

EGE TIP DERGİSİ

Ege Journal of Medicine

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

Cilt / Volume: 56

Sayı / Issue:1

Mart / March 2017

Sayfa / Pages: 1-55

Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine

Editör / Editor

Ufuk ÇAĞIRICI

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU

Okan BİLGE

Raika DURUSOY

Oğuz GÖZEN

Yayın Kurulu / Publication Committee

Ayşegül AKGÜN

Ali BAŞÇI

Semra KARAMAN

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI

Hasan TEKGÜL

Altuğ YAVAŞOĞLU

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE

Mehmet N. ORMAN

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editorial & Advisory Board

Juzar ALI, *Pulmonary Medicine, US*

J Patrick BARBET, *Anatomy, Histology and Embryology, FR*

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU, *Cardiovascular Surgery, CH*

Pınar COŞKUN, *Neuroscience, US*

Volkan COŞKUN, *Neuroscience, US*

Stephen KANTROW, *Pulmonary Medicine, US*

Jose Antonio KARAM, *Urology, US*

Eduardo Weruaga PRIETO, *Neuroscience, ES*

Ömer ŞENBAKLAVACI, *Thoracic Surgery, UK*

Tanık TIHAN, *Pathology, US*

Radu Ioan TUTUIAN, *Internal Medicine, CH*

Utku YAVUZ, *Biophysics, DE*

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Bürosu

Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Tel : +90 232 390 31 03

Faks / Fax : +90 232 342 21 42

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

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

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

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

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

Baskı

Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova - İZMİR

Baskı Tarihi

20.03.2017

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

İÇİNDEKİLER
CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ
RESEARCH PAPERS

Kars Devlet Hastanesi'nde laparoskopik üroloji deneyimlerimiz

Our laparoscopic urology experience at Kars State Hospital

Cem Başataç Mehmet Çağatay Çiçek

1

The risk factors for a poor hematopoietic stem cell mobilization in lymphoma patients

Lenfoma hastalarında yetersiz hematopoietik kök hücre mobilizasyonu için risk faktörleri

Asu Fergün Yılmaz Murat Tombuloglu Ayhan Dönmez

6

The role of magnetization transfer MRI in the evaluation of brain and in the diagnosis of brain diseases in pediatrics

Pediyatrik olgularda beyin değerlendirilmesinde ve pediyatrik beyin hastalıklarının tanısında manyetik transfer MRG'nin yeri

Elçin Aydın Cenk Eraslan Pelin Yüzbaş Nuri Şener

11

Diş hekimliği öğrencilerinin biyoistatistik dersine yönelik tutumları ve başarı durumlarının incelenmesi

Examination of attitudes and success levels of dentistry students towards biostatistics course

Aslı Suner Esen Ersoy

17

Musculoskeletal disorders, quality of life and depression in healthcare workers

Sağlık çalışanlarında kas-iskelet sorunları, yaşam kalitesi ve depresyon

Berat Meryem Alkan Fatma Fidan Aliye Tosun Sevgi Atalay Sinem Bozkurt Hatice Aksekili
Gülçin Uğurlu Özge Ardıçoğlu Selami Akkuş

24

Comparison of visual results of RGP contact lenses in keratoconus subgroups: Cone type, cone location, severity of the disease

RGP kontakt lenslerin görsel sonuçlarının keratokonus alt gruplarında karşılaştırılması: Kon tipi, kon lokasyonu, hastalığın şiddeti

Ihsan Yılmaz Ferah Ozcelik Gokhan Demir Gonul Karatas Basak Saracoglu Muhittin Taskapili

29

OLGU SUNUMLARI

CASE REPORTS

Lafora hastalığı

Lafora disease

Yusuf Ehi Hatice Köse Özlece İnan Gezgin Yasemen Adalı Ürfettin Hüseyinoğlu 34

A Case of angiomyolipoma associated with severe hypertension

Şiddetli hipertansiyon ile birlikte olan anjiomiyolipom olgusu

Seçil Conkar Betül Sözeri Sevgi Mir 37

Charcot-Marie-Tooth disease and bilateral abducens nerve palsy

Charcot-Marie-Tooth hastalığı ve bilateral abducens sinir felci

Ebru Demet Aygıt Osman Bulut Ocak Aslı İnal 40

Antifosfolipid antikor ilişkili adrenal hemorajiye bağlı gelişen akut adrenal yetmezlik

