 days, respectively. Permanent stroke was observed in one patient because of multiple embolisms. Mortality was observed in one patient (%2) due to embolic stroke.

Conclusion: A low mortality rate can be achieved with appropriate strategy in the surgical treatment of chronic type A aortic dissection. Stroke seems to be the common cause of mortality.

Keywords: Chronic aortic dissection, aortic replacement, stroke, mortality.

Giriş

Akut tip A aort diseksiyonu (AAAD), hayatı tehdit eden ciddi bir aort hastalığıdır. Bu hastaların %40'ı akut safhada hastaneye ulaşmadan kaybedilirken, hastaneye ulaşan hastalarda saatlik mortalite riski %1, operatif mortalite riski ise %10-25 arasındadır (1,2). Rüptür, ciddi aort yetmezliği ve malperfüzyon nedeniyle mutlaka acil cerrahi onarım gereklidir.

Akut safhada semptom olmaması, hastanın normotansif olması ve küçük merkezlere başvurma gibi nedenlerden dolayı tanı konulamayan hastalarda aort patolojisi kronikleşebilir (3). Ancak akut safhadan kronik safhaya geçme oranı sadece %10'dur (4). Bunun yanında kronik tip A aort diseksiyonu (KAAD) gelişen olguların üçte birinde geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü saptanmaktadır (4). Aort diseksiyonu geliştiği ilk 14 günden sonra mortalite riski düşmekte, bu günden sonra kronik diseksiyon olarak tanımlanmaktadır (5). KAAD gelişen hastalarda başvuru şekli, aort patolojisi ve cerrahi sonuçlar farklılıklar gösterir (2). Bu hastalarda cerrahi tedavi gerekliliği hastanın semptomlarına, asendan aortanın çapına ve aort yetmezliğinin ciddiyetine bağlıdır.

Bu çalışmadaki amaç, kliniğimizde kronik tip A aort diseksiyonu nedeniyle ameliyat edilen hastaların erken dönem sonuçlarının analiz edilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2001-2014 yılları arasında, kronik tip A aort diseksiyonu nedeniyle ameliyat edilen toplam 41 hasta dâhil edilmiştir. Hasta verileri retrospektif olarak, dosya tarama metodu ve aort cerrahisi veri bankasından elde edildi. Bu hastaların 28' i erkek (%68) ve yaş ortalaması 55,9±13 yıl idi. Hastaların başvurularında en sık semptomlar göğüs ağrısı ve nefes darlığı olarak saptandı. Hastaların öyküsünde en sık saptanan risk faktörleri hipertansiyon (%65), koroner arter hastalığı (%22) idi. Tüm hastaların 13 tanesinde (%31,7) geçirilmiş aort veya diğer kardiyak cerrahi öyküsü mevcuttu.

Cerrahi insizyon olarak hastaların çoğunda median sternotomi, sadece 2 hastada bilateral anterior torakotomi (*Clamshell*) uygulandı. Kardiyopulmoner *by-pass* için seçilecek arter kanülasyon yerine detaylı bilgisayarlı tomografi değerlendirmeleri neticesinde karar verildi ve sıklıkla femoral arter ile sağ subklaviyan artere yerleştirildi (Şekil-1).



Şekil-1. Kardiyak cerrahi sonrası gelişen kronik tip A aort diseksiyonunun gösteren 3 kesitte bilgisayarlı tomografi görüntüleri. A. Aort kökü seviyesi. B. Pulmoner arter bifurkasyon seviyesi. Bu kesitte aortanın en geniş çapı 60 mm. C. Asendan aorta distali, diseksiyon flebi kaybolmaktadır.

Miyokard koruması için hastaların hepsinde antegrad kardiyoplejiye ek olarak retrograd kan kardiyoplejisi kullanıldı. Derin hipotermik sirkülatuar arrest uygulanan hastalarda vücut ısısı 15-18°C arasına kadar düşürüldü. Isınma ve soğuma sırasında alfa stat ile asit-baz dengesi sağlandı. Preoperatif ve bazı operatif özellikler Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1. Preoperatif Hasta Özellikleri.

Özellik	Sayı	Yüzde (%)
Yaş	55,9 ±13 yıl	
Cinsiyet		
Erkek	28 hasta	68
Kadın	13 hasta	32
Hipertansiyon	27 hasta	65
Aktif sigara tüketimi	9 hasta	22
Koroner arter hastalığı	9 hasta	22
Operasyon zamanlaması		
Acil	4 hasta	10
Erken	6 hasta	14
Elektif	31 hasta	76
Geçirilmiş kardiyak cerrahi	14 hasta	34
Asendan aorta çapı		
Ortalama	7,2 cm	
Minimum-maksimum	4,7-15 cm	
İnsizyon		
Median sternotomi	39 hasta	95
<i>Clamshell</i>	2 hasta	5
Arteriyel kanülasyon yeri		
Femoral arter	15 hasta	37
Sağ subklaviyen arter	17 hasta	41
Asendan aorta	8 hasta	20
Sol subklaviyen arter	1 hasta	2

Bulgular

Cerrahi teknik olarak 20 hastada asendan aort, 15 hastada aort kökü, 6 hastada arkus aorta replasmanı uygulandı. Perfüzyon stratejisi olarak derin hipotermik sirkülatuar arrest (34 hasta, %82,9) ve antegrad serebral perfüzyon (7 hasta, %17,1) uygulandı. Tüm

hastalarda saptanan ortalama kardiyopulmoner *by-pass* süresi 210,1±67 dk, miyokard iskemi süresi ise 116,3±43 dk olarak saptandı. Ortalama serebral iskemi süresi 27,6±9 dk olarak bulundu.

Postoperatif komplikasyon olarak 3 hastada reeksplorasyon gerektiren kanama, 2 hastada diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, 5 hastada uzamış mekanik ventilatör desteği saptandı. İki hastada 10 ünite üzeri eritrosit süspansiyonu transfüze edilmiş olup, 3 hastada hiç transfüzyon yapılmamıştır. Hastaların ortalama yoğun bakım kalış süresi 4,1±5 gün ve hastanede kalış süresi 9,8±8 gün olarak bulundu. Nörolojik olaylara bakıldığı zaman 6 hastada (%15) geçici nörolojik disfonksiyon gözlenirken, bir hastada multipl emboliye bağlı strok gelişti. Mortalite bir hastada (%2) görülmüş olup bu hastada ölüm nedeni embolik strok olarak kaydedilmiştir. İntraoperatif bulgular ve postoperatif komplikasyonlar Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2. Postoperatif Cerrahi Özellikler ile Komplikasyonlar.

Özellik	Sayı	Yüzde (%)
Operasyon tipi		
Tüp greft repl.	20 hasta	48
Cabrol op.	6 hasta	15
Mod. <i>Bentall</i> op.	9 hasta	22
Arkus repl.	3 hasta	8
Cabrol+Arkus repl.	2 hasta	5
Mod. <i>Bentall</i> +Arkus repl.	1 hasta	2
Serebral koruma		
DHSA	34 hasta	83
Antegrad serebral perf.	7 hasta	17
KPB süresi	210±67 dk	
Miyokard İskemi süresi	116,3±43 dk	
Serebral İskemi süresi	27,6±9 dk	
Kanamaya bağlı reeksplorasyon	3 hasta	8
Uzamış MV desteği	5 hasta	12
Ortalama ERT transfüzyonu	3,6±3 ünite	
Masif transfüzyon	2 hasta	5
Transfüzyon yapılmayan	3 hasta	8
Böbrek yetmezliği		
Diyaliz gerektiren	2 hasta	5
Diyaliz gerektirmeyen	3 hasta	8
Nörolojik disfonksiyon		
Geçici	6 hasta	15
Kalıcı	1 hasta	2
Mortalite	1 hasta	2

Mod: Modifiye, Op: Operasyonu, Repl: Replasmanı, DHSA: Derin hipotermik sirkülatur arrest, Perf: Perfüzyon, KPB: Kardiyopulmoner *by-pass*, MV: Mekanik ventilatör, ERT: Eritrosit süspansiyonu.

Tartışma

AAAD gelişen hastaların %90'ı akut dönemde cerrahi tedavi almaktadırlar. Bu nedenle KAAD olguları daha nadir görülmekte, araştırmalarda olgu sayıları daha kısıtlı olarak yer almaktadır. Bunun yanında aort diseksiyonunun akut safhada stabil kalmasını, bu sayede kronikleşmesini sağlayan fizyolojik ve patolojik süreçler farklıdır. Asemptomatik halde kronikleşen

diseksiyon olguların yaklaşık yarısında geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü saptanmaktadır. Bu hastaların ağrı duymamasının nedeni olarak önceki operasyona bağlı kardiyak denervasyon gösterilmektedir (4). Bunun yanında yapışıklıklara bağlı olarak bu hastalarda klinik durum daha gürültüsüz seyredebilir. Bu bulgulara paralel olarak, KAAD saptanan hastalarda bikuspid aort kapak hastalığı, asendan aortaya sınırlı tutulum, daha iyi fonksiyonel kapasite, daha ileri aort kapak yetmezliği ve daha sık aort kökü tutulumu gözlenir (1,4). Bununla birlikte postoperatif morbidite (strok, böbrek yetmezliği, uzamış ventilatör desteği) ve mortalite daha düşüktür (2).

Peterss ve ark. (3) çalışmasında, Tip A aort diseksiyonu olgularının akut safhadan kronik safhaya geçiş süresinde aort dokusu mikroskobik olarak incelenmiş ve intimal flepte, media tabakasında ve adventisyada bazı histolojik değişiklikler saptanmıştır. Bu değişiklikler elastin fragmentasyonunda, medial nekroziste ve fibroziste artış şeklindedir. Aort duvarındaki bu değişiklikler sayesinde, dokular cerrahi sırasında anastomozda daha dayanıklı hale gelir ve cerrahi sonrası kanama ve yırtılma gibi komplikasyonların önlenmesini sağlar. Bu durum KAAD nedeni ile opere edilen hastaların postoperatif sonuçlarının analiz edildiği çalışmalara yansımıştır (2,6).

KAAD hastalarında cerrahi tedaviye karar vermede en önemli kriterler aort çapı ve aort yetmezliğinin derecesidir. Cerrahi strateji ise aortadaki hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Olguların neredeyse tamamında açık cerrahi onarım uygulanırken, sadece asendan aortaya sınırlı, koroner arterleri ve arkus dallarını içermeyen lezyonlarda nadiren endovasküler stent implantasyonu uygulanabilir (7). Aort kökü ve arkus aortanın tutulmadığı olgularda basit tüp greft replasmanı uygulanabilir. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde en sık uygulanan cerrahi teknik tüp greft replasmanı (20 hasta, %48) olarak saptandı. KAAD olgularında akut olgulara göre aort kökünde genişleme daha fazla olmakta, asimetrik genişlemeye bağlı olarak aort kapak lifletlerinde koaptasyon kusuru daha fazla görülmektedir. Bu nedenle KAAD cerrahisinde kapak koruması daha az sıklıkta uygulanabilmektedir (4). Aort kökü tutulumlarında kapak koruyucu kök replasmanı veya kapaklı kondüit greft replasmanı uygulanabilir. Çalışmaya dâhil edilen hastalarda, aort kökü dilatasyonu ve ciddi aort kapak yetmezliği bulunması durumunda modifiye *Bentall* operasyonu uygulanırken, koroner butonlarının serbestleştirilemediği redo operasyonlarda *Cabrol* tekniği uygulanmıştır.

Uygulanacak operasyon sırasında kritik nokta serebral korumayı içeren perfüzyon stratejisidir. Bu amaçla en sık uygulanan teknik derin hipotermik sirkülatur arrest (DHSA) altında distal anastomozun açık yapılmasıdır. Bunun yanında retrograd veya antegrad serebral perfüzyon yardımı ile daha uzun sürede, güvenli

serebral koruma ile distal anastomoz uygulanabilir. Arkus aorta replasmanı uygulanacak olgularda, serebral iskemi süresi 30 dk'ı aşacak ise, ek serebral koruma metodu gerekli olmakta, günümüzde bunun için en çok tercih edilen yol antegrad serebral perfüzyon tekniği olarak gösterilmektedir (8). Günümüzde ılımlı hipotermi altında (24-26°C), devamlı antegrad serebral perfüzyon ile anastomoz yapılmasının inme riskini artırmadığı saptanmıştır (9-11). Selektif antegrad serebral perfüzyon uygulanacak hastalarda arteriyel kanülasyon yeri önem arz eder. Bu amaçla sıklıkla sağ subklavien arter, greft yardımıyla trunkus brakiosefalikus ve sağ karotid arter kullanılabilir. Ayrıca arkus aorta içinden özel balonlu kanüller vasıtasıyla serebral perfüzyon sağlanabilir. Bizim çalışmamıza dâhil edilen hastalarda en sık kullanılan metod DHSa altında distal anastomoz uygulanmasıdır. Bu hastalarda serebral iskemi süresi ortalama 27 dk saptanmıştır. Bu sürenin strok riski açısından güvenli aralıkta olduğu söylenebilir (12). Bunun yanında total arkus replasmanı yapılan olgularda subklavien kanül yoluyla veya greft yardımıyla antegrad serebral perfüzyon uygulanmıştır. Tüm hastalarda kalıcı strok oranı %2,5 olup, seçilen serebral koruma yöntemlerinin güvenli olduğunu gösterebilir. Bunun yanında tüm distal anastomozlar açık şekilde yapılmıştır. Bu sayede kronikleşen diseksiyon flepi,

ulaşılabilen en uç kısma kadar kesilerek fenestrasyon uygulanmış, distal aortada tek lümen oluşturulmuştur.

Çalışmamızda mortalite oranı %2 saptanmış olup KAAD nedeniyle cerrahi uygulanmış diğer hasta serileriyle karşılaştırıldığında bu oranın düşük olduğu söylenebilir (4). Mortalitenin düşük olması, olguların çoğunlukla elektif olarak operasyona alınmasına, preoperatif klinik durumlarının stabil olmasına, risk faktörlerinin kontrol altına alınmasına ve kanülasyon yerinin bilgisayarlı tomografi ile detaylı değerlendirilerek karar verilmesine bağlanabilir.

Çalışmamızın retrospektif olarak tasarlanmış olması ve olgu sayısının kısıtlı olması zayıf yönü olarak görülmektedir. Ancak, güncel literatürde KAAD hastaları içeren serilerde de hasta sayısı sınırlıdır. Bununla birlikte hastalarda ortaya çıkan postoperatif olayların sıklığının az olması istatistiksel analizleri mümkün kılmadığı için risk faktörü analizi yapılamamıştır.

Sonuç

Kronik tip A aort diseksiyonu akut forma göre daha nadir görülmektedir. Cerrahi tedavisinde düşük mortalite oranı doğru operasyon ve perfüzyon stratejisi ile sağlanabilir. İnme, halen en önemli mortalite nedeni olarak görülmektedir.

Kaynaklar

1. Hynes CF, Greenberg MD, Sarin S, Trachiotis GD. Chronic type A aortic dissection: Two cases and a review of current management strategies. *Aorta (Stamford)* 2016;4(1):16-21.
2. Cabasa A, Pochettino A. Surgical management and outcomes of type A dissection: The Mayo Clinic experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2016; 5(4):296-309.
3. Peterss S, Mansour AM, Ross JA, et al. Changing pathology of the thoracic aorta from acute to chronic dissection: Literature review and insights. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(10):1054-65.
4. Rylski B, Milewski RK, Bavaria JE, et al. Outcomes of surgery for chronic type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2015;99(1):88-93.
5. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: A review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)* 1958;37(3):217-79.
6. Yuan Q, Yu H, Karmacharya U, et al. Comparison of chronic type A aortic dissection with acute type A dissection of short-term and long-term survival rate. *Int J Cardiol* 2014;175(2):363-5.
7. Roselli EE, Idrees J, Greenberg RK, Johnston DR, Lytle BW. Endovascular stent grafting for ascending aorta repair in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(1):144-51.
8. Harky A, Fok M, Bashir M, Estrera AL. Brain protection in aortic arch aneurysm: Antegrade or retrograde? *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018;3. doi: 10.1007/s11748-017-0879-5. [Epub ahead of print]
9. Urbanski PP, Lenos A, Bougioukakis P, Neophytou I, Zacher M, Diegeler A. Mild-to-moderate hypothermia in aortic arch surgery using circulatory arrest: A change of paradigm? *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(1):185-91.
10. Keeling WB, Tian DH, Leshnowar BG. Safety of moderate hypothermia with antegrade cerebral perfusion in total aortic arch replacement. *Ann Thorac Surg* 2018;105(1):54-61.
11. Tian DH, Wan B, Bannon PG, et al. A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(2):148-58.
12. Kouchoukos NT. Straight deep hypothermic circulatory arrest for aortic arch surgery: Going the way of the dinosaurs? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(6):1840-1.

Overin Brenner tümörü: Tek merkez deneyimi**Brenner tumor of the ovary: A single center experience**

Nuri Yıldırım¹ Gürdeniz Serin² Çağdaş Şahin¹ Duygu Güzel¹
Ayşegül Dikmen¹ Levent Akman¹ Necmettin Özdemir² Osman Zekioglu²
Mustafa Coşan Terek¹ Ahmet Aydın Özşaran¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada nadir görülen bir over tümörü olan Brenner tümörlerinin klinik özellikleri vurgulanmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda opere edilmiş ve Brenner tümörü tanısı almış hastalar dahil edildi. Hastaların geriye dönük incelemelerinde, yaşı, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, operasyon endikasyonları ve yapılan operasyonun tipi, eşlik eden histopatolojik bulgular ve tümörün malignite durumu gibi bilgiler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 26 hastanın ortalama yaşı 54'tü. Bir hastada malign Brenner tanısı konulurken diğer hastalarda tümör benign karakterde idi. İki hasta dışında, kalan tüm olgularda tanı insidental olarak kondu ve bu olgularda tümör boyutu 1 cm ve altındaydı.

Sonuç: Brenner tümörleri, çoğunlukla benign karakterde ve insidental olarak saptanan neoplazilerdir. Genellikle diğer jinekolojik patolojiler nedeniyle opere edilen hastalarda, küçük boyutlarda saptanmaktadır. Malign Brenner tümörleri ise, diğer malign epitelyal over tümörleri gibi davranmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Brenner, over, epitelyal.

Abstract

Aim: In this study, clinical features of a rare ovarian tumor, Brenner tumor was emphasized.

Materials and Methods: Patients who were operated in Ege University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology and diagnosed with Brenner tumor were included. In this retrospective research, age of the patient, tumor size, tumor localization, indication for operation, type of operation, coincident histopathological findings and the behavior of the tumor (benign, malignant) were recorded.

Results: Mean age of the 26 patients whom included into the study was 54. In only one patient, malignant Brenner tumor was detected; others were benign. Except two patients, all of the diagnosis were incidental and the tumor size equal to or less than 1 cm in these patients.

Conclusion: Generally, Brenner tumors are benign and incidental neoplasms. They are detected in small sizes especially in patients operated for other gynecological pathologies. Malignant Brenner tumors behave as other malignant epithelial ovarian neoplasms.

Keywords: Brenner, ovary, epithelial.

Giriş

Brenner tümörleri, overin nadir görülen epitelyal tümörlerinden olup, ilk kez 1907'de Fritz Brenner tarafından tanımlandığı için, onun ismiyle anılmaktadır (1). Büyük oranda benign, tranzisyonel hücreli tümörler olup, tüm epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturmaktadırlar (2). Mikroskopik olarak, fibromatöz dens bir stromada yerleşmiş iyi sınırlı adacıklar halinde epitelyal hücrelerdir. Bu epitel hücreleri, soluk sitoplazmalıdır ve nükleusları ortalarında longitudinal bir oluk içeren kahve çekirdeğine benzer görünüme sahiptir (Şekil-1,2) (3).

Brenner tümörlerinin yaklaşık %1'i malign özelliğe sahip, büyük çoğunluğu benign karakterdedir (4). Bu olguların da önemli bir kısmı insidental olarak saptanmaktadır. Benign lezyonlar, genellikle küçük boyutta olup nadiren 5-6 cm büyüklüğe ulaşmaktadır (5). Genellikle tek taraflı olmakla birlikte, %5-14 arasında bilateral olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (6,7).

Bu çalışmada, 2008-2015 yılları arasında overin Brenner tümörü saptanmış olan hastaların klinik özelliklerine değinilecektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, 2008-2015 yılları arasında, Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda opere edilmiş ve overin Brenner tümörü tanısı almış hastalar dahil edildi. Hastaların geriye dönük incelemelerinde, yaşı, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, operasyon endikasyonları ve yapılan operasyonun tipi, eşlik eden histopatolojik bulgular ve tümörün malignite durumu gibi bilgiler kaydedildi. Hastaların takip süreleri ve izlem sırasında nüks edip etmedikleri değerlendirildi.

Dataların analizi için SPSS 20.0 (IBM Corporation Software Group, New York, United States of America) veritabanı kullanıldı.

Bulgular

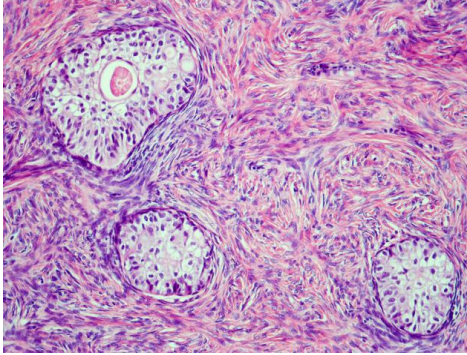
Çalışmaya 2008-2015 yılları arasında opere edilen 26 olgu dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo-1'de detaylandırıldı. Hastaların ortalama yaşı 54'tü (24-78). Hastalardan 6'sı premenopoz iken, 20 hasta postmenopozal dönemde idi.

Tablo-1. Brenner Tümörü Saptanan Olguların Klinik ve Demografik Bilgileri.

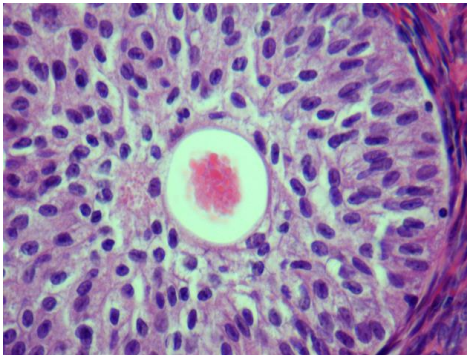
#	Yaş	Yön	Boyut (cm)	Endikasyon	Eşlik eden bulgu	Operasyon	Malignite
1	61	SOL	1,0	PROLAPSUS		VH-BSO	-
2	45	SOL	0,3	MYOM		TAH-BSO	-
3	52	SOL	0,5	MYOM		TAH-BSO	-
4	53	SOL	0,3	MYOM		TAH-BSO	-
5	56	SOL	0,2	MYOM		TAH-BSO	-
6	57	SOL	0,3	MYOM		TAH-BSO	-
7	60	SOL	0,3	MYOM		TAH-BSO	-
8	45	SOL	0,5	ENDOMETRİOMA		SOL SOF	-
9	51	SOL	0,5	EM CA	EM CA	TAH-BSO	-
10	55	SOL	0,7	EM CA	EM CA	TAH-BSO-PPALND-OMENTEKTOMİ	-
11	65	SOL	0,8	EM CA	EM CA	TAH-BSO-PPALND-OMENTEKTOMİ	-
12	43	SOL	0,4	SERVİKS CA	SERVİKS CA	RH-BSO-PPALND-OMENTEKTOMİ	-
13	34	SOL	5,0	ADN KİTLE		SOL SOF	-
14	51	SOL	1,0	ADN KİTLE	MUSİNOZ KİSTADENOM	SOL SOF	-
15	56	SOL	0,4	ADN KİTLE	MUSİNOZ KİSTADENOM	TAH-BSO	-
16	78	SOL	1,0	ADN KİTLE	MUSİNOZ KİSTADENOM	TAH-BSO	-
17	49	SAĞ	0,6	OVER CA	OVER CA, SERÖZ	TAH-BSO-PPALND-OMENTEKTOMİ	-
18	50	SAĞ	0,2	MYOM		TAH-BSO	-
19	55	SAĞ	1,0	MYOM		TAH-BSO	-
20	64	SAĞ	0,1	MYOM		TAH-BSO	-
21	68	SAĞ	0,3	MYOM		TAH-BSO	-
22	72	SAĞ	0,3	MYOM		TAH-BSO	-
23	24	SAĞ	1,0	ADN KİTLE	FİBROTEKOMA	TAH-BSO	-
24	54	SAĞ	1,0	ADN KİTLE	OVER CA, BERRAK HÜC.	TAH-BSO-PPALND-OMENTEKTOMİ	-
25	74	SAĞ	4,5	ADN KİTLE		TAH-BSO-PPALND-OMENTEKTOMİ	+
26	42	SAĞ	0,2	ABSE		TAH-BSO	-

EM CA: Endometrium kanseri, ADN: Adneksiyal, SERVİKS CA: Serviks kanseri, OVER CA: Over kanseri, BERRAK HÜC: Berrak hücreli, VH-BSO: Vajinal histerektomi-Bilateral salpingooferektomi, TAH-BSO: Total abdominal histerektomi-Bilateral salpingooferektomi, SOL SOF: Sol salpingooferektomi, TAH-BSO-PPALND-OMENTEKTOMİ: Total abdominal histerektomi-Bilateral salpingooferektomi-Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu-Omentektomi.

Hastalardan 11'i myoma uteri, 1'i uterin prolapsus, 1'i tubo-ovaryan abse, 3'ü endometrium adenokarsinomu ve 1'i serviks karsinomu nedeniyle opere edilmiştir. Kalan 9 hasta adneksiyal kitle nedeniyle opere edilmiştir. Bu adneksiyal kiteller içinde 1 hastada overin seröz papiller karsinomu, 1 hastada overin berrak hücreli karsinomu saptanmıştır. Bir hastada endometrioma, 1 hastada benign fibrotekoma saptanmıştır. Üç hastada ise müsinoz benign kistadenom saptanmıştır. Adneksiyal kitle nedeniyle opere edilen diğer iki hastadan birinde 5 cm'lik adneksiyal kitlenin tamamının benign Brenner tümörü olduğu görülmüştür. Kalan hastada ise 4,5 cm'lik adneksiyal kitlenin malign Brenner tümörü olduğu görülmüştür. Bu son bahsedilen iki hasta haricinde diğer tüm olgularda, Brenner tümörünün boyutu 1 cm ve altındadır.



Şekil-1. Benign Brenner tümörü. Fibrotik over stroması içinde benign ürotelyal benzeri hücrelerin oluşturduğu düzgün sınırlı, oval-yuvarlak şekilli yuvalar.



Şekil-2. Benign Brenner tümörü. Büyük büyütmede üniform sakin görümlü, bir kısmı uzun eksenlerine paralel groove (nükleer oluklanma)lar barındıran oval nükleuslara sahip normal ürotelyal epitel benzeri hücreler.

Brenner tümörlerinin 10'u sağ overde, 16'sı sol overde saptanmıştır. Olgularımız arasında bilateral Brenner tümörüne rastlanmamıştır.

Yalnızca bir olguda malign Brenner tümörü tespit edilmiştir. Bu olgu 74 yaşında ve sağ yan ağrısı şikayeti ile üroloji kliniğine başvurmuştur. Burada yapılan tetkikler sonrasında, sağ üretere bası yapan kitle nedeniyle operasyona alınmış ancak kitlenin over kaynaklı olduğunun görülmesi üzerine Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinden peri-operatif konsültasyon istenmiştir. Kliniğimizce yapılan değerlendirme omentumda da tümöral implantlar olduğu görülmüş, sonrasında kitle çıkarılarak *frozen-section* incelemesine gönderilmiş, sonucun malign olarak belirtilmesinden sonra hastaya cerrahi evreleme prosedürü uygulanmıştır (total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi, omentektomi). Ancak hasta, postoperatif 2. günde masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilmiştir.

Median takip süresinin 66 ay olduğu çalışmamızda, hiçbir olguda Brenner tümörüne ait rekürrens gözlenmemiştir. Malign Brenner tümörü saptanan olgu dışında, üç hastamız daha takip sırasında yaşamını yitirmiştir. Bunlardan berrak hücreli over karsinomu tanılı olgu 36. ayda, seröz papiller over kanseri tanılı olgu 48. ayda, endometrium karsinomu tanılı diğer olgu ise 48. ayda kaybedilmiştir.

Tartışma

Over yüzey epitel tümörleri, overin en sık rastlanan tümörleridir. Kendi içinde benign, borderline ve malign olarak alt gruplara ayrılırlar. Bu epitelyal tümörler içinde en nadir görülenlerden biri overin Brenner tümörleridir. Mesanenin tranzisyonel hücreli epiteline benzerlik gösterirler. Büyük oranda insidental olarak saptanırlar. Yine çok büyük oranda benign karakterdedirler. Bizim çalışmamızda, 26 olgudan yalnızca ikisinde operasyonun endikasyonu Brenner tümörüne bağlı adneksiyal kitledir. Bunlardan birinde, 5 cm'lik solid görünümde adneksiyal kitle nedeniyle hasta opere edilmiş, sonuç benign Brenner tümörü olarak tespit edilmiştir. Diğer olgu ise, üretere bası yapan 4.5 cm'lik kitle nedeniyle opere edilmiş, sonuç malign Brenner tümörü tespit edilmiştir. Bu iki olgu haricinde, kalan 24 olguda da operasyon endikasyonunun Brenner tümörü dışında bir endikasyon (myoma uteri, başka bir adneksiyal kitle sebebi, endometrium/over/serviks karsinomu, vb.) olduğu görülmüştür. Bu 24 olguda Brenner tümörleri insidental olarak saptanmıştır; hepsinde tümör 1 cm ve daha küçüktür ve hepsi benign karakterdedir.

Turgay ve ark. (8), 2017 yılında yayınladıkları çalışmada, tek merkezde 22 hasta ile deneyimlerini aktarmışlardır. Bu çalışmada, iki olguda malign Brenner tümörü saptanmıştır. Literatürde malignite oranının %1 olarak

bildirilmesine rağmen, bizim çalışmamızda %3,8, Turgay ve ark. (8) çalışmasında %9,1 saptanması, her iki çalışmadaki vaka sayısının görece az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmaların genelinde, Brenner tümörlerinin insidental olarak saptandığı sonucuna ulaşılmıştır (3,5,8).

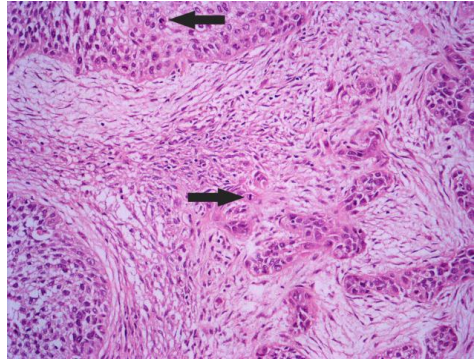
Yue ve ark. (9), malign Brenner tümörü tanısı alan 10 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, hastaların median yaşının 49,5 (32-76) olduğunu, kitlelerin boyutunun 6-25 cm arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Malign olguların büyük çoğunluğunun (%90) tek taraflı yerleşimli olduğu belirtilen çalışmada, hastaların yarısından azında ekstrapelvik metastaz olduğu vurgulanmıştır. Evre I olgularda, beş yıllık yaşam beklentisi %83-88 iken, ileri evre olgularda median sağkalımın 1 yıl olduğu belirtilmiştir (9,10). Literatürde malign olgularda, temel tedavi seçeneğinin cerrahi olduğu belirtilmiştir. Tüm epitelyal over tümörlerinde olduğu gibi cerrahi olarak evrelendiğinde, lenf nodu metastaz riskinin %5 olduğu belirtilmiş, ancak sınırlı sayıda olguda lenfadenektominin sağkalıma bir yararı olmadığı gösterilmiştir (11) (Şekil-3,4).

Brenner tümörleri nadir olarak ekstraovaryan yerleşimli olabilir. Dada ve ark. (12) çalışmasında paratubal yerleşimli ekstraovaryan benign Brenner tümörü saptanırken, bunun dışında *broad* ligamentte, vajina, endometrial kavite ve uterus subserozasında da Brenner tümörü bildirilmiştir.

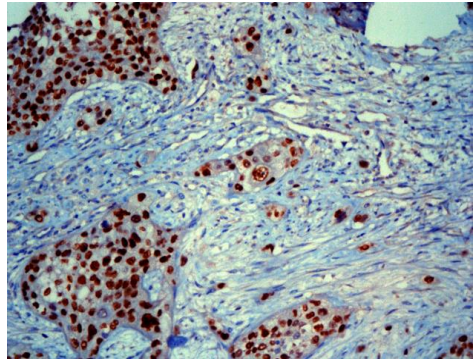
Genellikle insidental olarak saptanan Brenner tümörlerinin operasyon öncesi tanısı ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bu konu ile ilgili en güncel çalışmalardan biri, 2018 yılında Wienberger ve ark. (13) tarafından yayınlanan Brenner tümörlerinin ultrasonografik özellikleri ile ilgili çalışmadır. Bu çalışmaya 2003-2016 yılları arasında opere edilen 23 hasta dahil edilmiştir. Bu olgulardan 19'unda tümör unilateraldir. On altı olguda solid komponent bulunurken, bu solid komponentler üzerinde Doppler incelemede ya hiç akım görülmemiş ya da minimal kan akımı değerlendirilmiştir. Yüzde 57 olguda kalsifikasyon izlenmiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak, akustik gölgelenmeli kalsifikasyonlar içeren ve az kanlanan solid ovaryan kitle görünmesi durumunda Brenner tümörünün de akla gelmesi gerektiği vurgulanmıştır. Tümör belirteçlerinden ise genellikle CA125 üzerinde durulmuş, ancak CA125'in de ileri evre olgular dışında yol gösterici olamayacağı belirtilmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak Brenner tümörleri, overin nadir görülen epitelyal tümörleridir. Büyük oranda benign olan bu tümörler, genellikle insidental olarak saptanır. Çok daha nadir görülse de malign Brenner tümörleri, özellikle ileri evre olgularda, diğer over yüzey epitel karsinomları gibi intraabdominal ve lenfatik yayılım yapabilir ve kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili olabilir. Overlerin sonografik olarak değerlendirilmesinde kalsifiye, Doppler ultrasonografide az kanlanma gösteren ya da hiç kanlanma göstermeyen solid lezyonlar varlığında, akla Brenner tümörleri de getirilmelidir.



Şekil-3. Malign Brenner tümörü. Fibrotik over stroması içinde atipik (borderline) Brenner tümör adaları (sol üst ve sol altta) arasında, belirgin pleomorfizm ve atipi içeren infiltratif tümör grupları ve tek hücreler (orta ve sağda). Artmış mitotik aktivite (ok ile gösterilmiştir).



Şekil-4. Malign Brenner tümörü. İmmunohistokimyasal olarak nükleer p63 pozitifliği gösteren tümör hücreleri.

Kaynaklar

1. Brenner F. Das Oophoroma folliculare. Frankf Z Path 1907;1:150-71.
2. Lang SM, Mills AM, Cantrell LA. Malignant Brenner tumor of the ovary: Review and case report. Gynecol Oncol Rep 2017;3(22):26-31.
3. Seidman JD, Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with walthard cell nest. Arch Pathol Lab Med 2008;132(11):1753-60.
4. Yamamoto R, Fujita M, Kuwabara M, et al. Malignant Brenner tumors of the ovary and tumor markers: Case reports. Jpn J Clin Oncol 1999;29(6):308-13.
5. Silverberg SG. Brenner tumor of the ovary. A clinicopathologic study of 60 tumors in 54 women. Cancer 1971;28(3):588-96.
6. Jorgensen EO, Dockerty MB, Wilson RB, Welch JS. Clinicopathologic study of 53 cases of Brenner's tumors of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1970;108(1):122-7.
7. Yoonessi M, Abell MR. Brenner tumors of the ovary. Obstet Gynecol 1979;54(1):90-6.
8. Turgay B, Koyuncu K, Taşkın S, Ortaç UF. Features of ovarian Brenner tumors: Experience of a single tertiary center. Turk J Obstet Gynecol 2017;14(2):133-7.
9. Yue Z, Si T, Pan Z, et al. Malignant Brenner tumor of the ovary: Clinical, pathological and demographic analyses of 10 cases. Int J Clin Exp Pathol 2016;9(5):5642-6.
10. Austin RM and Norris HJ. Malignant Brenner tumor and transitional cell carcinoma of the ovary: A comparison. Int J Gynecol Pathol 1987;6(1):29-39.
11. Nasioudis D, Sisti G, Holcomb K, Kanninen T, Witkin SS. Malignant Brenner tumors of the ovary; a population-based analysis. Gynecol Oncol 2016;142(1):44-9.
12. Dada GM, Kebat TA, Dilek GB, Benzer ES, Pak I. Brenner tumor: A 2 case report; distinct macrocystic change and extraovarian localization. Ege Tıp Dergisi 2010;49(2):135-8.
13. Weinberger V, Mináf L, Felsing M, et al. Brenner tumor of the ovary - ultrasound features and clinical management of a rare ovarian tumor mimicking ovarian cancer. Ginekol Pol 2018;89(7):357-63.

Adrenokortikal karsinom: Tek merkez deneyimi

Adrenocortical cancer: Single center experience

Burcu Çakar Pınar Gürsoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Adrenokortikal kanserler nadir görülen bir kanser türüdür. Prognozları sitotoksik kemoteraplere rağmen oldukça kötüdür. Primer tedavi cerrahi olup, cerrahi sonrası nüks sıktır. Nüks eden olgularda daha kısa sağkalım izlenmektedir. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi yüksek riskli değerlendirilen vakalarda uygulanmaktadır. İnoperabl ya da metastatik hastalarda sitotoksik kemoterapi yapılabilir. Çalışmamızın amacı, nadir görülen bu hastalık grubunda merkez deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesine 2010-2018 yılları arasında adrenokortikal kanser (AKK) tanısı ile başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, adjuvan ve metastatik tedavi seçenekleri ve sağkalım süreleri değerlendirildi.

Bulgular: AKK tanısı ile bölümümüze başvuran 11 hasta mevcuttu. Hastalarımızın medyan yaşı 44 (31-69) idi. Tanı esnasında 3 hastada metastaz mevcuttu. Metastazı olmayan 8 hastanın 5'inde adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanmıştı. Tüm grupta medyan genel sağkalım (OS) 30,2 ay (%95 CI 7,9-52,4) idi. Lokal hastalıkta metastatik hastalığa göre medyan OS istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla lokal hastalık medyan OS 48,5, metastatik hastalık medyan OS 11,3; p=0,02). Adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastalarda sırasıyla medyan OS 48,5 ve 9 ay olmakla birlikte, hasta kollarının sayısının çok az olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilemedi.

Sonuç: AKK tanısı ile izlenen hastalarımızda adjuvan tedavi alan hastalarda almayanlara göre daha iyi OS eğilimi görüldü. Mevcut bulgular prospektif çok merkezli çalışmalar ile doğrulanmadıkça tedavi yaklaşımlarını değiştirmeyecektir.

Anahtar Sözcükler: Adrenokortikal kanser, adrenal, mitotan.

Abstract

Aim: Adrenocortical cancer is a rare type of disease. Prognosis is poor despite cytotoxic chemotherapies. The primary treatment is surgery however postoperative disease relapse is common. The survival is poorer in patients who develop recurrence. Adjuvant treatment may be performed in patients carrying high risk. Cytotoxic chemotherapy is the only treatment option for inoperable and metastatic patients. In our study, we aimed to evaluate our patient outcome in this rarely seen cancer type.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed medical records of patients with adrenocortical cancer admitted to Ege University Medical Oncology Clinic between 2010 and 2018. Patient demographics, treatment types for adjuvant and metastatic setting and survival data were collected.

Results: We identified 11 adrenocortical cancer patients. Median age was 44 (31-69). Three patients were metastatic at initial diagnosis. Five of 8 patients with nonmetastatic disease received adjuvant chemotherapy. The median overall survival (OS) was 30.2 months (%95 CI 7.9-52.4) in whole patient group. The median OS was found to be better in patients who presented with local disease than de novo metastatic setting (median OS 48.5 and 11.3 months respectively, p=0.02). The OS was 48.5 and 9 months respectively in patients who did and did not receive adjuvant treatment, however this finding was not found to be statistically significant.

Conclusion: Nonmetastatic adrenocortical tumor patients who received adjuvant chemotherapy was found to have a slightly favorable OS. However present findings may not enlighten the management of this disease without evaluating treatment efficacy of these patients on multicenter, prospective trial study results.

Keywords: Adrenocortical cancer, adrenal, mitotane.

Yazışma Adresi: Burcu Çakar
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi,
İzmir, Türkiye
E-posta: burcu.cakar@gmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 05.12.2018 Kabul Tarihi: 14.01.2019

Giriş

Adrenal kortikal karsinom (AKK), yılda milyonda 0,5-2 gibi bir oranda nadir görülen, adrenal bezin korteksinden köken alan tümörlerdir (1). Yaş açısından çocukluk çağı ve 4-5. dekatta olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir. Kadınlarda erkeklere göre 1,5 kat daha sık izlenir (2). Çoğu sporadik olmakla birlikte Li-Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedeman sendromu, multipl endokrin neoplazi Tip 1, familial polipozis koli sendromu gibi herediter sendromların bir parçasını oluşturabilmektedir (3). Beş yıllık sağkalım erken evre hastalıkta yaklaşık %45-60, ileri evre hastalıkta %10-15 civarında saptanmıştır. Hastaların bir kısmı hormon salınımına bağlı, bir kısmı da kitle etkisine ait semptomlarla başvurur. En sık glukokortikoid hormonu fazlalığıyla ilgili klinik şikâyetler görülür. Ancak karın ağrısı, bulantı, kusma gibi kitle etkisine ait semptomlarda görülebilir. Tanı için BT, MR kullanıldığı gibi son yıllarda pozitron emisyon tomografi (PET) de tercih edilebilmektedir (4). Kesin tanı için histopatolojik inceleme gereklidir.

Erken evre AKK'de primer tedavi cerrahidir (5). Bugün için hala altın standart transperitoneal adrenalectomi olmakla beraber seçilmiş vakalarda laparoskopik yöntem de uygulanabilir (6). Rutin olarak lenfadenektomi önerilmemektedir. Cerrahi rezeksiyon sonrası özellikle cerrahi sınır durumu en önemli prognostik faktörü oluşturmaktadır. Cerrahi tedavi sonrası adjuvan tedavi eğer evre-III ise, tam rezeksiyon uygulanamamışsa ve Ki-67 >%10 üzerinde ise düşünülebilir. Adjuvan tedavi için en sık kullanılan ajan mitotan olup tedavide optimal bir süre olmamakla beraber en az 2 yıl kullanım önerilmektedir (7-8). Cerrahi rezeksiyon yapılamayan veya metastatik AKK'li hastalarda en çok kullanılan sitotoksik tedavi rejimi etoposid, doksorubisin, cisplatin ve mitotani içeren EDP-M rejimidir. Hastaların dörtlü kombinasyon rejimini tolere edemeyeceği düşünüldürse cisplatin-mitotan da bir alternatif olabilir. Faz III *First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment* (FIRM-ACT) çalışmasında EDP-M rejimi ile genel sağkalım 14,8 ay, progresyonsuz sağkalım ise 17,1 ay olarak saptanmıştır (9).

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesine 2010-2018 yılları arasında AKK tanısı ile başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda tanı yaşı, cerrahi uygulanma durumu, adjuvan ya da sistemik tedavi kayıtları ve sağkalım durumları gözden geçirildi. Sürekli değişkenler medyan ve aralık, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Progresyonsuz sağkalım (PFS), metastatik hastalıkta tedavi başlangıcı ile progresyon arasındaki süre olarak; genel sağkalım (OS), hastalığın tanısı ile ölüm arasındaki süre olarak tanımlandı. Gruplar

arasındaki sağkalım *log-rank* testi ile karşılaştırıldı. Elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi için *SPSS 22 for Windows* bilgisayar programı, sağkalım süresi analizi için de Kaplan-Meier metodu kullanıldı.

Bulgular

Hasta özellikleri

Toplam 11 hasta tanımlandı. Hastaların 3'ünde tanı anında metastatik hastalık mevcuttu, 8'inde evre-III hastalık saptandı (Tablo-1). Hastaların medyan yaşı 44 (31-69) olup 7'si kadındı. Beş hasta asemptomatik iken 3 hastada karın ağrısı ve şişlik, 1 hastada kilo kaybı mevcuttu. On bir hastanın 3'ünde adrenal korteks hormonları yüksek saptandı. Bir hastada noradrenalin düzeyi yüksek iken, diğer iki hastada dehidroepiandrosteron (DHEA-S) düzeyi yüksek bulundu. Bütün hastaların ECOG performansları 0-1 idi. Metastatik hastalardan birinde akciğer ve karaciğer metastazı diğer iki hastada ise izole karaciğer metastazı mevcuttu.

Tedavi ve takip

Metastatik hastalık bulunmayan 8 hastaya lenfadenektomi yapılmaksızın transperitoneal adrenalectomi uygulandı ve hepsinde cerrahi sınır tümörsüz olarak değerlendirildi. Ki-67 düzeyleri ve tümör boyutu incelenen hastaların 5'ine adjuvan tedavi olarak mitotan uygulandı.

Adjuvan tedavi alan hastalardan sadece 2'sinde nüks ya da metastaz gelişmedi, diğer 6 hastada ise adjuvan tedavi sonrası nüks gelişti ve bunlardan 4'üne rerezeksiyon uygulandı. Metastatik hastalık gelişen 6 hastanın 5'ine 1.hat tedavi olarak etoposid, doksorubisin, sisplatin (EDP) içeren rejim uygulandı, 1 hasta genel durumunda hızlı bozulma nedeniyle tedavi başlanmadan kaybedildi.

İlk hatta farklı tedavi rejimleri ile tedavi edilen de novo metastatik 3 hasta takipte progresyon nedeniyle kaybedildi. Sadece 1 hasta 2.hat kemoterapi (KT) tedavisi aldı, diğer hastalarda ek sistemik tedavi uygulanamadı.

Tüm grupta medyan OS 30.2 ay (%95 CI 7,9-52,4) idi (Şekil-1). Lokal hastalıkta metastatik hastalığa göre medyan OS istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla lokal hastalık medyan OS:48,5, metastatik hastalık medyan OS: 11,3, p=0,02) (Şekil-2).

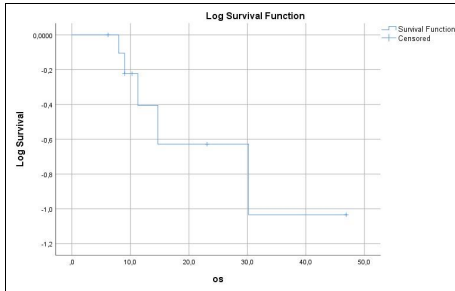
Tüm hasta grubunda medyan PFS 4.1ay (CI %0,8-7,3) izlendi. Lokal hastalık sonrası progresse olanlarda medyan PFS [3,5 ay (CI %0,6-2,3)], de novo metastatik hastalardan [6,8 ay (CI %0-15)] görece kötü olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Adjuvan KT almayan 3 hastanın 2'sinin; KT alan 5 hastanın 3'ünün takipte hastalık progresyonu ile kaybedildiği görüldü. Adjuvan KT alan ve almayan hastalarda sırasıyla medyan OS 9 ve 48,5 ay olmakla birlikte, hasta kollarının sayısının çok az olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmedi.

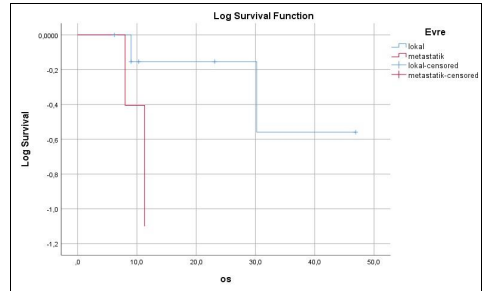
Tablo-1. Adrenokortikal Kanser Hasta Özellikleri.

Yaş	Cinsiyet	Tanı esnasında metastaz	Adjuvan tedavi	Ki-67 (%)	1.hat metastatik tedavi	Nükse kadar geçen süre (ay)	Progresyon kadar geçen süre (ay)	Son durum	Genel sağkalm (ay)
40	Kadın	Yok	Var	20	EDP-M	14,6	8,5	Eksitus	30,2
68	Erkek	Yok	Var	18	EDP	28,1	3	Eksitus	48,5
64	Kadın	Yok	Var	30	-	4		Eksitus	9
56	Kadın	Yok	Yok	18	-			Yaşiyor	6,2
46	Erkek	Yok	Var	12	-			Yaşiyor	9
44	Erkek	Yok	Yok	40	EDP-M	42,5	3,5	Yaşiyor	46,9
35	Kadın	Yok	Yok	18	EDP-M	19,5	2,9	Yaşiyor	23,1
35	Kadın	Yok	Var	38	EDP-M	4,1		Yaşiyor	10,3
31	Kadın	Var	Yok	42	CVD-M	-	1,3	Eksitus	14,7
35	Kadın	Var	Yok	22	Mitotan	-	11,3	Eksitus	11,3
69	Erkek	Var	Yok	*	CEA	-	6,8	Eksitus	8

EDP-M: Etoposid, doksorubisin, cisplatin, mitotan; CVD-M: Cisplatin, vinkristin, dakarbazin, mitotan; CEA: Cisplatin, etoposid, doksorubisin.
*Bilinmeyen değer.