Antiphospholipid antibody associated bilateral adrenal hemorrhage causing adrenal insufficiency

Banu Şarer Yürekli Hatice Özışık Nilüfer Özdemir Kutbay Gökçen Ünal Kocabaş Mehmet Erdoğan
Şevki Çetinkalp Gökhan Özgen Kenan Aksu Füsun Saygılı 43

Unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn mimicking acute abdomen in an adolescent

Adolesanda akut batin tablosunu taklit eden non-komunikan rudimenter horn ile birlikte uterus unikornis

Özlem Dural Cenk Yaşa Funda Güngör Uğurlucan Ercan Baştu Samet Topuz 46

Human papilloma virus (HPV) negatif verruciform ksantom: Skrotumda nadir görülen benign tümör

Verruciform xanthoma with negative human papilloma virus (HPV): Rare benign tumor of scrotum

Alev Ok Atılğan Merih Tepeoğlu Eda Yılmaz Akçay Hakan Özkardeş B.Handan Özdemir 49

DERLEME

REVIEW

Radyoterapiye bağlı pelvik yetmezlik kırığında tanıdan tedaviye multidisipliner yönetim

Multidisciplinary management of radiotherapy induced pelvic insufficiency fractures from diagnosis to treatment

Senem Alanyalı Özge Duran Mehmet Argın Funda Çalış Atamaz Burçin Keçeci 52

Kars Devlet Hastanesi'nde laparoskopik üroloji deneyimlerimiz

Our laparoscopic urology experience at Kars State Hospital

Cem Başataç Mehmet Çığatay Çiçek

Kars Harakani Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kars, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada ikinci basamak sağlık merkezi olan kliniğimizde yapılan laparoskopik ürolojik ameliyatlardan operatif ve erken postoperatif verilerinin incelenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014 ve Ocak 2015 tarihleri arasında yapılan 9 laparoskopik prosedürün verileri analiz edildi. Hastaların demografik verileri, operasyon süreleri, tahmini kan kaybı ve hastanede kalış süreleri geriye dönük olarak değerlendirildi. İntraoperatif ve erken postoperatif komplikasyonlar modifiye Clavien klasifikasyon sistemine göre belirlendi. İstatistiksel analiz SPSS v.20 (IBM, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 45 ± 8 idi. Hastaların ortalama vücut kitle endeksleri 28 ± 3 , ortalama ASA (Amerikan Anestezistler Derneği) skoru ise 1.3 idi. Tüm olguların ortalama operasyon süresi 118 ± 56 dakika tahmini kan kaybı ise <50 mL idi. Ortalama dren ve hastanede kalış süresi sırasıyla 1.3 ± 1 ve 2.1 ± 1.2 gündü. İntraoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Ancak laparoskopik piyelolitotomi yapılan bir hastada uzamış drenaja sebep olan anastomoz kaçağı izlendi. Ortalama 8.8 aylık takip döneminde olguların hiçbirinde rekürren hastalık izlenmedi.

Sonuç: Laparoskopik kabul edilebilir ortalama operasyon süresi, tahmini kan kaybı ve hastanede kalış süreleri ile açık cerrahinin minimal invaziv bir alternatifidir. Bununla birlikte, günümüzde ülkemizde teknik ekipmanın ve cerrahi tecrübenin yeterli olduğu 2. basamak sağlık merkezlerinde de güvenle uygulanabilir bir yöntemdir.

Anahtar Sözcükler: Deneyim, komplikasyon, laparoskopik, öğrenme eğrisi.

Abstract

Aim: We aim to evaluate operative and early postoperative outcomes of laparoscopic urologic procedures performed at our secondary healthcare center.