Şekil-1. Tüm hasta grubunda genel sağkalm.



Şekil-2. Lokal ve metastatik hastalıkta genel sağkalm

Tartışma

AKK nadir görülen bir kanser türüdür (1). Cerrahi tedavi küratif olsa dahi 5 yıllık yaşam süreleri evre I,II, III ve IV'de sırayla %66, %58, %24 ve %0 olarak saptanmıştır. Adjuvan tedavi ve metastatik hastalıktaki sistemik tedavi seçeneklerinde de başarı oranları düşüktür. Hastaların %60 kadarında adrenal steroid hormon salınımının neden olduğu klinik semptomlar görülmektedir (1,10) Kliniğimize başvuran AKK'li hastalarda literatürden farklı olarak daha az sıklıkla endokrin semptomlar izlenmiştir. Hastaların %44'ünde glukokortikoid artışına bağlı aydede yüzü, hirsutizm ve hipertansiyon gibi şikâyetler ile başvuru görülmüştür. En sık metastaz yeri literatürle uyumlu olarak karaciğer ve akciğer olarak bulunmuştur.

AKK'lerin primer tedavisi cerrahidir. Tanı anında metastatik bile olsa eğer tümör ve metastazın %90'dan fazlası çıkarılabiliyorsa rezeksiyon düşünülebilir. Cerrahi sonrasında adjuvan tedaviyle ilgili çalışmalar sınırlı olmakla halen hasta alımı devam eden *Efficacy of Adjuvant Mitotane Treatment (ADIUVO)* çalışmasında özellikle düşük-orta riskli hastalar, Ki-67 <%10 hastalarda 2 yıl adjuvan mitotan çalışması değerlendirilmektedir (11).

Adjuvan tedavideki önemli kısıtlılıklardan birisi de ilaca bağlı yan etki sıklığının yüksek olması ve intolerans nedeniyle etkin doza hastaların bir kısmında ulaşılamamasıdır. Hastalarda 1,5 g/gün başlanarak, 4-6 gün içinde 6 g/gün dozuna ulaşılması ve kan mitotan düzeylerinin her 4-6 haftada bir ölçülerek 14-20 mg/dL düzeyinde olması hedeflenmelidir (12).

Nonmetastatik hastalarımızın tamamında tam rezeksiyon uygulanmış, Ki-67 değeri %10 üzerinde olan hastalar yüksek riskli kabul edilerek 8 hastadan 5'ine adjuvan KT verilmiştir. Adjuvan RT, sadece cerrahi sınır pozitifliği durumunda değerlendirildiğinden hiçbir hastaya RT endikasyonu konmamıştır (13).

Metastatik AKK için sınırlı sayıda tedavi seçeneği mevcuttur. Metastatik AKK'lerde mitotan tek başına ya da sisplatin, etoposid, doksorubisin, streptozosin gibi sitotoksik ajanlarla kombine olarak kullanılabilir. FIRM-ACT çalışmasında EDP-M ile streptozosin-mitotan karşılaştırılmış olup OS, PFS ve cevap oranlarında EDP-M lehine anlamlı yanıt sağlanmıştır (9). Metastaz ile başvuran ya da metastaz gelişen hastalarımızın 4'ü EDP-M, 1'i EDP, 1 hasta mitotan, 1 hasta siklofosamid, vinkristin, dakarbazin, mitotan (CVD-M) ve 1 hasta cisplatin, etoposid, doksorubisin (CEA) rejimi almıştır.

Standart sitotoksik kemoterapilerle iyi yanıt alınamayan hastalarda moleküler patogeneze temelli hedef tedavilerin değerlendirilmesi ile daha iyi yanıt oranları elde edilebilir. Kanser Genom Atlas (TCGA) analizinde 91 adrenal kortikal tümör değerlendirildiğinde hücre büyümesinde rol alan peptid hormonu kodlayan insülin büyüme faktörü-2 (IGF-2) aşırı ekspresyonu ve hücre siklus düzenlenmesinde rol alan tümör protein 53 de (TP53) de mutasyon izlenmiştir (14).

Anti insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1R) cixutumumab ya da linsitinib ile ilgili çalışmalar yapılmış

olup özellikle parsiyel cevap ve stabil hastalık açısından küçük bir alt grupta fayda sağlamıştır, ancak ortalama PFS 6 hafta olarak izlenmiştir (15).

Sonuç

AKK, nadir bir hastalık olduğundan tüm merkezlerde deneyim oranları kısıtlı olmaktadır. Prospektif tasarlanan çok merkezli çalışmalarda, tedavi öncesi moleküler analizlerin de uygulanmasıyla denenecek tedavi seçeneklerinin etkinliği daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilir.

Kaynaklar

1. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, evaluation and treatment. J Urol 2003;169(1):5-11.
2. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: Analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. Surgery 1996;119(2):161-70.
3. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(12):5367-84.
4. Schultz CL, Haaga JR, Fletcher BD, Alfidi RJ, Schultz MA. Magnetic resonance imaging of the adrenal glands: A comparison with computed tomography. Am J Roentgenol 1984;143(6):1235-40.
5. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. Lancet Oncol 2004;5(12):718-26.
6. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. Eur Urol 2010;57(5):873-8.
7. Dickstein G, Shechner C, Arad E, Best LA, Nativ O. Is there a role for low doses of mitotane (o,p'-DDD) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? J Clin Endocrinol Metab 1998;83(9):3100-3.
8. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Cancer 1993;71(10):3119-23.
9. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Engl J Med 2012;366(23):2189-97.
10. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: Clinical update. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(6):2027-37.
11. U.S National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov. Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00777244>
12. Fassnacht M, Allolio B. What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? Clin Endocrinol 2010;73(5):561-5.
13. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. Cancer 2009;115(13):2816-23.
14. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23(2):261-71.
15. Barlaskar FM, Spalding AC, Heaton JH, et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(1):204-12.

Distal pediküllü sural fleplerde venöz dolaşım modifikasyonları

Venous circulation modifications in distal pedicled sural flaps

Aydın Turan

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Öz

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, distal pediküllü sural fleplerde venöz konjesyonu önlemek için venöz dolaşımında yapılan modifikasyonun klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada, 1/2 distal bacakta doku defekti olan toplam 15 hasta ameliyat edildi. Hastaların 10'unda ekspande edilmiş, 5'inde ise ekspande edilmemiş distal pediküllü sural flep kullanıldı. Venöz konjesyonu önlemek için *lesser saphenous vein* (LSV) flebin distal ucunda alıcı alandaki yüzeyel bir vene anastomoz edildi ve flebin proksimalinde pedikül içine girmeden bağlandı. Hastalar postoperatif 32 ay takip edildi.

Bulgular: Venöz anastomoz yapılmayan ilk vakada venöz konjesyon gelişti. Aralıklı flebotomi yapılmasına rağmen konjesyon giderilemedi ve flepte kısmi nekroz gelişti. Venöz anastomoz yapılan 14 vakada ise venöz konjesyon ve flep kaybı gibi herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Ters akımlı sural fleplerde venöz konjesyon kısmi ya da total flep kaybı gibi komplikasyonlarının başlıca nedenidir. LSV pediküle girmeden bağlanırsa flep proksimalindeki dokuların (ayak) venöz kanı flep içine giremeyecektir. Buna ek olarak, alıcı alan çevresindeki bir yüzeyel ven ile LSV arasında anastomoz yapılırsa anterograd yani doğal bir venöz dönüş sağlanacaktır. Doğal bir venöz dönüş sağlandığı için venöz konjesyon ve buna bağlı komplikasyonlar da gelişmeyecektir.

Anahtar Sözcükler: Distal pediküllü sural flep, flep yaşamı, venöz dolaşım modifikasyonları.

Abstract

Aim: The aim of this retrospective study was to evaluate the clinical results of the efficacy of a modification in the venous circulation of the distal pedicled sural flap so as to diminish the venous congestion.

Materials and Methods: Fifteen patients presenting with tissue defects in the distal half of the leg were reconstructed with distal pedicled sural flaps. In 10 out of 15 patients, the sural flaps were preexpanded before transposition. The lesser saphenous vein was ligated at the proximal end of the flap before entering the pedicle and distal end of the vein was also anastomosed to a superficial leg vein to improve the venous congestion in the flap. The patients were followed up for 32 months postoperatively.

Results: Partial flap necrosis was observed in the first patient of the series where a venous anastomosis was not performed, despite the vein ligation in the proximal entry to the flap. In the remaining 14 patients where a venous anastomosis was performed no flap necrosis was observed.

Conclusion: Venous congestion is the main factor leading to partial or total flap necrosis in distally based sural flaps. If the lesser saphenous vein is ligated before entry to the pedicle, the venous blood of the foot could not enter the flap, but still venous congestion could occur in flap circulation. To improve the venous congestion an additional venous anastomosis between the lesser saphenous vein and a superficial vein around the recipient area a natural venous return could be facilitated and potential complications could be avoided.

Keywords: Distally pedicled sural flap, flap viability, modifications of venous circulation.

Yazışma Adresi: Aydın Turan

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

E-mail: aturanprs@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 22.12.2018 Kabul Tarihi: 22.01.2019

Giriş

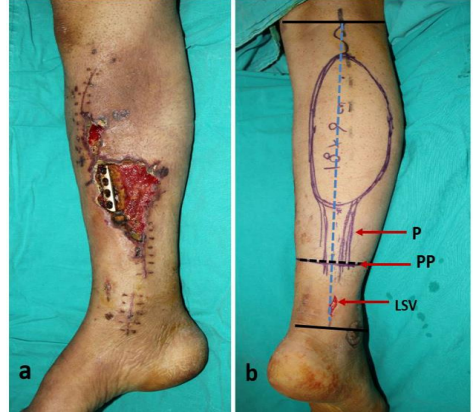
Alt ekstremité ve ayakta yumuşak doku defektlerinin kapatılması önemli zorluklar içermektedir. Bu defektlerin kapatılmasında ters akımlı sural flep, çeşitli modifikasyonlarla sık kullanılan bir cerrahi seçenék olmuştur. Bu flepte kısmi veya total flep kaybı gibi komplikasyon oranları yüksektir ve bunun başlıca nedeni de venöz konjesyondur. Bu çalışmada söz konusu komplikasyonları azaltmak için ters akımlı sural flep, venöz dolaşım açısından modifiye edilerek kullanıldı. *lesser saphenous vein* (LSV) flep proksimalinde pediküle girmeden bağlandı ve flep distalinde ise alıcı alan yakınındaki yüzeysel bir vene, anastomoz yapıldı. Toplam 15 hastanın 10'unda; flep ekspande edilerek interpolasyon flebi şeklinde, kalan 5'inde ise ekspande edilmeden, ada flebi şeklinde kullanıldı. Çalışmada ilk vakada sadece LSV, pediküle girmeden bağlandı ancak venöz konjesyon engellenemedi. Sonrakilerde ise LSV hem pediküle girmeden bağlandı hem de flep distalinde alıcı alan yakınındaki yüzeysel bir vene anastomoz yapıldı. Ven anastomozu yapılan vakalarda, venöz konjesyon ve flep kaybı görülmeydi.

Distal pediküllü sural fleplerde yapılan bu venöz dolaşım modifikasyonları ile flep yaşamı artırılarak 1/2 distal bacak ve ayakta yumuşak doku defektlerinin kapatılmasında güvenli bir cerrahi tedavi seçeneği geliştirilebilir.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif klinik bir araştırma olan çalışmamız için yerel etik kuruldan onam alındı. Bu çalışmada; yaş ortalaması 40 (23-57) olan 11'i erkek, 4'ü kadın, toplam 15 hasta ameliyat edildi. Lezyonların 9'u travma, 4'ü yanık kontraktürü, 2'si trofik ülserle bağlı doku defektiydi. Lezyonların 7'si ayak dorsumu, 3'ü ayak laterali, 2'si ayak topuğu ve 3'ü 1/2 distal bacak yerleşimliydi. Hastaların 10'unda ekspande edilmiş, 5'inde ise ekspande edilmemiş, 13x10 - 18x9 cm boyutlarında ters akımlı sural veno-nöro adipofasiyal flep kullanıldı. Ameliyatlarda spinal anestezi altında, pron (yüz üstü) pozisyonda yapıldı. Hastalar, postoperatif dönemde ortalama 32 ay (4 ay-5 yıl) süreyle izlendi.

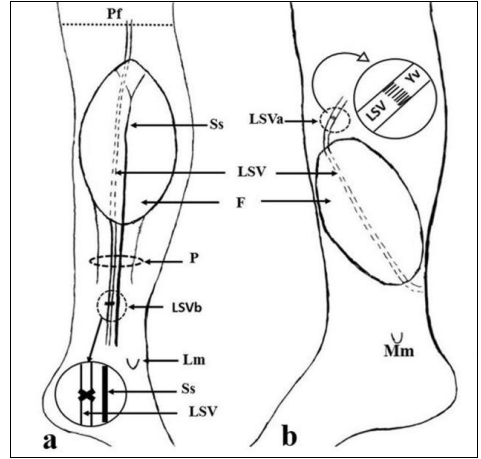
Cerrahi Teknik, lateral malleol ile aşil tendonu arasında çizilen transvers bir çizginin orta noktasından, popliteal fossanın orta noktasına çizilen bir çizgi ile LSV ve sural sinirin trasesi belirlendi. Flep, cilt adası ve pedikül bu çizgi üzerinde olacak şekilde flep çizimi yapıldı. Defekt alanın boyutlarına bağlı olarak, flep boyutları ve dönme noktasına (*pivot point*, lateral malleolün 6-8 cm proksimali) bağlı olarak da pedikülün uzunluğu belirlendi (Şekil-1). Flepler, 3-5 cm genişliğindeki pedikül üzerinden kaldırıldı. Interpolasyon yapılan fleplerde, pedikül içindeki vasküler yapıların korunması için 1,5-2 cm genişliğinde bir cilt şeridi, pedikül boyunca sağlam bırakıldı.



Şekil-1. a. Sağ bacak medial yüzdeki doku defektinin intraoperatif görünümü. b. Sağ bacak posterior yüzde distal pediküllü sural flebin çizimi.

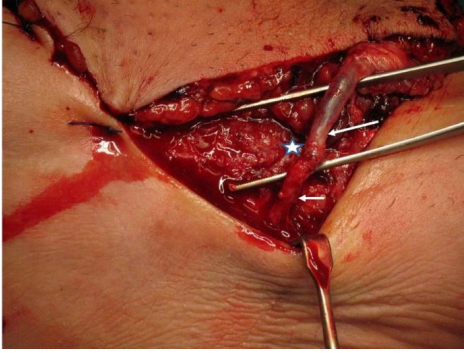
P: Pedikül, PP: *Pivot point*, LSV: *Lesser saphenous vein*'in bağlandığı nokta.

Bütün fleplerde, flebe venöz kan girişini engellemek için LSV pediküle girmeden bağlandı. Ayrıca ilk hastada (ekspande flep kullanılan) 2 saat aralıklar ile 24 saat flebotomi yapıldı, kalan 14 hastada LSV defekt alan çevresindeki yüzeysel bir vene, anastomoz yapıldı (Şekil-2,3).



Şekil-2. Distal pediküllü sural fleplerde yapılan venöz dolaşım modifikasyonunun şematik çizimi. a. Flep kaldırılırken LSV'nin flep pedikülüne girmeden bağlanması. b. Flebin defekt alana adaptasyonu sırasında LSV'nin yüzeysel bir vene anastomozu.

F: Flep, LSV: *Lesser saphenous vein*, LSVb: LSV'nin flep proksimalinde pediküle girmeden bağlandığı nokta, LSVa: LSV'nin flep distalinde yüzeysel bir vene anastomoz yapıldığı nokta, Lm: Lateral malleol, Mm: Medial malleol, P: Pedikül, Pf: Popliteal fossa, Ss: Sural sinir, Yv: Yüzeysel ven.



Şekil-3. LSV'nin flep alıcı alanda yüzeyel bir vene uç-uca anastomozu. Uzun ok, LSV; Kısa ok, yüzeyel ven; Yıldız, anastomoz noktası.

Ekspande edilen fleplerde, ilk seansta flep donör alanına 240-400 mL'lik doku genişletici yerleştirildi ve doku genişletici 20-40 mL izotonik ile şişirildi. Yaklaşık 2 hafta sonra başlanarak haftada iki kez olmak üzere doku genişleticinin hacmine bağlı olarak, 25-50 mL izotonik ile şişirildi. Ekspande edilen flepler istenilen boyutlara ulaştığında kaldırıldı ve interpolasyon yapılarak, defekt alana adapte edildi (Şekil-4).

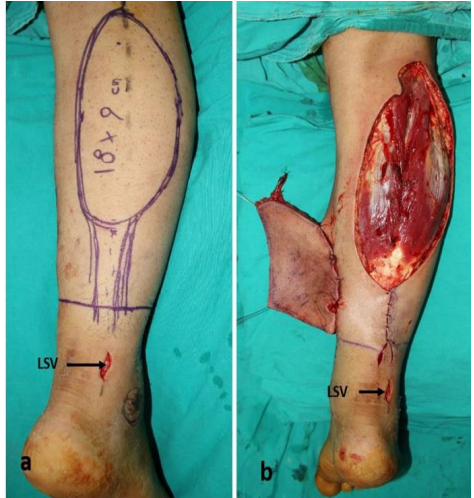


Şekil-4. a. Bacak posterior yüzde ekspande edilmiş sural flep. b. Flebin defekt alana adaptasyonu.

Adaptasyondan 3 hafta sonra, fleplerin pedikülleri kesilerek, adaptasyonları tamamlandı (Şekil-5). Ekspande edilmeyen flepler; ada flebi şeklinde kaldırılıp, defekt alana adapte edildi (Şekil-6,7). Ekspande edilen fleplerin donör alanları primer kapatıldı, ekspande edilmeyen fleplerin donör alanları ise kısmi kalınlıklı, deri greftleri ile kapatıldı.



Şekil-5. Flebin ilk adaptasyonundan 3 hafta sonra pedikülünün kesilerek adaptasyonunun tamamlanmış hali.



Şekil-6. a. Ekspande edilmeden kullanılan sural flebin sağ bacak posterior yüzdeki çizimi. b. Flebin kaldırıldıktan sonra cilt altı tünelden geçirilerek defekt alana taşınması. LSV; LSV'nin bağlandığı nokta.



Şekil-7. a. Defekt alana taşınan flebin distal ucundaki LSV'nin alıcı alandaki bir yüzeyel vene anastomozu. b. Flep adaptasyonunun tamamlanmış hali.

Bulgular

Flebotomi yapılan ilk hastada, ilk 6 saatte venöz konjesyon gelişmeye başladı. İlk saatlerde kendiliğinden boşalan venöz kan; ilerleyen saatlerde kateterin tıkanması ve LSV'nin tromboze olması sonucu, flep distalinden boşaltılmadığı için konjesyon devam etti (Şekil-8) ve sonuçta flebin distal ucunda, kısmi nekroz gelişti. LSV anastomozu yapılan sonraki 14 hastada, fleplerin hiçbirinde venöz konjesyon veya kısmi ya da total flep nekrozu gelişmedi (Şekil-9).



Şekil-8. LSV'nin alıcı alandaki bir yüzeyel vene anastomoz yapılmadığı ancak bir kateter yardımıyla flebotomi yapılan bir flepte postoperatif 48. saatte gelişen venöz konjesyon.



Şekil-9. a. Ekspande edilerek kullanılan bir sural flebin postoperatif 26. aydaki görünümü b. Ekspande edilmeden kullanılan bir sural flebin postoperatif 7. aydaki görünümü.

Tartışma

Ters akımlı sural fleplerde venöz konjesyon, kısmi cilt nekrozu ve total flep kaybı gibi komplikasyonların görülme oranı (%4,8-50) yüksektir (1-3). Bu komplikasyonları azaltmak için flep dizaynında çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır (3-7). Bu flepler ayrıca geciktirme (*delay*) yapılarak da kullanılmıştır (8,9). Yine de istenilen düzeye indirilememiştir. Bu komplikasyonların temel nedeni flepte doğal bir venöz akımın sağlanamamasıdır. Doğal bir venöz akım olmadığı sürece; flebin venöz yükü artmakta, bu da venöz konjesyonun tetiklediği komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu fleplerde venöz konjesyonu azaltmak için çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda venöz dolaşım modifikasyonları yapılmıştır (10-12).

Bu dolaşım modifikasyonları temel olarak üç farklı şekilde yapılmıştır:

- 1-Flebin distal ucundaki LSV'den aralıklı flebotomi yapılmıştır (11-13).
- 2-LSV flebin proksimal ucunda pediküle girmeden bağlanmıştır (14,15).
- 3-Flebin distal ucundaki LSV alıcı alandaki yüzeyel bir vene, anastomoz edilmiştir (11,13,14).

Ama flepteki venöz yükü azaltmak için LSV'nin hem flebe girmeden bağlandığı hem de flep çıkışında alıcı alandaki yüzeyel bir vene anastomoz yapıldığı bir flep modifikasyonuna, literatürde rastlanmamıştır.

Ters akımlı bu flebin arteriyel ve venöz akım özellikleri incelendiğinde, doğal olmayan bir kan akımına sahip olduğu görülür. Flebin arteriyel kan akımı sural sinir ve LSV'nin çevresindeki arteriyel ağ tarafından sağlanır ve venöz kan akımı ise LSV'nin çevresindeki kollateral (*comitant*) venler tarafından ters yönde (*retrograd*) akarak sağlanır (16,17). Flebin ters akımlı

kaldırılmasının kaçınılmaz sonucu olarak, LSV flebin distal ucunda bağlanmaktadır. LSV flep distalinde bağlandığı için de flepte doğal bir venöz dönüş olmamaktadır. Bu durumda hem flebin kendi venöz kanı, hem de ayaktan gelen venöz kan, flebin venöz kan yükünü arttırmakta, bu da venöz konjesyona neden olmaktadır (18). Yukarıda belirtilen venöz akım modifikasyonlarının 3'ünde de flepte doğal bir venöz dönüş sağlanamamıştır.

Birinci modifikasyonda; flebin kendi venöz kanına ek olarak ayaktan gelen venöz kan da flebe girmiştir. Flebotomi ile kateterin veya venin tıkanması sonucu flepteki bu venöz kan yükü yeterli düzeyde boşaltılamamıştır.

İkinci modifikasyonda; sadece ayaktan gelen venöz kanın flebe girişi engellenmiştir ancak; flebin kendi venöz kanı, LSV'nin çevresindeki küçük kollateral venlerden ters yönde akarak, yeterli düzeyde boşalamamıştır

Üçüncü modifikasyonda; flepte düz bir venöz akış yönü sağlanmakla birlikte, flebin kendi venöz kanına ek olarak ayaktan gelen venöz kan da flebe girmiş ve flebin venöz kan yükünü artırmıştır.

Bu fleplerde doğal bir venöz dolaşım ancak ikinci ve üçüncü modifikasyonların birlikte yapılmasıyla mümkün olacağı düşüncesinden hareketle bu çalışmada; ikinci ve üçüncü modifikasyonlar birlikte gerçekleştirilmiş ve sonuçta, ters akımlı sural flepte doğal bir venöz dönüş sağlanmıştır. Doğal bir venöz dolaşım sağlandığı için venöz konjesyon ve buna bağlı gelişen kısmi ya da total flep kaybı gibi komplikasyonlar gelişmemiştir.

Bu çalışma kapsamındaki ilk vakada, LSV flebin proksimalinde, pedikül içine girmeden bağlanarak ayaktan gelen venöz kanın flep içine girişi engellenmesine ve ayrıca flebotomi yapılmasına rağmen flepte venöz konjesyon ve sonucunda da flep distalinde nekroz gelişmiştir.

Bu nedenle daha sonraki 14 vakada, LSV hem flebin proksimalinde, pedikül içine girmeden bağlanmış hem de flebin distal ucunda alıcı alandaki yüzeysel bir vene anastomoz edilmiştir. Bu 14 vakada ters akımlı sural fleplerde doğal bir venöz dönüş sağlanmıştır ve bunun sonucu olarak da venöz konjesyon, kısmi ya da total nekroz gibi komplikasyonlar gelişmemiştir.

Sonuç

Ayak ve bacağın 1/2 alt yarısındaki yumuşak doku defektleri kapatılması zor olan defektlerdir. Nedeni ise özellikle orta ve büyük boyutlu defektlerin çevresinde, bu defektleri kapatmak için kullanılabilecek yumuşak doku olmamasıdır. Bu nedenle de bu defektlerin kapatılmasında serbest ya da pediküllü bölgesel flepler kullanılmaktadır. Pediküllü flepler arasında, ters akımlı sural flep; geniş boyutlarda kaldırılabilmesinin yanında, uzun bir pediküle sahip olduğu için önemli bir seçenek olarak, uzun yıllardır kullanılagelmıştır. Ters akımlı sural flep, ters akımlı olmasının kaçınılmaz bir sonucu olarak doğal olmayan bir kan akımına sahiptir. Venöz akımın retrograd olması ve flebin proksimalindeki dokuların venöz kanının da LSV ile flep içine girmesi, flepte venöz konjesyona neden olmaktadır. Bu venöz konjesyon, kısmi ya da total flep kaybı gibi komplikasyonların başlıca nedenidir. LSV pediküle girmeden bağlanırsa, flep proksimalindeki dokuların (ayak) venöz kanı, flep içine giremeyecektir. Buna ek olarak LSV flebin distal ucunda alıcı alan çevresindeki bir yüzeysel vene anastomoz yapılırsa, anterograd (doğal) bir venöz dönüş sağlanacaktır.

Bu çalışmada yapılmış olan da budur. Ters akımlı sural flepte, doğal bir venöz dönüş sağlandığı için venöz konjesyon ve buna bağlı kısmi ya da total flep kaybı görülmemiştir.

Teşekkür

Bu çalışmanın oluşmasında emeği geçen Prof.Dr. Naci Kostakoğlu'na katkılarından dolayı teşekkür ediyorum.

Kaynaklar

1. Rothenberger J, Krauss S, Held M, et al. Assessment of sural flap microcirculation: Which position maintains the optimal perfusion? J Plast Reconstr Aesthet Surg 2016;69(4):538-44.
2. Lee HI, Ha SH, Yu SO, Park MJ, Chae SH, Lee GJ. Reverse sural artery island flap with skin extension along the pedicle. J Foot Ankle Surg 2016;55(3):470-5.
3. Sugg KB, Schaub TA, Concannon MJ, Cederna PS, Brown DL. The reverse superficial sural artery flap revisited for complex lower extremity and foot reconstruction. Plast Reconstr Surg Glob Open 2015;3(9):e519.
4. Mohammadkhan N, Motamed S, Hosseini SN, et al. Complex technique of large sural flap: An alternative option for free flap in large defect of the traumatized foot. Acta Med Iran 2011;49(4):195-200.
5. Muppireddy S, Srikanth R. Distally based reverse sural artery flap as an interpolation flap. Int J Res Orthop 2017;3(1):61-5.
6. Ebrahiem AA, Manas RK, Vinagre G. Distally based sural artery peroneus flap (DBSPF) for foot and ankle reconstruction. Plast Reconstr Surg Glob Open 2017;5(4):e1276.
7. Yilmaz M, Karatas O, Barutcu A. The distally based superficial sural artery island flap: Clinical experiences and modifications. Plast Reconstr Surg 1998;102(7):2358-67.
8. Howard L, Keith EF, Alessio B, Steffen PB, Detlev E, Levin SL. The distally based sural flap for foot and ankle reconstruction. Tech Foot Ankle Surg 2007; 6(2):118-22.

9. Park JK, Kim KY, Kim SH, Choi J, Yang JY. Versatility of delayed reverse sural flap for reconstruction of the distal lower extremity in high-risk patients. *Arch Hand Microsurg* 2017;22(4):280-7.
10. Chang SM, Gu YD, Li JF. Comparison of different managements of large superficial veins in distally based fasciocutaneous flaps with a veno-neuro-adipofascial pedicle: An experimental study using a rabbit model. *Microsurgery* 2003;23(6):555-60.
11. Wong CH, Tan BK. Intermittent short saphenous vein phlebotomy: an effective technique of relieving venouscongestion in the distally based sural artery flap. *Ann Plast Surg* 2007;58(3):303-7.
12. Tan O, Atik B, Bekerecioglu M. Supercharged reverse-flow sural flap: A new modification increasing the reliability of the flap. *Microsurgery* 2005;25(1):36-43.
13. Adel MT, Ahmed AH, Mohamed AN, Hazem ET. Distally based sural artery flap: Simple measures to increase versatility and reduce complications. *J Plast Reconstr Surg* 2014;38(1):63-9.
14. Herlin C, Sinna R, Hamoui M, Canovas F, Captier G, Chaput B. Distal lower extremity coverage by distally based sural flaps: Methods to increase their vascular reliability. *Ann Chir Plast Esthet* 2017;62(1):45-54.
15. Zhang FH, Chang SM, Lin SQ, et al. Modified distally based sural neuro-veno-fasciocutaneous flap: Anatomical study and clinical applications. *Microsurgery* 2005;25(7):543-50.
16. Hasegawa M, Torii S, Katoh H, Esaki S. The distally based superficial sural artery flap. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(5):1012-20.
17. Mok WL, Por YC, Tan BK. Distally based sural artery adipofascial flap based on single sural nerve branch: Anatomy and clinical applications. *Arch Plast Surg* 2014;41(6):709-15.
18. Chang SM, Li XH, Gu YD. Distally based perforator sural flaps for foot and ankle reconstruction. *World J Orthop* 2015;6(3):322-30.

Gonadotropin ile oluşturulan kontrollü ovaryan stimülasyon-intrauterin inseminasyon sikluslarında kullanılan progesteron formunun ve tedavi etkinliğinin karşılaştırılması

Comparison of the progesterone form used in gonadotropin induced controlled ovarian stimulation-intrauterine insemination cycles and treatment efficacy

Meryem Kuru Pekcan Gülnur Özakşit

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Gonadotropin ile ovulasyon induksiyonu yapılmış olan olgularda lüteal faz desteği için kullanılan progesteron formlarının gebelik başarısı açısından farklılık olup olmadığını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Zekai Tahir Burak SUAM infertilite polikliniğine Mart 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında başvuran Gonadotropin (GND) tedavisi başlanarak kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) ve intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanan 315 olgu dahil edildi. Bazal hormon değerleri, infertilite tipi, süresi, GND başlangıç dozu, total kullanılan GND dozu, HCG günü estradiol (E2) düzeyi, HCG günü endometrium kalınlığı, indüksiyon süresi ve gebelik oluşumu gibi demografik ve klinik değişkenleri hastane kayıtları ile hasta dosyalarından kaydedildi. Ultrasonografide en az 1 adet ≥ 18 mm çaplı dominant folikül elde edilince ovulasyon 250 µg rekombinant hCG ya da 10000 IU üriner hCG ile gerçekleştirildi ve 36 saat sonra IUI işlemi uygulandı. Lüteal faz desteği olarak günlük tek doz %8 vaginal jel verilen hastalarla, natürel mikronize progesteron oral kapsül verilen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar belirtilen değişkenler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı her iki grupta sırasıyla $28,7 \pm 5,0$ ve $28,8 \pm 5,4$ idi ($p=0,839$). Gruplar arasında yaş, BMI, hormonal parametreler, infertilite süresi, HCG günü bakılan endometrium kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Klinik gebelik oranlarına bakıldığında; naturel mikronize progesteron kullanılan grupta %14,2 ($n=22$), %8 vaginal progesteron kullanılan grupta ise %12,5 ($n=19$) idi ($p=0,7$).

Sonuç: Oral progesteron formu kolay uygulanabilirliği, tedavi maliyetinin daha düşük olması nedeniyle vaginal progesteron formu yerine uygun endikasyonlu hastalarda tercih edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Gonadotropin, intrauterin inseminasyon, lüteal faz desteği, progesteron, gebelik.

Abstract

Aim: To compare the progesterone forms used for luteal phase support during gonadotropin-induced ovulation induction in terms of pregnancy success.

Materials and Methods: This study included 315 cases of controlled ovulation stimulation and IUI, using from gonadotropin therapy applied to Zekai Tahir Burak SUAM infertility polyclinic between March 2017 and February 2018. Demographic, clinical variables and pregnancy rates were recorded from hospital records and patient files. When at least 1 dominant follicle with ≥ 18 mm diameter was obtained on ultrasonography, ovulation was performed with 250 µg recombinant hCG or 10000 IU urinary hCG and IUI treatment was performed after 36 hours. Patients were divided into two groups; given 8% vaginal gel or natural oral micronized progesterone capsule as luteal phase support. The groups were statistically compared in terms of the variables mentioned.

Results: The mean age of the patients included in the study was $28,7 \pm 5,0$ and $28,8 \pm 5,4$ in both groups, respectively ($p=0,839$). There was no statistically significant difference between groups in terms of age, BMI, hormonal parameters, duration of infertility, endometrium thickness on HCG day ($p>0,05$). When the clinical pregnancy rates are examined; 14.2% ($n=22$) in the group with natural micronized progesterone and 12.5% ($n=19$) in the group using vaginal progesterone ($p=0,7$).

Conclusion: Oral progesterone form may be preferred in patients with appropriate indication instead of vaginal progesterone form because of its easy applicability and lower cost of treatment.

Keywords: Gonadotropin, intrauterine insemination, luteal phase support, progesterone, pregnancy.

Yazışma Adresi: Meryem Kuru Pekcan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: meryemkuru@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 07.08.2018 Kabul Tarihi: 16.10.2018

Giriş

Embriyonik implantasyon lüteal fazda meydana gelmekte olup, lüteal fazın sağlıklı işleyişine bağlı olarak; optimal foliküler gelişim, granüloza hücrelerinden progesteron salınımı, korpus lüteumun vaskülarizasyonu, endometriumda östrojenin progesteron reseptörlerini indüklemesi sağlanabilmektedir (1).

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) esnasında Gonadotropin serbestleştirici hormon (GNRH) agonistlerinin kullanımına bağlı olarak lüteinize edici hormon (LH) baskılanması, lüteal faz yetmezliğine neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda in vitro fertilizasyon (IVF) sonrası progesteron kullanımının implantasyon ve gebelik başarı şansını artırdığı gösterilmiştir (2-4). Gonadotropin (GND) ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda lüteal destek olarak progesteron uygulanmaktadır. Progesteron; oral, intramüsküler, nazal, transdermal ve intravaginal olarak kullanılabilir. Yetersiz emilim ve biyoyararlanım farklılığından dolayı tüm formlar aynı etkinlikte kullanılamamaktadır. En çok tercih edilen kullanım şekli oral yada intravaginal formdur.

Çalışmamızda, gonadotropin ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sonrası lüteal faz desteği için kullanılan progesteron formlarının gebelik sonuçlarına etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi infertilite kliniğine Mart 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında başvuran; GND tedavisi başlanarak, kontrollü ovulasyon stimülasyonu (KOS) ve devamında intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanan 23-44 yaş arası 315 infertil hasta dahil edildi. Hastanenin eğitim planlama kurulundan gerekli onay alınarak (4/5/2018 tarih, karar No: 4), Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak çalışma dizayn edildi.

Hastalara bazal ultrasonografik muayene yapılarak, menstrüel siklusun 3.-5. günü arasında serum folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), estradiol (E2), tiroid stimüle edici hormon (TSH), prolaktin (PRL) değerleri, adetini 21. günü progesteron düzeyi bakıldı. Histerosalpingografi (HSG) sonuçları ve eşlerinin spermogram sonuçları incelendi. İlaç kullanım öyküsü olan, hormonal bozukluğu olan, tedavi sırasında hiperstimüle olan, bilateral tubal patoloji saptanan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), bazal hormon değerleri (FSH, LH, E2), infertilite tipi, süresi, indüksiyon için kullanılan gonadotropin (GND) başlangıç dozu, total kullanılan

GND dozu, HCG (insan koriyonik gonadotropin) günü estradiol (E2) düzeyi, HCG günü endometrium kalınlığı, indüksiyon süresi ve gebelik oluşumu gibi demografik ve klinik değişkenleri hastane kayıtları ile hasta dosyalarından kaydedildi. GND tedavisi olarak siklusun 3-5.günü bazal ultrasonografide(USG) kist olmadığı teyit edilerek; 37,5-75 IU / gün FSH / HMG (Gonal-F®, Merck Sereno/Menogon®, Ferring Pharmaceuticals, İstanbul, Turkey) başlandı. Ovaryan stimülasyon esnasında seri USG takipleri yapıldı. Ultrasonografide en az 1 adet ≥ 18 mm çaplı dominant folikül elde edilince ovulasyon 250 mikrogram rekombinant hCG (Ovitrelle®, Merck, İstanbul, Turkey) ya da 10000 IU üriner hCG (Pregnyl®, Organon, İstanbul, Turkey) ile gerçekleştirildi ve 36 saat sonra IUI işlemi uygulandı. Lüteal faz desteği olarak günlük tek doz %8 vaginal jel (Crinone 8% vaginal gel; Serono, İstanbul, Turkey) verilen hastalarla, natürel mikronize progesteron oral kapsül (2x200 mg/gün) (Progesteran kapsül; Koçak, İstanbul, Turkey) verilen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar belirtilen değişkenler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ultrasonografik olarak fetal kardiyak aktiviteye sahip intrauterin gebelik varlığı klinik gebelik olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi *Statistical Package for the Social Sciences version 22.0* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler ve sıklıklar bilgisayar yardımı ile hesaplanırken verilerin normal dağılımı *Shapiro Wilk* testi ile sınıandı. Sürekli değişkenler ortalamaya±standart sapma ile nominal değişkenler sayı (yüzde) ile gösterildi. Normal dağılıma uyan veriler iki grup arasında *student's t-test* kullanılarak karşılaştırılırken, normal dağılıma uymayanlar *Mann Whitney-U* ile test edildi. Kategorik değişkenler için *Pearson ki-kare* veya *Fisher's exact test* duruma uygun şekilde kullanıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Çalışmaya toplam 315 hasta dahil edilmiş olup hastaların ortalama yaşı her iki grupta sırasıyla 28,7±5,0 ve 28,8±5,4 idi (p=0,839). Gruplar arasında yaş, VKİ, hormonal parametreler, infertilite süresi, HCG günü bakılan endometrium kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Klinik gebelik oranlarına bakıldığında; naturel oral mikronize progesteron kullanılan grupta %14,2 (n=22), %8 vaginal progesteron kullanılan grupta ise %12,5 (n=19) olup 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,7).

Tablo-1: Olguların Demografik, Klinik Özellikleri ve Gebelik Sonuçları.

	Naturel Mikronize Progesteron Grup (n= 157)	%8 Vaginal Progesteron Grup (n=158)	p*
Yaş (yıl)	28,7±5,0	28,8±5,4	0,839
VKİ (kg/m ²)	24,7±3,3	24,9±3,2	0,822
FSH	6,5±1,4	6,7±1,6	0,543
LH	5.1±2.9	7±5,1	0,1
Estradiol	23.1±13.1	25,2±15,6	0,351
TSH	2,0±0,8	2,1±1,0	0,581
Prolaktin	14,5±8,2	14,5±11,6	0,96
Infertilite etiolojisi			
Açıklanamayan PCOS	132 (%84,4)	98 (62,2)	0,017
	25 (%15,6)	60 (37,8)	
Infertilite tipi			
Primer infertilite	137 (%87,5)	118 (%74,7)	0,063
Sekonder infertilite	20 (%12,5)	40 (%25,3)	
İnfertilite süresi (yıl)	4,3±2,8	4±3,1	0,93
Stimulasyon süresi (gün)	12,8±0,95	12,5±0,72	0,01
HCG günü E2 düzeyi (pg/mL)	471,8±317,1	419,60±369,0	0,046
HCG günü endometrial kalınlık (mm)	9,3±2,3	9,6±2,9	0,238
GND Başlangıç dozu (IU)	37,5 (25-100)	37,5 (25-100)	0,11
GND Total dozu (IU)	632±226	920±509	0,002
Gebelik n, %	22 (%14,2)	19 (%12,5)	0,7

Veriler ortalaması±standart sapma, sayı % olarak gösterilmiştir. FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Lüteinizan hormon, E2: Estradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon , PRL: Prolaktin, VKİ: Vücut kitle indeksi.

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tartışma

IUI'daki başarı şansı çiftlerin yaşı, subfertilite tipi, uygulanan ovaryen stimulasyon protokolü ve lüteal faz desteğine bağlıdır (5). Lüteal destek GND ile ovulasyon induksiyonu sonrası uygulanmakta olup, yapılan çalışmalarda bu desteğin gebelik başarı şansını anlamlı oranda artırdığı gösterilmiştir. Lüteal destek olarak doğal progesteron ve HCG en çok kullanılan terapötik ajanlar olup; HCG'nin ovaryen hiperstimulasyon yapması nedeniyle progesteron daha çok tercih edilmektedir (6). Bizim çalışmamızda 157 hastada naturel mikronize progesteron, 158 hastada ise vaginal progesteron kullanılmış olup; 1.grupta 22 hastada 2.grupta 19 hastada gebelik elde edilmiştir. Oral progesteron kullanımı ile vaginal kullanım arasında gebelik başarı şansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. GND ile ovaryen stimulasyon ve IUI sonrası HCG kullanımı ile ilgili yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada (RKÇ); kullanım formları arasında gebelik başarısı açısından üstünlük görülmezken (7), başka bir gözlemsel çalışmada IUI sonrası progesteron uygulanmasının gebelik başarı şansını artırdığı görülmüştür (8).

2016 yılında yapılan çok merkezli RKÇ'de vaginal progesteron ile lüteal faz desteği verilen grupta, herhangi bir medikal tedavi verilmeyen gruba göre klinik gebelik

oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Düşük ve canlı doğum oranları açısından ise farklılık olmadığı görülmüştür (9). Çalışmamızın kısıtlayıcı özelliği hastaların canlı doğum ve düşük oranlarının bilinmemesidir.

Başka bir sistematik derlemede de GND ile ovulasyon induksiyonu sonrası lüteal desteğin reproduktif sonuçları iyileştirdiği, klinik gebelik oranlarını artırdığı tespit edilmiştir. IUI sikluslarında kullanılacak olan lüteal desteğin tipi ve dozu ile ilgili de bir fikir birliği yoktur (10). Diğer bir RKÇ'de vaginal progesteron kullanılan hastalarda, kullanılmayan hastalara göre klinik gebelik başarı şansının arttığı görülmüştür (11). Çalışmamızda oral ve vaginal kullanım açısından fark izlemedik. Levine ve ark. (4), vaginal form kullanımında, oral forma göre gebelik başarı şansının daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Ganesh ve ark. (12), 1373 hastada IUI sonrası lüteal destek olarak kullanılan oral didrogesteron, mikronize progesteron jel ve mikronize progesteronu karşılaştırdıkları çalışmalarında üç grup arasında düşük ve gebelik oranları açısından fark izlememişlerdir. Yine başka bir çalışmada Patki ve ark. (13), didrogesteron kullanılan grupta, mikronize vaginal progesteron yada plasebo kullanımına göre gebelik oranının daha yüksek olduğunu saptamıştır. Chakravarty ve ark. (14) prospektif randomize çalışmalarında ise, IVF sonrası

luteal destekte vaginal progesteron ile oral formun etkinlik, güvenilirlik ve tolerabiliteleri kıyaslanmış; didrogesteron verilen grupta tolerabilite ve güvenilirliğin daha yüksek olduğu görülmüştür. Green ve ark. (15) çalışmalarında, 11 RKK'yi içeren sistematik derleme ve metaanalizinde ovulasyon indüksiyonu ve IUI sonrası luteal faz desteğinin etkilerini değerlendirmiş; CC-IUI yada CC-GND sikluslarında progesteron desteğinin bir faydası olmadığını, ancak GND-IUI sikluslarında klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (15).

Sonuç

Luteal faz desteği GND ile IUI yapılan hastalarda önem arz etmekte olup klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırmaktadır. Çalışmamızda IUI yapılan infertil hastalarda luteal destek için kullanılan oral progesteron formunun vaginal form kadar etkin olduğunu göstermiş olduk. Hasta sayısı sınırlı olmasına rağmen çalışmamız daha kapsamlı diğer çalışmalara temel oluşturması bakımından önemlidir. Ancak bu sonucumuzun doğrulanması için geniş çaplı randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007;13(6):581-90.
2. Penzias AS, Alper MM. Luteal support with vaginal micronized progesterone gel in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2003;6(3):287-95.
3. De Ziegler D, Fanchin R. Progesterone and progestins: Applications in gynecology. *Steroids* 2000;65(10-11):671-9.
4. Levine H. Luteal support in IVF using novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: Results of an open-label trial in 1,184 women from 16 U.S. centers. *Fertil Steril* 2000;74(4):836-7.
5. Freour T, Jean M, Mirallie S, Langlois ML, Dubourdiou S, Barriere P. Predictive value of CASA parameters in IUI with frozen donor sperm. *Int J Androl* 2009;32(5):498-504.
6. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000;6(2):139-48.
7. Keenan JA, Moghissi KS. Luteal phase support with hCG does not improve fecundity rate in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Obstet Gynecol* 1992;79(6):983-7.
8. Hamilton CJ, Jaroudi KA, Sieck UV. The value of luteal support with progesterone in gonadotropin-induced cycles. *Fertil Steril* 1993;60(5):786-90.
9. Karen Peeraer, Thomas D'Hooghe, Pascale Laurent, et al. Impact of luteal phase support with vaginal progesterone on the clinical pregnancy rate in intrauterine insemination cycles stimulated with gonadotropins: A randomized multicenter study. *Fertil Steril* 2016;106(6):1490-5.
10. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100(5):1373-80.
11. Romero Nieto MI, Gonzalez JL, Arjona-Berral JE, Del Munoz-Villanueva M, Castelo-Branco C. Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: A prospective randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(3):197-201.
12. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: A randomized clinical study. *Fertil Steril* 2011;95(6):1961-5.
13. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(Suppl 1):68-72.
14. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: Results of a randomized study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(5):416-20.
15. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SMV, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: An updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107(4):924-33.

Example of an infectious complication in injection drug users: Psoas abscess

İntravenöz uyuşturucu kullanan hastalardaki enfeksiyöz komplikasyonlara bir örnek: Psoas absesi

Meltem Songür Kodik Murat Ersel

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

Abstract

In this case report, the authors aim to present a psoas abscess of an injection drug user. These patients mostly admit to emergency department (ED) because of infections with unknown origin. Because of the obscure symptoms of the infection it is a challenge to diagnose for clinicians. A 26-year-old female who had drug addiction problem, and also under treatment for this problem, admitted with obscure infectious symptoms to ED. Physical examination revealed a pain located in the right coxae radiating to the knee. Computed tomography images of the right hip demonstrated a psoas abscess.

Keywords: Drug users, injections, intravenous, psoas abscess, low back pain.

Öz

Bu olgu sunumunda intravenöz uyuşturucu kullanan bir hastada gelişen psoas absesi sunulmaktadır. Bu hastalar sıklıkla acil servise sebebi bilinmeyen enfeksiyonlar nedeniyle başvururlar. Enfeksiyonun belirsiz semptomları nedeniyle klinisyenler için tanı koyması zordur. Yirmi altı yaşında ilaç bağımlılığı olan ve bu sebeple tedavi gören kadın hasta, bilinmeyen enfeksiyöz semptomlar ile acil servise başvurmuştur. Fizik muayenede sağ koksadan dize kadar yayılan ağrı ortaya çıktı. Sağ kalçaya yönelik çekilen bilgisayarlı tomografide psoas absesi saptandı.

Anahtar Sözcükler: Madde kullanıcıları, enjeksiyonlar, intravenöz, psoas absesi, bel ağrısı.

Introduction

Injection drug users (IDUs) are likely to face several social and medical conditions, such as infections, addiction and associated crimes, overdose, and withdrawal symptoms. Infections are the most common cause of admission to the emergency department (ED) for these patients (1,2). Diagnosis of a psoas abscess is difficult for ED physicians due to the obscure symptoms. Herein, we report the case of an IDU with a psoas abscess.

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

Case Report

A 26-year-old woman with rubor, fever, swelling, pain of the right knee and low back pain was admitted to the ED. In her history, she mentioned that she had similar complaints of the right knee one month ago that lasted a week long. Following that, similar symptoms appeared in her left knee continuing for 3 days. She also mentioned that she had night sweating and she was under treatment of drug addiction for a year. At the ascending aorta at the level of valsalva sinus, a mobile mass 9x4 mm neighboring to aortic wall echogenicity obtained and grade 1 aortic insufficiency was diagnosed at a previous center.