Materials and Methods: Between January 2014 and January 2015, the results of nine laparoscopic procedures were analyzed. Demographics of patients, mean operation time, estimated blood loss, drain removal time and length of hospital stay were evaluated retrospectively. Intraoperative and early postoperative complications were determined according to modified Clavien Classification System. Statistical analysis was done using with SPSS v.20 (IBM, Armonk, NY, USA) database.

Results: The mean age was 45 ± 8 years. The mean body mass index was 28 ± 3 and ASA score (American Society of Anesthesiologists) was 1.3. Of all patients, the mean operation time was 118 ± 56 min and estimated blood loss was <50 mL. The mean drain removal time and length of hospital stay were 1.3 ± 1 and 2.1 ± 1.2 , respectively. No intraoperative complication was occurred. However, anastomotic leakage which caused prolong drainage was observed in patient who underwent laparoscopic pyelolithotomy. No evidence of recurrence was observed in any patient at a mean of 8.8 month follow up.

Conclusion: Laparoscopic surgery with its acceptable outcomes in terms of operation time, estimated blood loss and length of stay is a minimally invasive alternative to traditional open surgery. In addition, it can safely be performed in our country at present even in secondary healthcare center where the surgeon expertise and laparoscopic equipment are available.

Keywords: Experience, complication, laparoscopy, learning curve.

Yazışma Adresi: Cem Başataç

Kars Harakani Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kars, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 01.11.2015 Kabul Tarihi: 22.01.2016

Giriş

Özellikle son iki dekatta dijital görüntüleme sistemlerindeki ve laparoskopik el aletlerindeki teknolojik gelişmeler ile birlikte laparoskopik sistemler ürolojik cerrahinin birçok alanında sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Laparoskopik cerrahide en önemli amaç, açık cerrahi ile benzer sonuçları daha az morbidite ve postoperatif ağrı ile yakalamak ve hastayı daha kısa zamanda normal günlük aktivitesine kavuşturmadır (1).

Laparoskopik cerrahi ürolojide ilk defa prostat kanserli bir hastada pelvik lenf nodu diseksiyonunda kullanılmıştır (2). Bunu takiben 1990 yılında laparoskopik nefrektomi, 1991'de radikal prostatektomi, 1992'de laparoskopik adrenaektomi, 1993'de laparoskopik üreterolitotomi ve piyeloplasti ameliyatları tanımlanmıştır (3-8). Takip eden yıllarda laparoskopik cerrahi sistemlerin üroloji pratiğinde giderek artan sıklıkta ve geniş bir endikasyon yelpazesinde kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Güncel literatüre bakıldığında en sık yapılan laparoskopik prosedürlerin; laparoskopik radikal nefrektomi, radikal prostatektomi ve laparoskopik piyeloplasti olduğu görülmektedir. Her ne kadar uzun öğrenme eğrisi ve intrakorporal sütür gerektiren prosedürlerde izlenen teknik güçlükler laparoskopik cerrahinin yaygınlaşmasındaki en önemli engeller olsa da günümüzde birçok ürolojik cerrahi ameliyat laparoskopik yaklaşım ile yapılabilmektedir. Bununla birlikte artan cerrahi deneyim ile beraber daha karmaşık rekonstrüktif cerrahiler de günümüzde laparoskopik olarak yapılabilmektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde yapılan laparoskopik ameliyatların cerrahi, fonksiyonel ve onkolojik sonuçları geriye dönük olarak analiz edilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2014 ile Ocak 2015 tarihleri arasında yapılan 9 laparoskopik cerrahiden oluşan hasta serisinin verileri analiz edildi. Hastaların tamamında yapılacak laparoskopik ameliyat için aydınlatılmış onam alındı. Hastaların tamamı aynı cerrahi ekip tarafından ameliyat edildi. Hastaların demografik verileri, operasyon süreleri, tahmini kan kaybı ve hastanede kalış süreleri geriye dönük olarak değerlendirildi. İntraoperatif ve erken postoperatif komplikasyonlar modifiye Clavien klasifikasyon sistemine göre değerlendirildi (9). İstatistiksel analiz SPSS v.20 (IBM, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Cerrahi Teknik

Hastaların tamamında laparoskopik ameliyatlar transperitoneal yaklaşım ile 3 ya da 4 adet trokar kullanılarak yapıldı. İnmemiş testis ön tanısıyla yapılan diagnostik laparoskopiler haricinde tüm hastalarda 60 derece lateral dekübit pozisyonu verildi.