With careful physical examination the radiation of the pain to right knee during extension, inner femoral area and to the lumbar area must be discriminated. Besides, physical examination revealed a pain located in the right coxae radiating to the knee. Lung examination and heart sounds were normal. The abdomen was relaxed, and there was no rebound tenderness. Neurological examination revealed absence of neck stiffness. The

Corresponding Author: Meltem Songür Kodik
Ege University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine İzmir, Turkey
E-mail: songurm@yahoo.com
Received: 19.10.2017 Accepted: 12.12.2017

temperature of the patient was 37.2°C, while the erythrocyte sedimentation rate was demonstrated as 90 mm/h. The laboratory results in the serum were as follows: WBC: 29090/mm³, neutrophil%: 77%, platelets: 459000, C- reactive protein: 15.38 mg/L, aspartate aminotransferase: 42 U/L, alanine aminotransferase: 34 U/L, alkaline phosphatase: 327 U/L, gamma glutamyl transferase: 99 U/L, creatinine: 0.6 mg/dL, and prothrombin time-international normalized ratio: 1.1. Brucella, hepatitis, human immunodeficiency virus serologies, rheumatoid factor, anti nuclear and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies were negative. There was no vegetation on the transthoracic echocardiography performed by a cardiologist, and ejection fraction was normal.

Computed tomography (CT) images of the right hip demonstrated a mostly cystic lesion, approximately 11.2x10.5x5.5 cm in diameter containing air densities (Figure-1). With the diagnosis of a psoas abscess, the patient was consulted with the physicians from the departments of orthopedics and general surgery. The treatment of intravenous antibiotic tigecycline 100 mg iv initial dose, followed by 50 mg iv every 12 hours was planned. Percutaneous drainage of abscess was performed in the interventional radiology department. Upon reproduction of *Staphylococcus aureus* in the blood culture, the antibiotherapy was changed as intravenous antibiotic daptomycin 500 mg 4 mg/kg iv every 24 hours for 7 to 14 days.



Figure-1. a. Coronal CT scan of the patient showing the abscess formation in the psoas muscle. b. Axial CT scan view of the same abscess.

Discussion

The formation of an abscess in the iliopsoas muscle is defined as psoas abscess (3). Some cases could only be diagnosed in postmortem bodies. However, the use of CT increases the diagnosis of psoas abscess (4). In our study, we report a psoas abscess in an IDU diagnosed on CT.

Psoas abscesses can be classified as primary and secondary abscesses according to the etiology. Primary psoas abscess occurs by hematogenous or lymphatic seeding from a distant location (5,6), and the risk factors can be diabetes mellitus, intravenous drug use, HIV infection, renal failure, and immunosuppression (3,4). Besides, it was found to be more likely in children and young adults (4-6). Secondary psoas abscess occurs by contiguous spread and trauma (5). The main organism causing primary psoas abscess is staphylococcus aureus, and methicillin-resistant staphylococcus aureus can also be demonstrated. (7)

The symptoms include back or flank pain, fever, inguinal mass, limp, anorexia, and weight loss (3-5,6). Nearly 91% of the cases suffer from pain located in the back or flank and radiated to the hip or the posterior aspect of the thigh (4,5,6-8). This finding also made our diagnosis easier. The second most common symptom is fever with a prevalence of 75%, and psoas abscess can be the etiology in the patients with fever of unknown origin (8).

Intravenous drug use is rare in this country and patients and their relatives often conceal this situation. Also this is a matter, which accepted as a taboo and may not be investigated in deep by doctors. Besides, IDUs are in danger for the conditions associated with the direct effects of the agents and infection transmission. In addition, those infections seen in IDU patients may be mostly presented in occult and atypical formations. Psoas abscess is one of the well-known occult focuses for IDU patients. Usually, cases of psoas abscess may not admit to emergency departments with classical signs, on the other hand, they may be under investigation for different prediagnoses. She experienced the worsening of left hip pain, which was initially misdiagnosed in a previous hospital admission. An ED physician facing with an IDU-related abscess must be guarded for the associated complications and coexisting infections, such as necrotizing soft-tissue infection, septic arthritis, osteomyelitis, and epidural abscess. These complications were reported in 15-19% of the patients with IDU-related abscess (9,10).

In conclusion, diagnosis of psoas abscess is rare and difficult in ED. Emergency medicine specialists, when encountered with unexplained fever, lumbar pain and pain radiating to inner leg, should keep in mind the psoas abscess. To ensure the diagnosis, also should question related drug use, DM, risk factors such as immune suppression.

References

1. Schoener EP, Hopper JA, Pierre JD. Injection drug use in North America. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16(3):535-51.
2. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993;119(10):1017-28.
3. Mallick IH, Thoufееq MH, Rajendran TP. Iliopsoas abscesses. *Postgrad Med J* 2004;80(946):459-62.
4. Mückley T, Schütz T, Kirschner M, et al. Psoas abscess: The spine as a primary source of infection. *Spine* 2003;28(6):E106-13.
5. Ricci MA, Rose FB, Meyer KK. Pyogenic psoas abscess: Worldwide variations in etiology. *World J Surg* 1986;10(5):834-43.
6. Navarro López V, Ramos JM, Meseguer V, et al. Microbiology and outcome of iliopsoas abscess in 124 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(2):120-30.
7. Lin MF, Lau YJ, Hu BS, et al. Pyogenic psoas abscess: Analysis of 27 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32(4):261-8.
8. Lee YT, Lee CM, Su SC, et al. Psoas abscess: A 10 year review. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32(1):40-6.
9. Orangio GR, Pittlick SD, Della Latta P, et al. Soft tissue infections in parenteral drug abusers. *Ann Surg* 1984;199(1):97-100.
10. Henriksen BM, Albrektsen SB, Simper LB, et al. Soft tissue infections from drug abuse. A clinical and microbiological review of 145 cases. *Acta Orthop Scand* 1994;65(6):625-8.

Akraba dışı allojenik kök hücre nakli ile başarıyla tedavi edilen primer ileal miyeloid sarkom

Primary ileal myeloid sarcoma successfully treated with unrelated allogeneic stem cell transplantation

Püsem Patır¹ Gülsüm Akgün Çağlıyan² Nur Soyer¹ Nazan Özsan³ Filiz Vural¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Pamukkale, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Miyeloid sarkom, granüositik sarkom veya kloroma olarak da adlandırılan olgunlaşmamış miyeloid hücre proliferasyonunun ekstramedüller tutulumudur. Miyeloid sarkom olgularının sadece %6,5'i gastrointestinal sistemden köken alır. Burada, hastalığın anlaşılmasını arttırmak ve bireyselleştirilmiş tedaviler için bir referans sağlamak amacıyla gastrointestinal sistemden köken alan bir primer miyeloid sarkom olgusu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Miyeloid sarkom, allojenik kök hücre nakli.

Abstract

Myeloid sarcoma is an extramedullary involvement of immature myeloid proliferation that is also referred to as granulocytic sarcoma or chloroma. Only 6.5% of myeloid sarcomas derive from the gastrointestinal tract. Herein, we present a case of primary myeloid sarcoma originating from the gastrointestinal tract in order to increase understanding of the disease and provide a reference for individualized therapies.

Keywords: Myeloid sarcoma, allogeneic stem cell transplantation.

Giriş

Miyeloid sarkom (MS), kemik iliği dışında bulunan miyeloid kökenli bir malign tümördür. Hava ile temas ettiği yerde yeşil renk aldığı için *kloroma* olarak da bilinir. Akut miyeloid lösemi (AML) hastalarının %1'inden azı MS ile başvurmaktadır (1). Hem primer hem de AML, miyelodisplastik sendrom ve miyeloproliferatif hastalık ilişkili MS olgularını içeren erişkin hastaların %6,5'i gastrointestinal sistemden tanı alır (2). Gastrointestinal kaynaklı primer MS hastalarında genellikle kemik iliği tutulumu olmaksızın karın ağrısı, bulantı, kusma, bağırsak tıkanıklığı ya da gastrointestinal kanama gibi özgül olmayan belirtiler bulunduğu için, bu hastalar kolayca yanlış teşhis edilebilir (3). Burada, hastalığın anlaşılmasını arttırmak ve bireyselleştirilmiş tedaviler için bir referans sağlamak amacıyla gastrointestinal sistemden köken alan bir primer MS olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Otuz dört yaşında erkek hasta, Aralık 2012'de karın ağrısı ile hastanemizin acil servisine başvurdu. Bir yıldır ara ara karın ağrısı olan hastada ileus ile uyumlu bulgular saptandı. Bunun üzerine abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. İleal anslar düzeyinde duvar kalınlaşması ve bu düzeyde ince bağırsaklarda ileus ile uyumlu dilatasyon izlendi. Genel Cerrahi kliniğine yatırılan hastaya laparotomi ile parsiyel ileum rezeksiyonu ve uç uca anastomoz yapıldı. İnce bağırsak ameliyat materyalinde makroskopik olarak 3 cm çapta izlenen tümörün histopatolojik incelemesinde bağırsak duvarını tümüyle içine alan orta boy hücrelerin oluşturduğu diffüz infiltrasyon izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede neoplastik infiltrasyon CD34, CD68 (PG-M1), lizozim, MPO, CD117, CD38 ve bcl-2 pozitif; CD2, CD3, CD4, CD8, CD10, CD20, CD56, CD57, CD79a, CD138, MUM-1, PAX5, sitokeratin negatif saptandı. TdT ile neoplastik hücrelerde %8 dolayında pozitiflik görüldü. Ki67 proliferasyon indeksi %70 dolayında bulundu. Kromojenik in situ hibridizasyonu

Yazışma Adresi: Püsem Patır

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

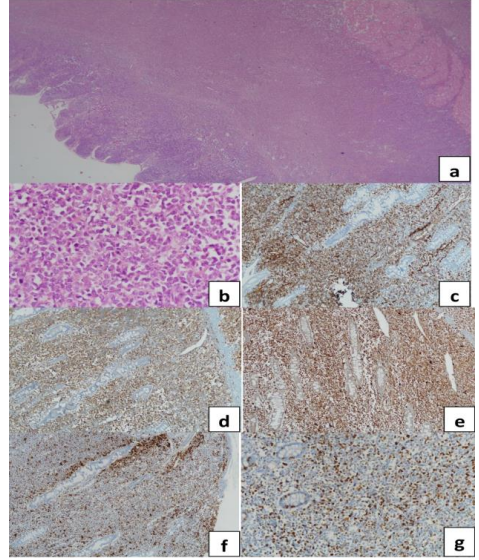
E-posta: pusemp@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 05.09.2017 Kabul Tarihi: 04.12.2017

yöntemi ile çalışılan EBER incelemesinde latent EBV açısından negatif sonuç alındı. Cerrahi sınırlarda tümör yoktu. MS tanısı konulan hasta hematoloji kliniğine yönlendirildi (4).

Periferik tam kan sayımı normal sınırlardaydı: Beyaz kan hücreleri $9.840 \times 10^9/L$, hemoglobin 14.1 g/dL ve trombositler $281 \times 10^9/L$. Periferik yaymada blast görülmezken, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde %2-3 dolayında blast izlendi. Sitarabin ve idarubicin (7+3) kemoterapisi planlandı, fakat hasta tedaviyi reddetti. Bu nedenle takibe alındı. Mart 2013'te kontrol pozitron emisyon tomografi-BT (PET-BT) çekildi. Batın sağ alt yarısında ileal anslar arasında bağırsak duvarından kaynaklandığı düşünülen, yaklaşık 4x3,5 cm boyutunda, artmış metabolik tutulum gösteren yumuşak doku kitlesi izlendi ve nüks lezyon olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde %1-2 dolayında blastik hücre izlendi. Relaps primer miyeloid sarkom olarak değerlendirilen hastaya, 29 Mart ile 4 Nisan 2013 tarihleri arasında, sitarabin $200 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ ve idarubisin $12 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (7+3) remisyon-indüksiyon kemoterapisi verildi. Aile içi tam uyumlu donörü olmayan hasta için akraba dışı donör taraması başlatıldı ve bu süreçte hastanın relaps olmaması için Mayıs ile Temmuz 2013 tarihleri arasında yüksek doz sitarabin (3 g/m^2 , 12 saatte 1; 1., 3., 5. günlerde) konsolidasyon tedavisi düzenli aralıklarla uygulandı. Üçüncü kür yüksek doz sitarabin sonrası akraba dışı tam uyumlu donörü bulunan hastaya, yanıt değerlendirme amacı ile Ağustos 2013'te kontrol PET-BT çekildi ve tam metabolik yanıt izlendi. Hastaya 5 Ağustos 2014'te busulfan ($3,2 \text{ mg/kg/gün}$, -7 ile -4. günler arasında) ve siklofosamid (60 mg/kg , -3 ile -2. günler arasında) içeren miyeloablative hazırlama rejimi ile 9/10 tam uyumlu akraba dışı donörden allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapıldı. Graft ürünü 190 mL idi, toplam $11,31 \times 10^8/\text{kg}$ mononükleer hücre ve $5,06 \times 10^6/\text{kg}$ CD34 pozitif hücre hastaya infüze edildi. AKHN sonrası 12. günde hem nötrofil hem trombosit engraftmanı oldu. Graft versus host hastalığı (GvHH) profilaksisi için kullanılan siklosporin tedavisi takipte kreatinin yüksekliği olması nedeni ile mikofenolat mofetil (1000 mg/gün) ve düşük doz glukokortikoid ile değiştirildi. AKHN sonrası 28. ve 100. günde %100 tam donör kimerizmi izlendi. AKHN sonrası 2 yıl ve 5 ay sonra MS bulgusu olmadan ve kontrol altında GvHH ile takip edilirken, miyokard enfarktüsü nedeni ile ex oldu.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.



Şekil-1. a. İnce bağırsak mukozasının hemen altından başlayarak derine ilerleyen blastik morfolojide hücrelerin oluşturduğu diffüz infiltrasyon, H-Ex4. b. İnce bağırsakta blastik morfolojide hücreler, H-Ex40. c. İnce bağırsakta CD34 pozitifliği x10. d. İnce bağırsakta CD117 pozitifliği x10. e. İnce bağırsakta CD68 pozitifliği x10. f. İnce bağırsakta lizozim pozitifliği x10. g. İnce bağırsakta Ki-67 pozitifliği (%70) x10.

Tartışma

MS başka bir hematolojik malignite ile birlikte görüldüğünde tanınması kolaydır; fakat izole veya primer MS'de, büyük bir tümör yükü durumunda bile tanı konulması daha zordur. MS şüphesinde tam kan sayımı, kemik iliği değerlendirmesi ve kromozom analizi gereklidir. MS tipik olarak, yüksek dereceli bir hematopoetik neoplazidir ve MPO veya diğer miyeloid farklılaştırıcı belirteçlerinin eşlik ettiği patolojik ve immün fenotipik özelliklere dayalı olarak teşhis edilir. MS'yi lenfomadan veya diğer tümörlerden ayırmak önemlidir. İmmünohistokimyasal incelemede en sık ifade edilen belirteç CD68/KP1 (%100); bunu takiben diğer belirteçler MPO (%83,6), CD117 (%80,4), CD99 (%54,3), CD68/Pg-M1 (%51,0), CD34 (%43,4)'tür (2).

MS'nin prognozu son derece kötüdür. Az sayıda hastada etkili tedavilerden sonra uzun tam remisyon süreleri sağlanır. Tedavi edilmeyen primer MS, tanıdan itibaren genellikle 10-12 ay içinde AML'ye dönüşmektedir (5). Nadir durumlarda lösemiye dönüşmenin gerçekleşmediği, 16 yıldan fazla izlem süresi olan olgular da bildirilmiştir (6). Primer MS tedavisi cerrahi rezeksiyon, lokal radyoterapi ve sistemik kemoterapi seçeneklerini içerir. Bununla birlikte, cerrahi rezeksiyon ve lokal radyoterapi ile sınırlı tedaviler, MS'de AML'ye

geçışı geciktiremez veya prognozu iyileştiremez (7). Bu da primer MS'nin sistemik tedavi gerektiren bir sistemik hastalık olduğunu gösterir ve cerrahi rezeksiyon yapılırsa bile tüm primer MS'ler için sistemik kemoterapi uygulanmalıdır. Hiçbir tedavi veya takip kılavuzu olmamasına rağmen, primer MS tedavisinde, AML için kullanılan sitarabin ile kombine edilmiş antrasiklin rejimlerinin kullanımı önerilmektedir (5). AKHN, MS için etkili bir tedavi olabilir (8,9). Primer MS tedavisinde AKHN uygulanması konusunda sınırlı bilgi vardır ve etkinliği hala bilinmemektedir. Bununla birlikte, aynı dönemde tedavi edilen AML hastaları ile primer MS veya AML ile birlikte eşzamanlı MS olan hastaların

karakterlerini, tedavilerini ve genel sağ kalımlarını karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, MS tanılı hastaların erken agresif AKHN tedavisinden fayda gördüğü bulunmuştur (10).

Sonuç olarak, MS, vücudun herhangi bir bölgesinde gelişebilen, miyeloid kaynaklı malign bir neoplazmdir. Gastrointestinal sistemden köken alan MS nispeten nadirdir. Primer MS'de cerrahi rezeksiyon ve radyoterapiye ek olarak yoğun sistemik kemoterapi ve AKHN yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012;119(1):34-43.
2. Pileri SA, Ascani S, Cox MC, et al. Myeloid sarcoma: Clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia* 2007;21(2):340-50.
3. Narayan P, Murthy V, Su M, Woel R, Grossman IR, Chamberlain RS. Primary myeloid sarcoma masquerading as an obstructing duodenal carcinoma. *Case Rep Hematol* 2012;2012:490438.
4. Yoldaş T, Erol V, Demir B, Hoşçoşkun C. A rare cause of mechanical obstruction: Intestinal myeloid sarcoma. *Ulus Cerrahi Derg* 2013;30(3):176-8.
5. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: Report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 2002;94(6):1739-46.
6. Movassaghian M, Brunner AM, Blonquist TM, et al. Presentation and outcomes among patients with isolated myeloid sarcoma: A surveillance, epidemiology and end results database analysis. *Leuk Lymphoma* 2015;56(6):1698-703.
7. He J, Zhu L, Ye X, et al. Clinical characteristics and prognosis of nonleukemic myeloid sarcoma. *Am J Med Sci* 2014;347(6):434-8.
8. Chevallier P, Mohty M, Lioure B, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: A retrospective study from the SFGM-TC. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4940-3.
9. Yagi T, Ishikawa J, Takahashi M, et al. Successful treatment of duodenal myeloid sarcoma with allogeneic bone marrow transplantation and additional radiotherapy. *Intern Med* 2012;51(7):769-72.
10. Chevallier P, Labopin M, Cornelissen J, Socié G, Rocha V, Mohty M; on behalf of the ALWP of EBMT. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for isolated and leukemic myeloid sarcoma in adults: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2011;96(9):1391-4.

Akut infantil hemorajik ödemli bir olgu

A case of acute infantile hemorrhagic edema

Samet Benli

Mehmet Tekin

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

Öz

Akut infantil hemorajik ödem (AİHÖ) genellikle 6-24 ay arasında görülen ve deriye sınırlı olan bir lökositoklastik vaskülit tablosudur. Hastalar ödem, ateş ve purpurik döküntü ile başvurmaktadır. Yaklaşık 2-4 hafta kadar sürede kendiliğinden iyileşmesine rağmen, döküntüler aileleri ciddi anlamda tedirgin edebilmektedir. Bu olguda üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası purpura, ellerde ve ayaklarda şişme yakınmaları ile tarafımıza başvuran ve AİHÖ tanısı alan dokuz aylık bir çocuk sunuldu. Acil tıp, çocuk sağlığı ve hastalıkları ve cildiye uzmanlarının nadir görülen AİHÖ'yu tanımları ve selim seyri konusunda hasta yakınlarını bilgilendirmelerinin, gereksiz araştırmaları ve ailelerin kaygılarını azaltacağını vurgulamak istedik.

Anahtar Sözcükler: Akut infantil hemorajik ödem, lökositoklastik vaskülit, purpura.

Abstract

Acute infantile hemorrhagic edema (AIHE) is a leukocytoclastic vasculitis limited to the skin and is usually seen between 6-24 months. Patients present with edema, fever and purpuric rash. Although the patients recover spontaneously in about 2-4 weeks, the rashes can seriously disturb their families. In this case, we presented a nine-months-old child diagnosed with AIHE who was admitted to the hospital with purpura and swelling of hands and feet after an upper respiratory tract infection. We wanted to emphasize that recognition of the rare AIHE by emergency specialist, pediatricians, and dermatologists and informing the patient relatives about the benign course, will reduce unnecessary research and concerns of the families.

Keywords: Acute infantile hemorrhagic edema, leukocytoclastic vasculitis, purpura.

Giriş

Akut infantil hemorajik ödem (AİHÖ), lökositoklastik vaskülitin nadir bir türüdür. Genellikle iki yaş altında görülen, selim seyirli ve deriye sınırlı bir tablodur. Klinik triad olarak ödem, ateş ve purpurik deri lezyonları görülür (1). Döküntüler yüz, kalça, kulak ve ekstremitelerde simetrik yerleşimlidir ve anüler ya da hedef tarzındadır. Hastalığın ayırıcı tanısında Henoch-Schönlein purpurası (HSP), purpura fulminans, septisemi ve meningokoksemi gibi purpurik döküntülü hastalıklar düşünülmelidir (1). Bu olguda, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen AİHÖ tablosu sunuldu.

Olgu Sunumu

Üç gün önce ateş ve burun akıntısı başlayan 9 aylık erkek hasta, bir gün önce de yüzünde ve ekstremitelerinde döküntüler oluşması üzerine Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk acil servisine başvurdu. Hastanın herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vücut ısısı 37,9°C ve orofarenksi hiperemikti. Yanaklarda, kulak kepçesinde, bacaklarda ve ayaklarda boyutları 4x5 cm ile 2x2 cm arasında değişen purpurik döküntüler mevcuttu (Şekil-1). Bacaklarda bilateral ödem saptandı. Hastanın vücut ağırlığı 8,4 kg (25-50 persentil) ve boyu 70 cm (25-50 persentil) idi. Laboratuvar incelemelerinde kan lökosit sayısı 14.600/mm³, trombosit sayısı 265.000/mm³, hemoglobin 9,1 g/dL ve C-reaktif protein (CRP) 1.2 mg/dL idi. Kan biyokimyası, tam idrar incelemesi, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normal olarak saptandı. Gaitada gizli kan negatifti. Hastaneye yatışı sırasında alınan kan kültüründe üreme olmadı. Hastanın yaşı, selim seyreden kliniği, mukoza ve iç organlarda tutulum olmaması ve

Yazışma Adresi: Mehmet Tekin

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

E-posta: drmehmettekin@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi:06.11.2017 Kabul Tarihi: 02.01.2018

laboratuvar bulguları göz önüne alınarak AİHÖ tanısı kondu. Hastanın mevcut üst solunum yolu enfeksiyonu için ampicilin-sulbaktam 200 mg/kg/gün başlandı ve serviste takibe alındı. Hasta yatışının üçüncü gününde taburcu edildi. Bir hafta sonraki kontrolde döküntülerin pigmentasyon bırakarak gerilediği gözlemlendi. Hastanın bir ay sonraki kontrolünde ise döküntülerin tamamen kaybolduğu görüldü.

Hastanın yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.



Şekil-1. Yüzde madalyon tarzında purpura.

Tartışma

Akut infantil hemorajik ödem ilk olarak Snow tarafından tanımlanmış, daha sonra Seidlmayer sendromu, Finkelstein hastalığı gibi isimlerle de anılmıştır (2). Lökositoklastik vaskülitin bir alt tipi olarak kabul edilir, nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Olguların çoğundan enfeksiyonların, ilaçların ve immünizasyonun sorumlu olduğu bildirilmektedir. Enfeksiyon etkeni olarak en sık stafillokoklar, streptokoklar ve adenovirüsler saptanmıştır (3). Olgumuzun kan kültüründe üreme olmadı. İlaçlardan non-steroid antiinflamatuarlar, trimetoprim sülfametaksazol ve penisilin grubu antibiyotikler sorumlu tutulmuştur (4). Olgumuzda ilaç kullanma öyküsü yoktu, bu nedenle döküntülerin enfeksiyöz kaynaklı olduğu düşünüldü.

Kaynaklar

1. Homme JL, Block JM. Acute hemorrhagic edema of infancy and common mimics. Am J Emerg Med 2016;34(5):936.
2. Çakçak DS, Çakçak B, Akman A, Güney SV, Başsorgun Çİ, Çiftçiöğlü MA. Purpuranın ayırıcı tanısında yer alan akut infantil hemorajik ödem olgusu. Türk Dermatoloji Dergisi 2008;2:84-6.
3. Fiore E, Rizzi M, Simonetti GD, Garzoni L, Bianchetti MG, Bettinelli A. Acute hemorrhagic edema of young children: a concise narrative review. Eur J Pediatr 2011;170(12):1507-11.
4. Küçüktaşçı K, Semiz S, Çolpan A. Akut infantil hemorajik ödem. Türkiye Çocuk Hast Derg 2010;4(2):109-13.
5. Fiore E, Rizzi M, Ragazzi M, et al. Acute hemorrhagic edema of young children (cockade purpura and edema): a case series and systematic review. J Am Acad Dermatol 2008;59(4):684-95.
6. Sert A, Yazar A, Odabaş D, Çelik AY. Akut Infantil Hemorajik Ödem; İki Olgu Sunumu. Van Tıp Dergisi 2013;20(3):162-65.
7. Offidani A, Cellini A, Bossi G. Guess what! Acute haemorrhagic oedema of the skin in infancy. Eur J Dermatol 2001;11(1):63-4.
8. da Silva Manzoni AP, Viecili JB, de Andrade CB, Kruse RL, Bakos L, Cestari TF. Acute hemorrhagic edema of infancy: a case report. Int J Dermatol 2004;43:48-51.

AİHÖ, kendi kendini sınırlayan ve yaklaşık 1-3 hafta kadar sürede düzelen bir tablodur. Hastalığın erkek çocuklarda daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (5). Literatürle uyumlu olarak olgumuz da erkekti. Hastalık purpura tarzındaki döküntülerin yüz, kulak kepçesi ve ekstremitelere yayılması ile kendini gösterir. Döküntüler ödemli ve birleşme eğilimindedir. Deri bulguları progresif seyir göstermesine rağmen, hastalık iyi huyludur ve yaklaşık 1-3 hafta içerisinde kendiliğinden gerilemektedir (3). Olgumuzda da klinik hafif seyretti ve döküntüler bir ay sonra tamamen kayboldu.

AİHÖ ayırıcı tanısında HSP, meningokoksemi, purpura fulminans, Kawasaki hastalığı ve eritema multiforme düşünülmelidir (1). Çocukluk çağında en sık görülen lökositoklastik vaskülit türü HSP'dir. AİHÖ ile HSP benzer hastalıklar olmakla birlikte, aralarında bazı klinik ve laboratuvar farklılıkları vardır. AİHÖ sıklıkla 4-24 aylar arasında görülürken, HSP genelde üç yaş sonrası gözlenir. Palpabl purpura tarzındaki döküntüler HSP'de genelde bacaklarda ve gluteal bölgede yerleşimli iken; AİHÖ'de özellikle yüz, kulak kepçesi ve ekstremitelerde distalindedir ve daha geniş, ödemli eşlik ettiği ve birleşme eğiliminde olan madalyon şeklindedir (6). Olgumuzda da özellikle her iki yanakta, kulak kepçesinde ve ayaklarda birleşme eğiliminde olan madalyon tarzında purpurik döküntüler mevcuttu. Tetkiklerinde hafif lökositoz ve CRP pozitifliği vardı. Böbrek tutulumu ve gastrointestinal tulum saptanmadı.

Hastalığın özgün bir tedavisi yoktur. Altta yatan hastalık varsa ona yönelik tedavi yapılmalıdır. Sistemik steroid ve antihistaminiklerin kullanımı tartışmalı olup, steroid tedavisinden 24 saat sonra lezyonların hızla gerilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7,8). Olgumuzda steroid kullanılmadı.

Akut infantil hemorajik ödem, büyük purpurik döküntüleri nedeniyle ailelerde endişe uyandırabilmektedir. Bu olgu sunumunda özellikle acil, pediatri ve cildiye doktorlarının nadir görülen AİHÖ tablosunu tanımasını ve selim seyri konusunda hasta yakınlarını bilgilendirmelerinin, gereksiz araştırmaları ve ailelerin kaygılarını azaltacağını vurgulamak istedik.

Spinal myoclonus following spinal anesthesia in a cystoscopy case

Sistoskopisi olgusunda uygulanan spinal anestezi sonrası gelişen spinal miyoklonus

Tuba Kuvvet Yoldaş¹ Mehmet Yoldaş² Dilber İşler³

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Turkey

²Dumlupınar University Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Department of Urology
Kütahya, Turkey

³Dumlupınar University Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kütahya, Turkey

Abstract

Spinal myoclonus developed after regional anesthesia is quite rare. They are sudden onset, involuntary, short focal or segmental contractions in a single muscle or a muscle group. Spinal myoclonus is a neuromuscular dysfunction developed after spinal cord pathologies (tumor, infection, etc.) Almost all reported cases were related to intrathecal bupivacaine or an epidural catheter. We aimed to present the spinal myoclonus we observed in our case caused by the administration of bupivacaine for spinal anesthesia.

Keywords: Spinal myoclonus, regional anesthesia, local anesthetic.

Öz

Rejijonal anestezi sonrası gelişen spinal miyoklonus oldukça nadir görülmektedir. Tek bir kas veya kas gruplarında ani, istemsiz, kısa süreli fokal veya segmental görülen kasılmalardır. Spinal kord patolojileri (tümör, enfeksiyon, vb.) sonucu gelişen nöromusküler disfonksiyondur. Ayrıca intratekal bupivakain veya epidural kateter uygulama sonrası benzer olgular bildirilmiştir. Spinal anestezide uyguladığımız bupivakaine bağlı gelişen spinal miyoklonus gözlediğimiz olgumuzu sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Spinal miyoklonus, rejijonal anestezi, lokal anestezi.

Introduction

Spinal myoclonus is a rare complication of spinal or epidural anesthesia. It is frequently encountered with the trauma, tumor, infection, or vasculopathy of spinal cord (1). In addition, intrathecal administered local anesthetic agents, opioids, radiocontrast agents and catheters are rare causes of spinal myoclonus (2). We aimed to evaluate the spinal myoclonus following the administration of hyperbaric bupivacaine to the subarachnoid space in a patient undergoing cystoscopy for hematuria.

Case Report

Our patient was 73-year-old. The preoperative anesthesia examination was normal. He was monitored. In the sitting position, 12.5 mg hyperbaric bupivacaine was administered to the L4-L5 intrathecal space with a 25G Quincke tipped spinal needle when the

CSF flow was observed. When the sensory block was at T8 level, the lithotomy position was given to the patient and the operation was started. There weren't any problems during the operation for about 40 minutes. After surgery, the patient was transferred to a recovery room. 120 minutes after the application of spinal anesthesia, myoclonic contractions were observed in the pelvis and both lower extremities that recurred every 3-5 minute, persisting for 30-40 seconds. The patient's mental status was intact and muscle strength was normal. The patient was transferred to the intensive care unit from the recovery room. In the intensive care unit, 2 mg iv midazolam was applied. 15 minutes later 2 mg iv midazolam was administered again. Myoclonic contractions were reduced in strength and decreased in frequency. The myoclonic movement disappeared completely 90 minutes after its onset. In the intensive care unit, Na, K, Ca, Mg, B12 levels were found within the normal range. The MR images of the patient were consulted to the neurologist and evaluated as normal. He was observed in the intensive care unit for one day. Myoclonic contractions were not observed again. The case was discharged.

Corresponding Author: Tuba Kuvvet Yoldaş
Ege University Faculty of Medicine, Department of
Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Turkey
E-mail: drtuba2004@hotmail.com

Received: 21.11.2017 Accepted: 15.01.2018

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

Discussion

Spinal myoclonus observed following regional anesthesia is considered a rare complication. Pathophysiology is not clear, the inhibition loss in suprasegmental descending pathways and local posterior horn interneurons, hyperactivity of anterior horn neurons, and abnormal stimulation of axons in this region may be the cause of myoclonus (3-5). Spinal or epidural anesthesia may lead to myoclonus due to neural injuries (6,7). For myoclonus formation following local anesthetic, it has been reported that inhibitor effects are caused by increased irritability in alpha motor

neurons or by direct neurotoxic properties (8). Electrolyte imbalance and effect of B12 deficiency are not clear. In our case, myoclonus was terminated after cessation of the drug. In many cases different treatment options were considered. Drugs such as clonazepam, sodium valproate, piracetam, fluoxetine and primidon have been used (9). In many cases, midazolam and clonazepam were the preferred drugs (2). We administered midazolam and we observed that it was effective.

In conclusion, it should be kept in mind that spinal myoclonus, which is a rare complication of regional anesthesia, can be seen after spinal anesthesia. Anesthesiology and reanimation specialist should be careful for unpredictable postoperative complications

References

1. Lee JJ, Hwang SM, Lee JS. Recurrent spinal myoclonus after two episodes of spinal anesthesia at a 1 year interval. *Korean J Anesthesiol* 2010;59(Suppl):S62-4.
2. Khandelwal A, Pathak DG, Nath R. Spinal myoclonus following intrathecal anesthesia with bupivacaine for elective appendectomy. *Int J Sci Study* 2014;2(9):112-4.
3. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004;3(10):598-607.
4. Hoehn MM, Cherington M. Spinal myoclonus. *Neurology* 1977;27(10):942-6.
5. Jiménez-Jiménez FJ, Puertas I, de Toledo-Heras M. Drug induced myoclonus: Frequency, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2004;18(2):93-104.
6. Menezes FV, Venkat N. Spinal myoclonus following combined spinal-epidural anaesthesia for Caesarean section. *Anaesthesia* 2006;61(6):597-600.
7. Ford B, Pullman SL, Khandji A, Goodman R. Spinal myoclonus induced by an intrathecal catheter. *Mov Disord* 1997;12(6):1042-5.
8. Strichartz GR, Berde CB. Local anaesthetics. In: Miller RD (ed). *Miller's Anaesthesia*, 6th edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:573-603.
9. Panigrahi B, Samaddar DP, Mahapatra BC. Spinal myoclonus following bupivacaine spinal anaesthesia for varicose vein stripping. *Ind J Anaesth* 2008;52(3):331-3.

Ultrasound-guided removal of cut intravenous cannula

Kesilmiş intravenöz kanülün ultrasonografi eşliğinde çıkarılması

Mihriban Yalçın¹ Eda Gödekmerdan Katircioğlu¹ Yavuz Kutlu²

¹Ordu State Hospital, Clinic of Cardiovascular Surgery, Ordu, Turkey

²Ordu State Hospital, Clinic of Radiology, Ordu, Turkey

Abstract

The most common invasive intravascular procedure is the placement of the intravenous cannula. The use of peripheral venous cannulas may lead to a number of complications that may increase hospital stay, increase the cost of treatment, and decrease patient comfort. Spontaneous fracture and migration of intravenous cannula is a known complication and should be removed immediately. We report a case of a peripheral venous catheter (PVC) piece in the left cephalic vein treated successfully by a surgical approach. Our patient had to undergo intravenous cannulation for treatment of pneumonia and the cannula was cut on the second day by mistake during removal. The cut catheter piece was removed operatively. Inserting and removing a PVC is not always a simple and harmless procedure.

Keywords: Foreign body, ultrasonography.

Öz

İntravenöz kanül kullanımı dünyada en yaygın uygulanan invaziv intravasküler prosedürdür. Periferik venöz kanüllerin kullanımı hastane kalış süresini, tedavi maliyetini artırıcı ve hasta konforunu azaltıcı bir takım komplikasyonlara yol açabilir. İntravenöz kanülün kırık ve migrasyonu bilinen bir komplikasyondur ve derhal çıkarılması gerekir. Bu yazıda sol sefalik vendeki kesilmiş periferik venöz kateterin cerrahi olarak çıkarıldığı bir olguyu sunuyoruz. Hastamıza pnömoni tedavisi için damar yolu açılmış ikinci gün kanül çıkarılırken yanlışlıkla kesilmiş. Kesik kateter parçası operasyonla çıkarıldı. Çok yaygın kullanımına rağmen intravenöz kanül yerleştirmek ve çıkarmak her zaman basit ve zararsız bir prosedür değildir.

Anahtar Sözcükler: Yabancı cisim, ultrasonografi.

Introduction

Intravenous catheter therapy, which is the most commonly used method for fluid and intravenous medications has various complications such as vein rupture, paravenous subcutaneous infusion, phlebitis and thrombosis, catheter rupture and embolism. Herein we report a case of a patient with the history of fractured catheter in the left antecubital fossa.

Case report

A 31-year-old male patient was admitted to our emergency department because of cut plastic fragment in the upper limb vein.

He received 2 days of medication for pneumonia. Antibiotics were given by 22 gauge intravenous cannula.

The intravenous cannula was accidentally cut by the patient at the site of entry into vein while removing the adhesive tapes around the cannula. A tourniquet has been applied proximal to the fossa to prevent further migration by the patient. Palpation of the extremity did not show the catheter to be in the vein. The catheter fragment was non-opaque and could only be located by ultrasonography (USG). USG revealed the broken part of intravenous cannula in cephalic vein (Figure-1).

The study was carried out with a Toshiba Aplio 300 brand ultrasonic transducer with a 11L4 linear array of high frequency transducers.

Patient was taken to the operation room for removal of the part of the cannula. Venotomy was done but the broken part could not found so an ultrasound scan needed to locate the cannula again. Then the broken part of the cannula was removed using 3F Fogarty catheter under the USG guide. Vein was ligated above and below the incision site. It was noticed that the broken cannula had moved approximately 5 cm proximally.

Corresponding Author: Mihriban Yalçın
Ordu State Hospital, Clinic of Cardiovascular Surgery, Ordu,
Turkey

E-mail: mihribandemir33@hotmail.com

Received: 01.12.2017 Accepted: 15.01.2018

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



Figure-1. Cut intravenous cannula piece in cephalic vein displayed by USG.

Discussion

All over the world peripheral vein catheterization is the most common invasive maneuver nearly almost in hospitalized people. And it is generally considered harmless.

The intravascular foreign bodies may originate both iatrogenic and non-iatrogenic, and can cause significant complications such as thrombosis, pulmonary and peripheral embolism, so they need to be removed, by surgery or percutaneous radiological techniques.

The incidence of embolism of the catheter varies from 0.2% to 4.2% and it usually happens with central venous

catheter or totally implanted port devices in the literature (1).

In 1954 Turner et al. reported the first embolization of a polyethylene catheter from the cubital vein into the right atrium at autopsy (2).

Until now, there has been an increase in the number of implanted venous catheters.

Surov et al. (1) reported that catheter fragments were found in the superior vena cava or in the peripheral veins in 15.4%, in the right atrium in 27.6%, in the right ventricle in 22% , and in the pulmonary artery in 35% in reported cases between 1985 and 2007.

It is suggested to remove the broken part for preventing the long-term risk of pulmonary or septic complications (1).

Dell'Amore et al. (3) reported a case of PVC fracture with pulmonary artery embolization After 2 months because of the persistence of symptoms of the patient they removed the broken part by mini thoracotomy. Our case is in a different situation because it was a PVC positioned in the left cephalic vein and removed before embolization.

Placement and removal of a PVC is not always a simple and harmless procedure, so it must be done in a competent hand.

Financial support: No funding have been received for this study.

Conflict of interest: None of the authors has financial interest related to this study to disclose.

References

1. Surov A, Wienke A, Carter JM, et al. Intravascular embolization of venous catheter--causes, clinical signs, and management: A systematic review. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009;33(6):677-85.
2. Turner DD, Sommers SC. Accidental passage of a polyethylene catheter from cubital vein to right atrium; report of a fatal case. N Engl J Med 1954; 251(18):744-5.
3. Dell'Amore A, Ammari C, Campisi A, D'Andrea R. Peripheral venous catheter fracture with embolism into the pulmonary artery. J Thorac Dis 2016;8(12):E1581-4.

İzole hiperbilirubinemi ile başvuran akut apandisit olgusu

A case of acute appendicitis admitted with isolated hyperbilirubinemia

Hasan Sultanoğlu¹ Ayça Özel² Seda Özkan² Tuba Erdem Sultanoğlu³¹Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Gaziantep, Türkiye²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye³Şehitkamil Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Gaziantep, Türkiye**Öz**

Akut apandisit hastalarında, sarılık ve yaygın karın ağrısı nadir görülen bulgulardır. Çoğunlukla geç dönemde başvuran komplike ve perfore/gangrenöz apandisit ile ilişkilendirilir. Sarılığa neden olan hiperbilirubineminin yaygın nedenleri; genetik hastalıklar, enfeksiyonlar, karaciğer ve safra kesesi hastalıkları, toksinler ve kalp yetmezliğidir. Karaciğer enzim seviyesinin normal olduğu hiperbilirubinemi ise sepsis, sistemik enfeksiyon, metabolik hastalıklar ve gebelikte görülebilir. Bilirubin düzeyi acil serviste ulaşımı ve değerlendirilmesi kolay bir laboratuvar parametresidir. Acil servise akut sarılık ile başvuran hastalarda izole hiperbilirubinemi tespit edildiğinde akut apandisit ön tanısı da akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Hiperbilirubinemi, karın ağrısı, perfore apandisit.

Abstract

Jaundice and diffuse abdominal pain are rare findings in patients with acute appendicitis and generally due to complicated late term of appendicitis such as perforated/gangrenous appendicitis. The common causes of hyperbilirubinemia which leads to jaundice are genetic disorders, infections, diseases of liver and gall bladder, toxins and heart failure. Hyperbilirubinemia with normal levels of liver enzymes could be the result of sepsis or systemic infections, metabolic disorders or pregnancy. Bilirubin levels could be easily detected in the emergency department. Acute appendicitis should be also kept in mind when isolated hyperbilirubinemia is detected in patients presenting with acute jaundice in the emergency department.

Keywords: Hyperbilirubinemia, abdominal pain, perforated appendicitis.

Giriş

Akut apandisit en sık rastlanan cerrahi akut karın tablosu olup tanı esas olarak anamnez ve fizik muayene bulgularıyla konulur. Akut apandisit hastalarında, sarılık ve yaygın karın ağrısı nadir görülen bulgulardır; çoğunlukla geç dönemde başvuran komplike ve perfore/gangrenöz apandisit ile ilişkilendirilir. Genetik hastalıklar, enfeksiyon, karaciğer ve safra yolu hastalıkları, toksinler, kalp yetmezliği sarılık kliniğine neden olabilir. Normal karaciğer enzim seviyelerinde görülen sarılık, primer hepatik hastalıktan çok sepsis, sistemik enfeksiyon, metabolizmanın doğuştan kusurları, hamilelik gibi nedenlerden kaynaklanabilir (1). Bu durum, portal venöz sistem ile karaciğere gelen aşırı bakteri ve toksin yükü sonucu, Kupffer hücre fonksiyonunun artışı

ile beraber hepatosit hasarı ve ayrıca IL-6, TNF gibi akut faz reaktanlarının artışı sonucu karaciğer bilirubin yıkım fonksiyonlarının baskılanması ile beraber serum bilirubinlerinin artışına bağlanmaktadır (2,3-7). Bu olgu sunumunda karın ağrısı ve hiperbilirubinemi olan hastalarda perfore/gangrenöz apandisit akılda tutulması gerektiğini, anamnez ve fizik muayenenin önemini vurgulamak istedik.

Olgu Sunumu

On dokuz yaşında erkek hasta 3 gün önce başlayan karın ağrısı, ishal ve sarılık şikayetleri ile acil servise başvurdu. Hastanın anamnezinden 3 gün önce periumbilikal bölgede başlayan karın ağrısının olduğu ve eşlik eden ishal şikayeti ile dış merkezde gastroenterit tanısı konularak tedavi edildiği öğrenildi. Karın ağrısının devam etmesi ve sarılık şikayetinin gelişmesi üzerine hasta dördüncü günde merkezimize başvurdu. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde tüm ciltte ve sklerada ikterik görünüm, batında yaygın

Yazışma Adresi: Hasan Sultanoğlu

Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Gaziantep, Türkiye

E-posta: drsultanoğlu@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 23.12.2017 Kabul Tarihi: 22.01.2018

hassasiyet, periton irritasyon bulgusu mevcuttu. Vital bulguları normaldi. Laboratuvar değerlendirmesinde beyaz kan hücresi: 15600/mm³, total bilirubin: 6,61 mg/dL, direkt bilirubin: 0,55 mg/dL, AST: 21 U/L, ALT: 7 U/L, K: 5,56 mEq/L, Na: 133 mEq/L idi. Ultrasonografide (USG) sağ alt kadranda 8 mm çapında sonlanımı değerlendirilemeyen enflame appendiks ve komşuluğunda en derin yerin yerinde 3 cm serbest sıvı ile uyumlu görünüm izlendi. Hepatobiliyer USG'de patoloji saptanmadı. Hasta mevcut klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile apandisit olarak değerlendirildi, genel cerrahi bölümüne konsülte edildi. Apendektomi uygulanan hasta perfore akut apandisit tanısını aldı. Postoperatif takibinde komplikasyon gelişmeyen hasta taburcu edildi.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

İzole hiperbilirubineminin sepsis ile ilişkisi literatürde net bir şekilde ortaya konmuştur (8). Son dönemlerde izole hiperbilirubinemi ve akut ya da perfore/gangrenöz apandisit ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır (2-7). Bilirubin seviyelerini komplike akut apandisit belirtici olarak değerlendiren çalışmalar da mevcuttur (3,6). Ayrıca, bilirubin düzeyi acil serviste ulaşımı ve değerlendirilmesi kolay bir laboratuvar parametresidir. Acil servise akut sarılık ile başvuran hastalarda, izole hiperbilirubinemi saptanırsa anamnez ve fizik muayene derinleştirilmeli; akut batin, sepsis, masif hemoliz gibi gerçek tıbbi acil durumlar gözden kaçırılmamalıdır. Karın ağrısı ve sarılık şikayeti ile acil servise başvuran hastalarda perfore apandisit de akılda tutulması gereken tanılardan biridir.

Kaynaklar

1. O'Mara SR, Gebreyes K. Hepatic disorders. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM (eds). A Comprehensive Study Guide: Tintinalli's Emergency Medicine. 8th ed. Mc Graw Hill; 2016:525.
2. Eren T, Tombak E, Ozemir IA, et al. Hyperbilirubinemia as a predictive factor in acute appendicitis. Eur J Trauma Emerg Surg 2015;00068(15):562-4.
3. Chaudhary P, Kumar A, Saxena N, Biswal UC. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: A prospective study. Ann Gastroenterol 2013;26(4):325-31.
4. Sevinç MM, Kınacı E, Çakar E, et al. Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis: An analysis of 3392 cases. Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi 2016;22(2):155-62.
5. Estrada JJ, Petrosyan M, Barnhart J, et al. Hyperbilirubinemia in appendicitis: A New predictor of perforation. J Gastrointest Surg 2007;11(6):714-8.
6. Giordano S, Paakkönen M, Salminen P, Grönroos JM. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: A diagnostic meta-analysis. Int J Surg 2013;11(9):795-800.
7. Khan S Kathmandu. Elevated serum bilirubin in acute appendicitis: A new diagnostic tool. Kathmandu Univ Med J 2008;6(2):161-5.
8. Diagnostic Approach to the Adult with Jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. [Updated Jan 29 2014; accessed Mar 2016]. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>

Metalik implantlar alerji yapar mı?

Do metallic implants make allergies?

Fatma Düşünür Günsen¹ Aytül Zerrin Sin¹ Semih Aydoğdu²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Metal hipersensitivitesi, özellikle nikel duyarlılığı, toplumda sık görülen bir tablodur. İmplant metaller biyolojik sıvılarla temas ettiğinde aşınır ve demir, krom, nikel, alüminyum ve molibden gibi metalik iyonlar salınır. Bu metal iyonları lokal veya sistemik etkilere hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir. İmplant materyale karşı gelişen cilt lezyonları primer olarak T hücre aracılı tip 4 gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur. Yama testi metal duyarlılığını göstermede altın standarttır. Rutin olarak operasyon öncesi yama testi önerilmemekte olup, hastanın öyküsünde kişisel metal duyarlılığı öyküsü var ise yapılmalıdır. Hastaların preoperatif değerlendirmesi sırasında kimin hipersensitivite reaksiyonu geliştireceğini önceden belirleyen bir test yöntemi yoktur. Metal hipersensitivitesi; psödötümör formasyonu, kronik ağrı, eklem efüzyonu ve hatta protez başarısızlığı ve değiştirilmesine neden olabileceğinden ortopedide önemli bir sorundur.

Anahtar Sözcükler: Metalik implantlar, alerji, yama testi.

Abstract

Sensitivity to metals is very common, especially to nickel. Implanted metals corrode when in contact with biological fluids and release iron, chromium, nickel, aluminium, molybdenum etc. metallic ions. These metal ions may cause local or systemic effects and induce hypersensitivity reactions. Cutaneous reactions over the implanted device are primarily T-cell mediated type 4 delayed-type reactions. Patch test evaluation is the gold standard for searching metal hypersensitivity. Routine pre-implant patch testing is not recommended; if the patient has a personal metal allergy history, it should be performed before operation. Currently available testing methods cannot predict which patients will develop hypersensitivity reactions following insertion of metallic implants. Metal hypersensitivity is an important problem in orthopedics, because of its potential role in formation of pseudotumors, chronic pain, joint effusion and also prosthetic joint failure and revision need.