Pnömooperitonyum, Veress iğnesi ile sağlandı. Laparoskopik radikal nefrektomide, 2 adet 11 mm'lik ve 2 adet 5 mm'lik olmak üzere 4 adet trokar kullanıldı. Renal Hilum diseksiyonunda önce renal arter hemolok klipsler ile kontrol edildi. Sonrasında renal ven ve diğer venöz yapılar klipslenerek, adrenaektomi yapılmadan, nefrektomi tamamlandı. Spesimen torbası ise Gibson insizyon ile cerrahi sahadan çıkartıldı. Diğer cerrahi prosedürlerde 2 adet 11 mm ve 1 adet 5 mm'lik olmak üzere 3 adet trokar kullanıldı. Laparoskopik piyelolitotomide üreterin identifiye edilmesini takiben diseksiyonla kraniyale ilerlenerek renal pelvise ulaşıldı. Renal pelvise monopolar makas ile yapılan soğuk insizyondan kalkül ekstrakte edildi. Sağ üretere antegrad DJ kateter ilerletilmesini takiben renal pelvis 4-0 poliglikolik asit ile separe olarak sütüre edildi. Laparoskopik piyeloplastide ise üreteropelvik bileşke lokasyonunda izlenen aberran damara anterior transpozisyon yapıldı. Spatüle edilen üreter renal pelvise 4-0 poliglikolik asit ile anastomoze edildi. Sol üretere DJ kateter antegrad olarak ilerletilerek *Anderson-Hynes dismembred* piyeloplasti tamamlandı. Laparoskopik böbrek kisti eksizyonunda öncelikle hastaya litotomi pozisyonu verilerek retrograd piyelografi çekildi. Kistin böbrek toplayıcı sistemi ile ilişkili olmadığını görülmesini takiben kolon medialize edildi. Böbrek kisti üzerindeki Gerato fasyası açılarak kistik kaviteye girildi. Kist içeriğinin aspirasyonunu takiben kistin duvarı renal parankime 2-3 mm kalana kadar eksize edildi. Böbrek kisti defekti 4-0 poliglikolik asit ile Gerato fasyası ile kapatıldı. İnmemiş testis tanısı ile yapılan diagnostik laparoskopide 1 adet 11 mm'lik trokar kullanıldı. Sol tarafta Vaz deferensin internal ringe ulaşmadan kör sonlanmasının görülmesini takiben işlem sonlandırıldı. Radikal nefrektomi yapılan hastalar 3. ve 6. ayda geniş kan biyokimyası, PA akciğer grafisi, idrar tahlili ve tüm abdomen ultrasonografi ile, piyelolitotomi yapılan hasta post op 3. ay direk üriner sistem grafisi, idrar tahlili ve üriner sistem USG ile, piyelolitotomi yapılan hasta ise operasyon sonrası 1. ayda USG ve 3. ayda diüretikli renal sintigrafi ile değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların demografik ve operatif verileri Tablo-1'de verilmiştir. Ortalama hasta yaşı 45 ± 8 idi. Hastaların ortalama vücut kitle endeksleri 28 ± 3 olup, ortalama ASA (Amerikan Anestezistler Derneği) skoru 1.3 (1-2) idi. Laparoskopik radikal nefrektomi yapılan hastalarda tümör sol tarafta olmak üzere; ortalama tümör boyutu 6.75 cm ve R.E.N.A.L Nefrometri skoru 7.5 (6 ve 9) olarak belirlendi. Laparoskopik piyelolitotomi yapılan hastada ise taş sağ renal pelvisde lokalize idi ve bilgisayarlı tomografide taş boyutu 40x33 mm olarak belirlendi. Tüm olguların ortalama operasyon süresi 118 ± 56 dk, tahmini kan kaybı ise < 50 mL idi. Ortalama