Keywords: *Metalic implants, allergy, patch test.*

Giriş

İnsan vücudunda metallerden üretilmiş tedavi araçları yüz yılı aşkın bir zamandır kullanılmakta; uygulamaların sayısı ve uygulanan tıp dalları giderek genişleme göstermektedir. Başlangıçta sert materyal kullanımına daha uygun olduğu düşünülen kas-iskelet sisteminden başlayan bu uygulamalar, bugün hemen her sisteme yayılmıştır. Metaller insan vücudunda çoğunlukla bir biyolojik uyum sorununa yol açmadıklarından başta ortopedik olmak üzere; jinekolojik, kardiyotorasik, otorinolarinolojik, nöroşürji ve diş hekimliği implantlarında sık olarak kullanılmaktadır.

Kullanım tipi olarak; plaklar, vidalar, eklem protezleri, tel ve çiviler, sütür materyalleri, stentler ve diş dolgularında metaller bulunmaktadır. Metallerin insan vücuduna kalıcı olarak yerleştirilmesi, gerektiğinde onlardan hareketli olacak şekilde de yararlanılması zamanla daha öncesinde farkında olunmayan sorunlarla karşılaşılmasına yol açmıştır. Kullanılan metal materyallerin neden olabileceği duyarlılık ve alerji son 10 yıldır giderek artan şekilde hekimlerin ilgisini çekmektedir.

Toplumda metal duyarlılığı sık görülen bir sorundur. Genel popülasyonun %10-15'inde metallere karşı cilt duyarlılığı görülebilir. Klinik pratikte en sık nikel karşı duyarlılık ile karşılaşmaktadır. Paslanmaz çeliğin önemli bir bileşeni olan nikel içerikli maddeler ile günlük yaşamda sık temas edilmekte olması bunun en önemli nedenidir. Yapılan toplum bazlı çalışmalarda nikel duyarlılığı %10-19 gibi yüksek oranlarda saptanmaktadır (1,2). Nikelden sonra sırasıyla kobalt ve krom sıklıkla alerjenik olan iki metaldir.

Yazışma Adresi: Fatma Düşünür Günsen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 07.02.2018 Kabul Tarihi: 26.04.2018

Metallere karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklıkla, takılar başta olmak üzere metallerin deri ile temas ettiği yerlerde kontakt dermatit olarak görülür. Bununla birlikte deriden uzak, dokuların içine yerleştirilen ortopedik metalik implantlar da duyarlanmaya yol açarak immün reaksiyonlara neden olabirler. Sistemik kontakt dermatit; cilt yoluyla herhangi bir alerjene karşı duyarlılığı gelişen bir kişi aynı alerjenle sistemik olarak karşılaşacak olursa (oral, intravenöz, intramusküler, inhalasyon, transkutanöz veya transkutanöz) deride veya implantın yerleştirildiği dokuda sekonder reaksiyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (3). Bu bilgiler ışığında yine de, implante materyallere bağlı kutanöz ve sistemik reaksiyonlar daha az sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Literatürde implante metale bağlı kutanöz reaksiyon sıklığı <math>< 0,1\%</math>den %5'e kadar değişen oranlarda bildirilmektedir (4,5). Oluşan bu reaksiyonlar nedeniyle metal hipersensitivitesi ve implant başarısızlığı arasındaki ilişki günümüzde merak konusudur (6). Bu tür reaksiyonların yalnızca ortopedik implantlarda değil kardiyak stentler ile de görülebileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur.

Metal Hipersensitivitesinde Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda kutanöz metal duyarlılığı için bazı risk faktörleri ortaya konmuştur. Kişinin yaşamında metallere daha önce yaşamış olduğu temaslara (takılar özellikle piercingler, diş dolguları, gıda katkı ürünlerindeki çinko ve kobalt) metal duyarlılığı oluşturabilir. Daha fazla takı kullanımı nedeniyle kadınlar, metal, boya ve inşaat işlerinde çalışanlar, ailesinde metal duyarlılığı olanlar metal duyarlılığı yönünden daha riskli olarak görünmektedir. Hastalar değerlendirilirken risk faktörleri olup olmadığı sorgulanmalı, artmış riske sahip olan hastalar implant kullanımı öncesi bilgilendirilmeli ve gelişebilecek reaksiyonlara karşı uyanık olunmalıdır. Tablo-1'de bu risk faktörleri ve rölatif risk artışları belirtilmiştir (7).

Tablo-1. Metal Hipersensitivitesinde Risk Faktörleri ve Rölatif Risk Artışları.

Risk faktörü	Rölatif risk
Kadın cinsiyet	4
Küpe kullanımı	3,2
Egzema öyküsü	3
Birinci derece akrabalarında metal alerjisi	2,8
Sigara öyküsü	1,4-3
Asemptomatik eklem protezi bulunması	2-3
Başarısız eklem protezi öyküsü	3-6

Metal Hipersensitivitesi Patofizyolojisi

Biyolojik doku ve sıvılar ile karşılaşan tüm metaller aşınmaya (korozyon, abrazyon, çözünme kaynaklı) uğramaktadır ve bunun sonucunda komşu dokularda ve vücut sıvılarında metal iyonları varlığı gösterilmektedir

(Şekil-1). Ayrıca metallerin hareketli eklem protezlerinde kullanılması, sürekli yinelenen sürtünmeye bağlı olarak çok daha yoğun bir aşınma ile metal iyonlarının doku ve sıvılara geçişine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle metalik protezi olan olgularda kapsüller-periprotetik dokuda, ekstrakutanöz olarak karaciğer, dalak ve lenf nodlarında ve ayrıca idrar ve serumda anlamlı seviyelerde metal iyonları varlığı gösterilmiştir (8-10). Yine yapılan bir otopsi çalışmasında; erozyonlu/fraktüre kardiyak stenti olan olgularda kardiyak dokuda artmış nikel-titanyum seviyesi saptanmıştır (11).



Şekil-1. Diz eklem protezinin metalik patellar komponentinde meydana gelen aşınma.

Materyalden salınıp ortama geçen metal iyonları haptan gibi davranarak vücuttaki doğal proteinlere bağlanırlar. Bu şekilde oluşan metal iyonu + protein kompleksi antijenik özellikleri nedeniyle makrofajlar tarafından tanınmaktadır. Lokal immün sistem aktive olmakta, takiben uzak bölgelerde bile sistemik immün yanıt ortaya çıkmaktadır (12). Oluşan immün yanıt kompleks bir doğaya sahiptir; hem doğal immün sistem hem de kazanılmış immün sistem gelişen reaksiyonda rol oynamaktadır. Dokulardaki yabancı metal iyonlarını fagosite eden makrofajlar tarafından ortama salınan TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-1 α gibi proinflamatuvar sitokinler inflamasyon kaskadını başlatmaktadır. Devamında antijen sunan hücreler tarafından T lenfositleri (özellikle CD4+ Th1 tipi) uyurulmakta, bu lenfositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IFN- α , IL-1 ve IL-2) implant bölgesine makrofajların toplanmasına neden olmaktadır. Bu şekilde metale karşı lokal olarak başlayan immün yanıt, salınan sitokinlerin dolaşıma geçmesiyle sistemik hale gelmektedir (13-15).

Metalik implantlara karşı gelişen aşırı duyarlılıkların yanı sıra ayrıca implantın başka bileşenlerine örneğin kemik çimentosundaki akrilatlar, benzol peroksit ve bunlar gibi diğer maddelere karşı da alerjik reaksiyon gelişebilir. Bircher ve ark. (16) tarafından 5 hastalık olgu serisinde benzoil peroksit karşı reaksiyon gelişen hastalarda ağrı, şişlik, kaşıntı ve implant kaybı bildirilmiştir.

Periprotetik doku reaksiyonlarının histopatolojik incelemesinde genellikle diffüz vaskülit ve/veya perivasküler lenfositik infiltrasyon, rekürren lokalize kanamalar ve nekroz izlenir. Genel olarak doku reaksiyonu baskın hücre tipine göre sınıflandırılmaktadır. Birinci tip reaksiyon, genellikle yabancı cisim reaksiyonları şeklinde, immünolojik hafızanın olmadığı makrofajların baskın olduğu tiptir. Diğerinde ise T lenfositlerin ağırlıkta olduğu hücre aracılı reaksiyon oluşmakta ve diffüz/perivasküler lenfositik infiltratlar ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmada adaptif immün sistem aktive olmakta ve immünolojik hafıza oluşmaktadır (17). Metalik ve non-metalik implante materyallere karşı gelişen aşırı duyarlılıkların çoğu primer olarak antikor aracılı değil, T hücre aracılı- Tip IV gecikmiş tip immün yanıt olarak değerlendirilmektedir.

Pro-inflamatuvar sitokinler, komşu kemik dokuda osteoklast proliferasyonu ve osteoblast inhibisyonu yaparak lokal osteopeni, osteoliz ve protezde gevşemeye neden olmaktadır (18). Ayrıca olası diğer bir mekanizma ise, metaller üzerindeki osteoklast proliferasyonunun metallerde degradasyona yol açarak cihazdan metallerin salınmasına, metal iyonlarının serum düzeylerinin artmasına, sistemik düzeylerinin yükselmesi sonrası immün sistemin uyarılmasına neden olacağı şeklindedir (12).

Implante Materyale Karşı Oluşan Klinik Reaksiyonlar

Metaller medikal amaçlı olarak birçok şekilde kullanılmaktadır. En sık karşımıza çıkan kullanım şekli ortopedik amaçlı protezlerdir. Ortopedide en sık kullanılan metaller; paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımı ve titanyum alaşımlarıdır. Paslanmaz çelik; ucuzluğu ve kolay temin edilebilmesi, kobalt-krom alaşımları üstün dayanıklılıkları, titanyum alaşımları da yüksek biyouyumlulukları nedeniyle sık olarak tercih edilmektedir. Bunlar arasında nikel içeriği en fazla olan paslanmaz çeliktir. Ancak hemen tüm metal alaşımları çok az miktarda da olsa nikel içermektedir. Tablo-2'de sık kullanılan metalik implantların içerikleri belirtilmiştir (19).

Metalik bir implanta karşı aşırı duyarlılık gelişen hastalarda tipik olarak implant bölgesi üzerinde lokalize uzun süreli egzematöz dermatit ile karşılaşılır. Bunun dışında implant yerleştirilmesinin ardından başlayan ve geçmeyen ağrı, şişlik ve hareket sertliği diğer yakınmalardır. Lokalize kızarıklık ve sıcaklık artışı da görülebilir ancak post-operatif erken enfeksiyondan ayırt edici olarak bu yakınmalar insizyon kenarları üzerinde yoğunlaşmış değildir. Ancak tanımlanan bu bulguların tamamı nonspesifik olup; öncelikle başta enfeksiyon olmak üzere çok daha sık karşılaşılan sorunlar düşünülmesi ve aranmalıdır.

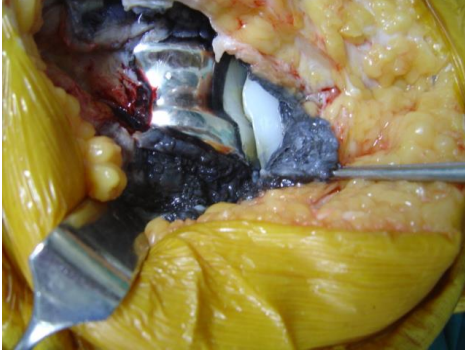
Tablo-2. Sık Kullanılan Ortopedik Metalik Implantların İçerikleri.

İmplant alaşımı	İçindeki metaller	%
316L paslanmaz çelik (stainless steel)	Nikel, krom, mangan, demir, karbon, sülfür, silikon, fosfor, demir	8,3-35 20 2 2-3 kalan
Kobalt-krom-molibden çelik (ASTM F75)	krom, molibden, nikel, demir, karbon, silikon, mangan, tungsten, fosfor, sülfür, nitrojen, alüminyum, titanyum, bor, kobalt	27-30 5-7 <0,5 <0,75 <0,35 <1 <1 kalan
Vitalium	kobalt, krom, molibden, silikon, mangan, karbon, bor, demir	61 32 5,6 Kalan Yok
Titanyum	titanyum, alüminyum, vanadium, nikel	89,9 5,5-6,5 3,5-4,5 iz miktar
Nitinol	titanyum, nikel	55 45
Oxinium	zirkonyum (oxidize), niobium, nikel	97,5 2,5 Yok

Ortopedide eklem protezlerinde kullanılan metaller karşı hipersensitivite reaksiyonları ve buna bağlı protezin gevşemesi ilk olarak 1970-1980'li yıllarda tanımlanmıştır. Bu sorun, en fazla kalça ekleminde kullanılan, her iki yüzeyin de metallerden oluştuğu, metal-metal sistem olarak adlandırılan hareketli eklem protezlerinde görülmektedir. Denilebilir ki, ortopedistlerin metal duyarlılığı ve alerjisi sorunları ile pratik olarak karşılaşmaları bu sistemlerin bir ara yaygın bir şekilde kullanılması ile gerçekleşmiştir. Aslında metal-plastik sistemlerin zayıf noktası olan aşınma sorununa çözüm olması amacıyla geliştirilen bu implantların çözümlerinden çok farklı ve yoğun sorunlara neden oldukları zamanla fark edilmiş; bunlardan kaçınabilmek amacıyla başka sistemlere (seramik-seramik) yönelme olmuştur.

Günümüzde bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de diz eklem protezlerinin uygulama sayısı kalça eklem protez sayılarını aşmıştır ve giderek daha da yükselmeye devam etmektedir. İyi olan nokta; diz eklem protezlerinde metal hipersensitivite reaksiyonlarının kalçaya oranla çok daha az görülmesidir. Günümüzde diz eklem protezi uygulanan hastalarda metalik implantlara karşı hipersensitivite gelişimi insidansı %1'den daha az olarak düşünülmektedir. Ancak, hareketli metalik komponentlerin birbirleriyle istenmeyen temaslarının gerçekleşmesi durumunda çevre dokularda metal debris birikimi (metallosis) ve vücut sıvılarına yoğun metal iyon salınımı görülebilmektedir (Şekil-2). Ayrıca fazla miktarda ve birbiriyle etkileşim halindeki metalik komponentlerin kullanıldığı revizyon (protez değişimi) girişimlerinden sonra bu sorunla daha sık

karşılaşılmaktadır. Bir diz artroplastisi sonrasında karşılaşılan sorunların metal alerjisine bağlı olduğu kararına varmadan önce olası tüm diğer nedenlerin dışlanmasına özen gösterilmelidir. Yine bu tür reaksiyonlar, metalik intervertebral disk replasmanı sonrası da görülebilmektedir.



Şekil-2. Diz eklem protezinde metalik aşınmaya bağlı çevre yumuşak dokularda gelişen siyah renkli metalik debris birikimi (metallosis).

Eklem protezi uygulanmış hastalarda metal duyarlılığı artmaktadır. Protezlerinde herhangi bir sorun olmayan, herhangi bir yakınması da olmayan bu hastalarda, protezi olmayanlara oranla üç kat daha sık ciltte metal duyarlılığı ile karşılaşılmaktadır. Eğer protez gevşemiş ve dengesini yitirmişse metallere karşı duyarlılık saptanma olasılığı normal popülasyona göre altı kat daha fazla olmaktadır. Bugün için, metal duyarlılığının protezde sorun çıktıktan sonra mı geliştiği, yoksa normal olarak karşılaşılan metal aşınması ve iyon salınımının protezde gevşemeye mi yol açtığı sorusu tam olarak aydınlatılamamıştır.

Total eklem artroplastisindeki başarısızlıkların %5 kadar bir bölümünden metallere karşı oluşan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (20). Kronik istirahat ağrısı, tekrarlayan dermatit, protezli eklem etrafında ısı artışı, non-enfeksiyöz lokal sıvı birikimleri de hipersensitivite kaynaklı olabilir. Özellikle eklem hareket açıklığında azalma ilk ortaya çıkan sessiz semptom olabilir, bu yüzden hasta bu açıdan bilinçlendirilmelidir (21). Yine daha nadir olarak protez çevresi dokularda görülen ALVAL (akut lenfositik damar ilişkili lezyon) ve lokal psödötümör, patofizyolojileri tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, metale karşı gecikmiş tip reaksiyon olarak değerlendirilen klinik tablolarıdır. Bu iki klinik tablo da protez disfonksiyonu ve hatta protez başarısızlığı ile ilişkilendirilmektedir (19). Ortopedik implantlardaki başarısızlık nedeni, alerjik kökenli olmaktan çok daha sık non-alerjik nedenlere bağlıdır. Bunlar arasında enfeksiyon, instabilite ve tekrarlayan dislokasyon, aseptik osteoliz ve kırıklar en sık görülenleridir. Özellikle

metalik implant-eklem protezi bölgesinde gelişen enfeksiyon, ortopedistlerin oldukça çekindikleri, tanı ve tedavisinde güçlük çektikleri, zaman zaman da metal alerjisi sorunlarından ayrırt edilmesinin oldukça güç olduğu ve metal alerjisine oranla çok daha sık olarak görülen bir komplikasyondur.

Eklem protezlerinin aksine, kırık tespiti amacıyla kullanılan metalik implantlara karşı hipersensitivite reaksiyonları çok daha az sıklıkta görülmektedir. Bunun başlıca nedeni; bu implantların herhangi bir harekete sahip olmamaları; kırık kaynadıktan sonra da hemen tümüyle hareketsiz hale gelmeleri, böylece de metal aşınmasına yol açan en önemli faktörün ortadan kalkmış olmasıdır. Ancak bu implantların kullanımı ile de, eklem protezlerinde olduğu gibi, ancak daha düşük oranda ve kısa süreli metallere karşı cilt duyarlılığında artış görülebilmektedir.

İntravasküler cihazlara (stent, endovasküler cihazlar) bağlı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının özellikle stent stenozunda rol aldığı düşünülmektedir. Koroner stentler çoğunlukla paslanmaz çelikten üretilmekte olup, içerisinde nikel ve krom bulunmaktadır; daha az oranda da krom, molibden ve kobalt içeren stentler kullanılmaktadır (22). Yapılan çalışmalarda stent stenozunda metal alerjisinin rolü sadece altın hipersensitivitesi olan hastalarda altın kaplı stentler için gösterilebilmiş, nikel için net veriler elde edilememiştir (23). Vasküler klempler, anastomoz agrafları ve diğer klipsler de paslanmaz çelik, kobalt-krom gibi alerjen metalle içermekte; yüksek risk grubu hastalarda titanyumdan üretilenleri tercih edilmektedir. Pacemaker/defibrilatör için literatürde toplam 30 vaka bildirimi mevcut olup; çoğunlukla lokal alerjik kontak dermatit bildirilmiştir. Enfeksiyon daha sık görülmekte olup, alerjik reaksiyon ile enfeksiyon birlikteliğinde alerjik olay gözden kaçırılmaktadır. Bu hastalarda jeneralize dermatit veya materyalden uzak bölgelerde dermatit beklenmemektedir (24).

Jinekolojide özellikle kontraseptif araçlarda metaller kullanılmaktadır. Rahim içi araç kullanımı ile ortaya çıkan üç adet sistemik alerjik dermatit vakası bildirimi olup, materyalin çıkarılmasından sonra dermatitin gerilediği bildirilmiştir (18). Bakır ve/veya nikel hipersensitivitesi olanlarda bakır kaplı stentler az miktarda nikelde içerdiğinden kontrendike kabul edilmektedir (25,26).

Ameliyat yarasının kapatılmasında kullanılan cilt agrafları da ağırlıklı olarak paslanmaz çelikten imal edilmektedir. Bu materyallerin kullanımıyla nadiren nikel karşı reaksiyonlar gelişmekte olup, yara iyileşmesini geciktirebileceği düşünülmektedir.

Yine dental işlemlerde kullanılan materyallerin çoğu metal içerikli olup, metal hipersensitivitesi açısından hastaların işlem öncesi sorgulanması önemlidir. Nikel, kobalt, krom, molibden en sık kullanılan metaller olup,

ayrıca diş işlemleri sırasında kullanılan yapıştırıcı materyallere ve anesteziyelere karşı da hipersensitivite görülebilmektedir. Bu yüzden öyküde metal duyarlılığı bulunan hastalarda dental yama testi serileri sık kullanılmaktadır. Genellikle dental materyallere karşı lokal reaksiyonlar bildirilmiştir (12,27).

METAL HİPERSENSİTİVİTESİNDE TANI

1. Görüntüleme

Metalik implantlara karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının hiçbir görüntüleme yöntemi ile (röntgen, bilgisayarlı tomografi, MRG, sintigrafi...) ortaya konabilen özgün bir bulgusu yoktur. Ancak ayırıcı tanıda, eğer varsa, diğer sorunları dışlamak için işe yarayabilir. MRG ile elde edilen görüntü kalitesinin metalik implant olan bölgelerde bozulduğunu da akılda tutmak gerekir. ALVAL ve psödötümör gibi yumuşak doku ağırlıklı lezyonların değerlendirilmesinde metal artefakt baskılamalı MRG ya da ultrasondan yararlanılabilir.

2. Laboratuvar bulguları

Metal hipersensitivitesi varlığında serumdaki inflamasyon belirteçleri normal ya da hafif yükselmiş olabilir. Laboratuvar testlerinin asıl amacı enfeksiyon varlığını dışlamaktır. Serum metal iyon düzeyi ölçümü pahalı ve pratik olmayan bir tanı yöntemidir. Her türlü metalik implant kullanımı sonrası bu düzeylerde artış görülebilir. Ancak protez sorunlu hale gelmiş ise o zaman bu artış çok daha yüksek olabilmektedir. Eklem sıvısının ponksiyonu yine enfeksiyonu dışlamak için işe yaramakta; metal hipersensitivitesine ilişkin özgün ve güvenilir bulgular vermemektedir.

3. Alerji testleri: Ne zaman, hangi test?

Metal hipersensitivitesinin tanısı iki dönemde önem taşımaktadır. İlki; bir metalik implant yerleştirecek kişide bu işlem öncesinde var olan ve ileride sorun oluşturabilecek metal duyarlılığının belirlenmesi; diğeri de metalik implant yerleştirildikten sonra ona karşı gelişen duyarlılık ve alerji reaksiyonlarının belirlenmesidir.

Eğer öyküde metal hipersensitivitesini düşündüren bulgu varsa, metalik implant uygulaması öncesinde test yapılması önerilmektedir. Hastanın sorgulaması önem taşımakta olup, hastaya 'metal alerjiniz var mı?' 'daha önce metale bağlı gelişen cilt reaksiyonunuz oldu mu?' şeklinde sorular sorulmalıdır. Şikayeti olduğunu belirten hastalar sıklıkla küpe, kolye, kemer veya saat gibi aksesuarlar ile temas ettiklerinde temas alanında deri bulguları olduğunu belirtmektedir. Bu olgularda alerjiye neden olan madde nikel olmakla birlikte ayrıca kobalt, palladium, berilyum ve krom bu tür eşyaların yapısında bulunmaktadır. Alerjik kontak dermatit semptomları tipik olarak kutanöz ürpüsyon, dermatit, kaşıntı, egzamatöz raş, ödem ve ürtiker şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Kontak dermatitten farklı olarak implant metale karşı

gelişen reaksiyonlar ise daha genel ve spesifik bir nedene bağlanması zor şekilde karşımıza çıkmaktadır. Örneğin açıklanamayan cilt lezyonları bu hastaların doktora en sık başvuru nedenidir (28). Bu yüzden hastaları sorgularken kişisel alerji öyküsünün bilinmesi çok önemlidir.

Yapılan birçok çalışmada öyküsünde metal hipersensitivitesini düşündürecek bulgusu olmayan hastalara operasyon öncesi test yapılmasının maliyet-etkin açısından yararlı olmadığı belirtilmektedir (29,30). Preoperatif deri testlerinin metal alerjisi yönünden yararlı olduğu bildirildiği halde, alerjen metalik komponentlerin kullanıldığı 18 hastadan hiçbirinde dermatolojik ya da eklemle ilişkili semptomla karşılaşılması (29). Diğer taraftan kişisel alerji öyküsü ve pozitif yama testi ile periprostetik hipersensitivite reaksiyonu arasında bağlantı varlığı yapılan çalışmalarda net olarak ortaya konamamıştır (21). Hipersensitivite reaksiyonunda tanı amaçlı yapılabilecek değerlendirme ve testler Tablo-3'de özetlenmiştir (17).

Bu tanımlanan testlerden günümüzde daha geniş kullanım alanına sahip olarak iki test öne çıkmaktadır. Birincisi gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu ortaya koymaya yönelik uygulanan ve bugün için altın standart kabul edilen yama testidir. Alerjik reaksiyonlar metale karşı oluşabildiği gibi operasyonda kullanılan diğer yapıştırıcılar ve dikiş materyalleri gibi diğer malzemelere karşı da gelişebildiğinden test yaparken bu bilgi göz önünde bulundurulmalıdır. Test materyali sırta yapıştırılıp 48 saat yapışık olarak kalmakta, çıkarıldıktan 15 dakika sonra ve bundan 24 saat sonra değerlendirme yapılmaktadır. Buna ek olarak beşinci/altıncı, 11. ve 14. gün gibi geç okumalar da önerilmektedir. Testin kolay uygulanabilirliği, tekrarlanabilirliği ve kısa sürede sonuç vermesi avantajlarıdır. Ancak testin doğruluğu, yüksek oranda değerlendiren kişiye göre değişebileceği için ve ayrıca sonucun kontaminasyon olup olmaması, test edilen cilt bölgesi, çevresel faktörler ve benzeri pek çok başka faktöre göre değişkenlik gösterebileceği için ortopedi literatürlerinde eleştirilmektedir. Ayrıca metallere karşı derinin ve derin dokuların duyarlılıklarının ve reaksiyonlarının farklılık göstermesi, kullanımdaki güvenilirliklerini şüpheli kılmaktadır. Bravo ve ark. (31) güncel bir çalışmada diz eklem protezi uygulaması öncesinde deri yama testi ile metallere karşı duyarlılık saptanan hastalarda hipoalerjen değil standart protez kullanılmıştır. Postop dönemde yama testi negatif bulunup standart protez kullanılan hastalarla bu hasta grubu arasında komplikasyon, revizyon ve reoperasyon yönünden bir fark olmadığı gösterilmiştir. Yazılar tarafından bu testin postop sonucu kestirmek ve implant tipini seçmek bakımından pratik bir değerinin olmadığı ve tavsiye edilemeyeceği öne sürülmüştür.

Tablo-3. Hipersensitivite Reaksiyonunu Göstermede Kullanılabilecek Tanı Testi Seçenekleri.

Test	Hedefleri	Dezavantajları
<i>In vivo</i>		
Hastanın öyküsü	Bilinen alerjenlere karşı kişisel öykünün alınması	- zaman alıcı -hastanın verdiği bilgi ile sınırlı
Yama testi	Metal tuzlarına karşı kutanöz reaksiyonun belirlenmesi	- sonuçlar her zaman güvenilir değil: İritasyon mu gerçek reaksiyon mu? - değişik zamanlarda okumalar ile değişik sonuçlar verilebilir - duyarlanmaya yol açabilir. - periprostetik dokudaki sorumlu antijenin dermal dokuda değişik haptentik potansiyeli olabilir
Metal alaşım kullanılan yama testi	Metalik alaşımlara karşı kutanöz reaksiyonların belirlenmesi	-sonuçlar net olmayabilir: deriye baskı etkisi - gerçek hipersensitivite ? -test sonuçları spesifik metal komponentleri ile ilişkilendirilemeyebilir - periprostetik dokudaki sorumlu antijenin dermal dokuda değişik haptentik potansiyeli olabilir
Histoloji	Gerçek periprostetik reaksiyonun gösterilmesi	-invaziv -bakan kişiye göre sonuç değişebilir-subjektif -zaman alıcı -değişik skorlama sistemleri kullanılabilir...
<i>In vitro</i>		
Lenfosit transformasyon testi (LTT)	Aktive lenfositlerin proliferasyonun uyanılması	-sınırlı sayıda alerjen test edilebilir -sınırlı merkezde kullanım -hızlı transport gerekli
Memory lenfosit immünostimülasyon testi (MELISA)	Lenfositlerin uyanılma indeksinin belirlenmesi	-sınırlı kanıt
Lökosit migrasyon inhibisyon testi (LIF)	Karışık popülasyonda olan lökositlerin migrasyon aktivitesinin belirlenmesi	-tip 4 reaksiyonu göstermede düşük sensitivite -tipik antijenlerin kullanılması yetersiz kalmakta
Lenfosit aktivasyon testi (LAT)	CD69 antijeni ekspresyonunun saptanması	-sınırlı kanıt

Yama testinin işlem öncesi ve sonrası kullanımı, gerekliliği ve tanıya katkısı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Kırk dört hastalık retrospektif bir çalışmada, 22 hastaya preoperatif, 22 hastaya da post operatif yama testi uygulanmıştır. Pre-op test yapılan hastaların hepsinde kişisel metal alerjisi öyküsü varken, operasyon sonrası açıklanamayan cilt erüpsiyonları, kronik ağrı, şişlik, implant başarısızlığı olan hastalarda post-op teste başvurulmuştur. Hastalara standart serinin yanı sıra metal serisi ve protez serileri de uygulanmıştır. Preoperatif test yapılan 22 hastanın 19'unda test yapılan metallere en az birine karşı pozitif sonuç (nikel:12, kobalt: 7, palladium 4, berilyum 3, krom 2) saptanmış, 5 hastada planlanan implant içeriğine karşı pozitiflik saptanması üzerine bu hastaların 4'ünde planlanan materyal değiştirilerek duyarlılık saptanmayan materyaller kullanılmış; 390 gün izlemde herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Post-op test yapılan hastaların ise hiçbirinde protez içeriğindeki materyale karşı duyarlılık saptanmamış; ancak yine de bu

hastaların 6'sının implantı değişik nedenlerle değiştirilmiştir. Yorum olarak; post-op değerlendirmede implant materyaline karşı hiçbir hasta pozitif olmadığından etkisinin net olmadığı ancak izlem süresinin daha uzun olması ile daha farklı sonuçlar elde edilebileceği belirtilmiştir (32).

Yapılan başka bir retrospektif çalışmada 72 hasta, pre-op ve post-op test yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Klinik öyküde metal alerjisi olup pre-op test yapılan 31 hastanın 21'inde (%68) en az bir maddeye karşı pozitiflik saptanmış (15 hastada birden fazla) ve bu hastalara uygulanan implantlar pozitiflik veren maddeyi içermeyecek şekilde seçilmiştir. Post-op yakınıması olup, enfeksiyon dışlanan ve yama testi yapılan 41 hasta ise çoğunluğu kronik ağrı nedeniyle yönlendirilmiş hastalar olup; 10 hastada implant materyaline karşı pozitiflik saptanmıştır. Bu hastaların 6'sının yakınımaları revizyon operasyonu yapıldıktan sonra gerilemiştir. Revizyon yapılmayan 4 hastada ise yapılan en son kontrolde halen yakınımalarının devam ettiği belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuç kısmında, pre-op öyküsünde metal alerjisi olanlara mutlaka yama testi yapılması önerilirken; post-op dönemde ilişkili olabilecek yakınıma varlığında test yapılması düşünülmeli, teste pozitiflik saptanırsa uygun implantlarla revizyon yapılması önerilmektedir (33).

Post operatif dönemde yakınıması olan hastalarda yama testi yaparken akılda tutulması gereken bir diğer olasılık; implant içeriğinde olan metal dışı maddelere karşı da reaksiyon gelişebileceğidir. Bu konuda beş hastayı içeren bir yayında; pre operatif metal alerjisi olmayıp, post operatif dönemde tekrarlayan dermatit, kronik ağrı, şişlik yakınımaları gelişen hastaların tümüne Avrupa standart serisi, genişletilmiş metal serisi ve kemikçimento serisi ile yama testi uygulanmıştır. İmplant materyalinde yapıştırıcı madde olarak kullanılan benzoyl peroksit karşı pozitif sonuç elde edilmiştir. Bir hastada mekanik sebeplerden dolayı implant çıkarılıp artrodez yapıldıktan 3 hastanın implantı çıkarılıp yerine yapıştırıcı içermeyen bir implant yerleştirilmiştir. Bu 4 hastanın yakınımaları tamamen gerilerken, önerilmesine rağmen revizyon yapılmayan son hastanın yakınımalarının devam etmekte olduğu belirtilmiştir (16). Benzoyl peroksit genellikle diş protezlerinde yoğun olarak kullanılmaktadır ve bu maddeye bağlı lokal reaksiyonlar sık rastlanmaktadır (34). Çok iritan bir madde olduğu için teste yalancı pozitiflik açısından dikkatli olunması önerilmektedir. Toplumda pozitiflik oranı %1 civarındadır. Akne tedavisinde kullanılan kremlerde de bulunduğu için genç kadınlarda bu maddeye karşı duyarlanma oranı daha fazladır (35,36). İmplantla bağlı yakınımalarda diğer nedenlere göre (enfeksiyon, gevşeme, metal alerjisi, mekanik sorunlar) daha az görülse de açıklanamayan durumlarda akılda tutulması gerekmektedir.

Tanı amaçlı kullanılacak bir diğer test, lenfosit transformasyon testidir(LTT). Bu test teknik olarak uygulaması zor ve pahalıdır. İn-vitro olarak uygulanan teknikte periferik kandaki lenfositlerin potansiyel alerjenle 7 gün boyunca enkübasyonunun ardından proliferasyonları ölçülmektedir. Alerjenlerle tek tek muamele yapılması gerektiğinden kısıtlı sayıda alerjen ile test yapılabilmektedir. Ancak karışık vakalarda, tanıdan emin olunması gereken durumlarda ve potansiyel alerjinin doğrulanmasının zorunlu olduğu durumlarda yama testine ek olarak uygulanması önerilmektedir (37,38). Ortopedi literatüründe LTT'nin periprostetik ortam koşullarını daha iyi oluşturduğu ve yama testine oranla daha güvenilir olduğu öne sürülmekle birlikte; bu konuda yeterli kanıtlar henüz mevcut değildir. Günümüzde kullanılan hiçbir test, metal implantlara karşı hipersensitiviteyi göstermek bakımından yaygın kabul görmemektedir. Tablo-4'de yama testi ve lenfosit transformasyon testinin avantaj-dezavantajları gösterilmiştir.

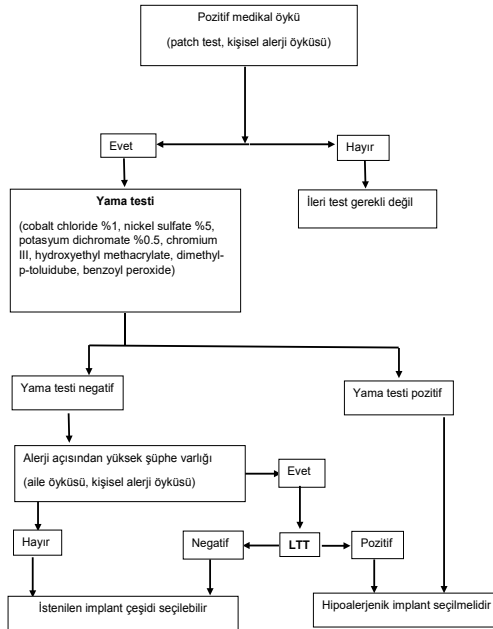
4. Histopatoloji

İntraoperatif biyopsi ve histopatolojik inceleme implant ilişkili hipersensitivite reaksiyonunu göstermede kullanılacak en değerli testtir. Periprostetik

membranlarda lenfositik infiltrasyonun gösterilmesi tanı için anlamlıdır. Bu yüzden son zamanlarda bazı cerrahlar metal alerjisi düşünülen eklem protez hastalarında revizyondan önce artroskopik olarak doku örnekleme yapılması ve eğer histopatolojik inceleme gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile uyumlu ise revizyon operasyonu yapılması yönünde görüş bildirmektedirler. Algoritma-1' de total eklem artroplastisi yapılacak hastalar için tanı ve tedavi algoritması bulunmaktadır.

Tablo-4. Patch Test ve Lenfosit Transformasyon Testinin Avantaj-Dezavantajları.

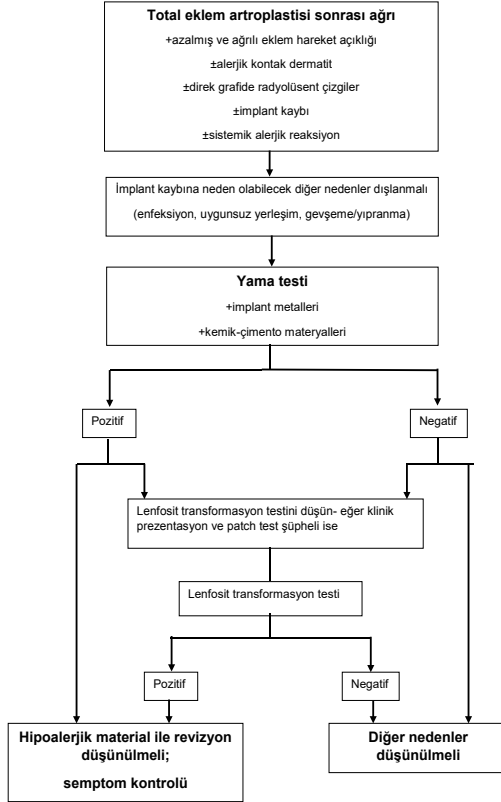
	Avantajları	Dezavantajları
YAMA TESTİ	-in vivo -kolay uygulama	-yalancı pozitiflik riski-irritasyon -yalancı negatiflik riski -çapraz reaksiyon ihtimali
LENFOSİT TRANSFORMASYON TESTİ	-yakınması olan ancak yama testi negatif olanlarda faydalı - doğrulama amaçlı kullanım	-pahalı -uygulaması teknik olarak zor -daha az madde test edilebilir



Algoritma-1. Total eklem artroplastisi yapılacak hastalarda metal alerjisi yönünden tanı ve tedavi algoritması.LTT: Lenfosit transformasyon testi. (Faschingbauer M, Renner L, Boettner F. Allergy in total knee replacement. Does It Exist? Review article. HSS J 2017;13(1):12-19'dan uyarlanmıştır.)

Metalik İmplant Karşı Hipersensitivite Reaksiyonu Tedavisi

Ne yazık ki bu konuda her hasta için uygulanabilir standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Her hasta için ayrı bir değerlendirme yapılması ve tedavinin ona göre yönlendirilmesi gerekmektedir. Algoritma-2'de metalik implant ile total eklem artroplastisi sonrası klinik semptom varlığında izlenecek algoritma özetlenmiştir (20).



Algoritma-2. Metalik implant ile total eklem artroplastisi sonrası klinik semptom varlığında izlenecek algoritma. (Faschingbauer M, Renner L, Boettner F. Allergy in total knee replacement. Does it exist? Review article. HSS J 2017;13(1):12-19'dan uyarlanmıştır.)

Metil duyarlılığı olup total eklem artroplastisi yapılan hastalarda sadece lokal dermatit gibi bulguların olması halinde lokal steroid tedavileri denenebilir. Ancak daha geniş dermatit veya ağrı, şişlik gibi yakınması olan hastalara sistemik steroid tedavileri geçmişte denenmiş olsa da başarı sağlamamıştır. Ayrıca tip 4 hipersensitivite reaksiyonunda desensitizasyon gibi yöntemler de uygun olmamaktadır. Antienflamatuar ilaçlar, atropin sülfat ve antihistaminiklerin metalik implantlara karşı semptomatik hipersensitivite reaksiyonlarının tedavisindeki yerine ilişkin bilgi ve kanıtlar çok sınırlıdır ve tavsiye edilmemektedir.

Klinik değerlendirmeye göre inatçı olgularda hipoaerjen komponentlerle revizyon (protezin değişimi) yapılması gerekebilir. Bu amaçla kullanılabilen materyeller iki tiptir. Ya hiç metal içermeksizin tümüyle biyolojik olarak inaktif olan seramikten üretilmiş komponentler kullanılabilir; ya da alerjen olabilen metalik kısımlar vücut dokuları ve sıvıları ile temas etmeyecek şekilde alerjen olmayan materyellerle (nitrojen iyon implantasyonu, elmas benzeri karbon vs) kaplama yapılarak kullanılır. Bir diğer alternatif ise; metaller arasında nispeten biyoyumluluğu yüksek ve reaksiyonlara yol açma riski düşük olduğu bilinen titanyumdan üretilmiş komponentlerin kullanılmasıdır.

Sonuç

Metalik implant uygulanacak hastaların preoperatif değerlendirmesi sırasında hangilerinde metale karşı hipersensitivite reaksiyonu gelişeceğini önceden belirleyen bir test yöntemi yoktur. Hastanın sorgulamasında hikayesinde metal alerjisi olanlara preoperatif yama testi yapılması önerilmektedir. Öyküde özellik yok ise, pre-op test yapılması maliyet-etkin

bulunmamaktadır. Duyarlılık saptanan materyallerin implant içeriğinde olmamasına dikkat edilmelidir. Post operatif dönemde metal alerjisini düşündürecek yakınma varlığında test yapılması düşünülmeli; implant içeriğindeki metallerden herhangi birine karşı inatçı semptomatik duyarlılık saptanması halinde alerjen olmayan materyellerle revizyon önerilmelidir.



Bu bölümün yazımında başyazar olarak yer alan ve yazının oluşturulmasında önemli katkısı olan Uzm. Dr. Fatma Düşünür Günsen'i ne yazık ki bu süreç içerisinde kaybettik.

1983 yılında dünyaya gelen Dr. Fatma Düşünür Günsen, 2007 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2013 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İç Hastalıkları uzmanlık eğitimini tamamladı. Aynı yıl girdiği yan dal uzmanlık sınavında derece ile ilk tercihi olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda eğitimine başladı. Mayıs 2015'de biricik varlığı Ömer Efe'sini dünyaya getirdi. 14 Ağustos 2018'de Alerji ve İmmünoloji uzmanı oldu. 13 Eylül 2018'de iki yıldır inatla, umutla, sabırla ve azimle verdiği mücadelesini kaybederek yaşama veda etti. Keskin ve parlak bir zekâsı, olağanüstü bir çalışma azmi, sonsuz bir öğrenme ve araştırma isteği, yüksek sorumluluk duygusu, bitmeyen bir enerjisi vardı. Mesleği onun için çok önemliydi. Mükemmel bir hekimdi. Kader izin verseydi çok iyi bir akademisyen olacaktı.

İşıklar içinde uyusun.

Kaynaklar

1. Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF Jr, et al. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006 [published correction appears in *Dermatitis*. 2009;20(5):300]. *Dermatitis*. 2009;20(3):149-160
2. Thyssen J P, Linneberg A, Menn'e T, Nielsen N H, Johansen J D. Contact allergy to allergens of the TRUE-test (panels 1 and 2) has decreased modestly in the general population. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1124–1129
3. Aquino M, Mucci T. Systemic contact dermatitis and allergy to biomedical devices. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13: 518-27
4. Merritt K, Rodrigo JJ. Immune response to synthetic materials: sensitization of patients receiving orthopaedic implants. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;326(326): 71-79
5. Niki Y, Matsumoto H, Otani T et al. Screening for symptomatic metal sensitivity: a prospective study of 92 patients undergoing total knee arthroplasty. *Biomaterials* 2006; 26: 1019–1026.
6. Thyssen J P, Johansen J D, Menn'e T, Lid'en C, Bruze M, White I R. Hypersensitivity reactions from metallic implants: a future challenge that needs to be addressed. *Br J Dermatol* 2010; 162: 235–236
7. Roberts TT, Haines CM, Uhl RL. Allergic or Hypersensitivity Reactions to Orthopaedic Implants. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017 Oct;25(10):693-702.
8. Tezer M, Kuzgun U, Hamzaoglu A, Ozturk C, Kabukcuoglu F, Sirvanci M. Intraspinal metalloma resulting in late paraparesis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125: 417–421.
9. Dorr L D, Bloebaum R, Emmanuil J, Meldrum R. Histologic, biochemical and ion analysis of tissue and fluids retrieved during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 261: 82–95
10. Urban R M, Jacobs J J, Tomlinson M J, Gavrilovic J, Black J, Peoc'h M. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 457–47
11. Halvani D O, Anderson P G, Lemons J E, Jordan WD, Anayiotos A S, Brott B C. In-vivo corrosion and local release of metallic ions from vascular stents into surrounding tissue. *J Invasive Cardiol* 2010; 22: 528–535
12. Schalock P, Menn'e T et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants- diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis* 2011; 66:4-19
13. Cadosch D, Chan E, Gautschi O P, Filgueira L. Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening – current concepts. *J Biomed Mater Res A* 2009; 91: 1252–1262
14. Hallab N J, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs J J. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg* 2008; 3: 6.
15. Thomas P, Sumner B, Sander C A, Przybilla B, Thomas M, Naumann T. Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoclonal T-cell infiltrate and TH1-type cytokine expression in the peri-implantary tissue. *Allergy* 2000; 55: 969–972
16. Bircher A, Niklaus F, Friederich, Walter Seelig, Kathrin Scherer. Allergic complications from orthopaedic joint implants: the role of delayed hypersensitivity to benzoyl peroxide in bone cement. *Contact Dermatitis*. 2012 Jan;66(1):20-6
17. Lohmann CH, Hameister R, Singh G. Allergies in orthopaedic and trauma surgery. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017 Feb;103(1S):S75-S81.
18. Cadosch D, Gautschi O P, Chan E, Simmen H P, Filgueira L. Titanium induced production of chemokines CCL17/TARC and CCL22/MDC in human osteoclasts and osteoblasts. *J Biomed Mater Res A* 2010; 92: 475–483
19. Basko-Piluska J L, Thyssen J P, Schalock P C. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants – an update. *Dermatitis* 2011; 22: 65–79
20. Hallab N J, Jacobs J J. Biologic effects of implant debris. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009; 67: 182–188
21. Faschingbauer M, Renner L, Boettner F. Allergy in Total Knee Replacement. Does It Exist?: Review Article. *HSS J*. 2017 Feb;13(1):12-19
22. Köster R, Vließ D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 2000; 356:1895
23. Thyssen J P, Engkilde Menn'e K, Johansen T, Hansen J D, Gislason P R. G H No association between metal allergy and cardiac in-stent restenosis in patients with dermatitis – results from a linkage study. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 138–141
24. D'ery J P, Gilbert M, O'Hara G et al. Pacemaker contact sensitivity: case report and review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 863–865
25. Paragard. Product description. Available at: <http://www.paragard.com/hcp/aboutparagard/product-description> (last accessed 3 December 2010)
26. Essure. Instructions for use. Available at: http://www.essuremd.com/portals/essuremd/PDFs/TopDownloads/L3002%2009_09_09%20smaller.pdf (last accessed 28 January 2011)
27. Julander A, Hinds'en M, Skare L, Lid'en C. Cobalt-containing alloys and their ability to release cobalt and cause dermatitis. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 165–170
28. Christensen TJ, Samant SA, Shin AY. Making Sense of Metal Allergy and Hypersensitivity to Metallic Implants in Relation to Hand Surgery. *J Hand Surg Am*. 2017 Sep;42(9):737-746.
29. Carlsson A, M'oller H. Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 62–66.
30. Bruze M. Thoughts on implants and contact allergy. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1042–1044
31. Bravo D, Wagner ER, Larson DR, Davis MP, Pagnano MW, Sierra RJ. No Increased Risk of Knee Arthroplasty Failure in Patients With Positive Skin Patch Testing for Metal Hypersensitivity: A Matched Cohort Study. *J Arthroplasty*. 2016; 31(8):1717-21.
32. Kurtis B. Reed, MD; Mark D. P. Davis, MD et al. Retrospective Evaluation of Patch Testing Before or After Metal Device Implantation. *Arch Dermatol*. 2008;144(8):999-1007
33. Natasha Atanaskova Mesinkovska, MD, PhD; Alejandra Tellez et al. The Effect of Patch Testing on Surgical Practices and Outcomes in Orthopedic Patients With Metal Implants. *Arch Dermatol*. 2012;148(6):687-693
34. Dejobert Y, Piette F, Thomas P. Contact dermatitis from benzoyl peroxide in dental prostheses. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 177–178
35. Geier J, Lessmann H, Becker D, Thomas P. Allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit: Hinweise für die Praxis. *Hautarzt* 2008; 59: 594–597
36. Ockenfels H-M, UterW, Lessmann H, Schnuch A, Geier J. Patch testing with benzoyl peroxide: reaction profile and interpretation of positive patch test reactions. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 209–216

37. Muller K E, Valentine-Thon E. Hypersensitivity to titanium: clinical and laboratory evidence. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 311–313.
38. Hallab N J, Epstein R, McAllister K, Jacobs J J. In vitro reactivity to implant metals demonstrates a person-dependent association with both T-cell and B-cell activation. *J Biomed Mater Res A* 2010; 92: 667–682

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.

Dergiyeye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanamamak, düzeltmek üzere yazar(lar)ı geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)ı 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 dergiyeye 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)ı ait olup Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmesede, yazı materyali yazar(lar)ı 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.

Dergiyeye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanamamak, düzeltmek üzere yazar(lar)ı geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)ı gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiyeye 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)ı ait olup Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmesede, 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 bulduktan 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 yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz. Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayımlanması 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 yapılabilecek 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 yayınlanabileceğine 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 zorunluluğuna 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 ilişki olduğu sunum sayfasında Editöre belirtilmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine aynı bir sayfada bildirilmelidir.

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 köşesine numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen *word* dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, *Abstract*, Anahtar Sözcükler, *Keywords*, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özette 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 tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra *et al.* veya *ve 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 Queen'sland 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

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

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, yazının 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*	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*	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>.