dren, üretral kateterizasyon ve hastanede kalış süresi sırasıyla 1.3±1 (1-5), 1.1±1.6 (1-5) ve 2.1±1.2 (1-5) gündü. Hiçbir hastada postoperatif dönemde narkotik analjezik gereksinimi olmadı. İntraoperatif herhangi bir komplikasyon görülmezken, laparoskopik piyelolitomi

yapılan hastanın drenajı 5 gün devam etti. Drenaj içeriği idrar vasfında idi ve konservatif takip ile ilave girişime gerek kalmadan 5. günde kesildi. Ortalama 8.8 aylık (6-12) takip döneminde olguların hiçbirinde nüks izlenmedi.

Tablo-1. Hastaların Demografik ve Operatif Verileri.

	Hasta sayısı	Yaş (ort)	Taraf (sağ/sol)	Operasyon süresi (dk)	Kan kaybı	Dren kalış süresi (gün)	Hastanede kalış süresi (gün)	Komplikasyon
Radikal nefrektomi	2	67	- / 2	182	<50 mL	1	3	-
Piyeloplasti	1	63	- / 1	168	<50 mL	2	3	-
Piyelolitotomi	1	34	1 / -	142	<50 mL	5	6	Anastomoz kaçağı
Böbrek kisti dekortikasyonu	3	41	2 / 1	64	<50 mL	1	1	-
Diagnostik laparoskopi	2	24	- / -	37	<50 mL	-	1	-

Tartışma

Abdominal kavitenin optik sistemler ile tanısal amaçlı görüntülenme fikri 20. yüzyılın başlarında ortaya atılmıştır. Ancak teknik kısıtlılıklar sebebiyle bu yöntemin dünya genelinde kabul görmesi uzun zaman almıştır. Özellikle son iki dekattan beri ürologlar arasında laparoskopik tekniklerin popülaritesi giderek artmaktadır. Bunun en önemli sebebi laparoskopide kullanılan ekipmanlarda ve görüntüleme sistemlerindeki teknolojik ilerlemelerdir. Ayrıca, son yıllarda geliştirilen 3 boyutlu ve/veya dijital görüntü sistemleri ile minimal invaziv cerrahilerde görüntülemenin kalitesinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Üç boyutlu görüntüleme, özellikle renal pedikül diseksiyonu gibi hassas minimal invaziv prosedürlerde, cerraha ileri kabiliyet sağlamaktadır. Bu özellik iki boyutlu endoskopik cerrahi sistemlerde yoktur ve laparoskopiyeye yeni başlamış cerrahlara dikiş atma ve düğümleme gibi ustalık isteyen karmaşık işlerde büyük kolaylık sağlar (10-11). Bununla birlikte laparoskopik cerrahide açık cerrahi ile ilişkili morbiditelerin azaltılması amaçlanmıştır. İnsizyonel morbiditenin olmaması, post operatif analjezik gereksiniminin daha az ve günlük aktiviteye dönüşün daha kısa olması ile birlikte laparoskopik cerrahi sadece ürologlar arasında değil hastalar arasında da giderek artan bir ilgiye sahip olmuştur. Ancak yüksek intrakorporeal sütür tecrübesi gerektirmesi ve uzun operasyon süreleri bu yöntemin en önemli dezavantajları olarak görülmektedir (12). Laparoskopik cerrahi, transperitoneal ya da retroperitoneal yolla yapılabilir. Retroperitoneal yolda karın boşluğunun idrar ile kontaminasyonu önlenmektedir. Önceki abdominal cerrahi öyküsü bu yöntem için herhangi bir kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte, port yeri hernisi ve ileus gibi komplikasyonlar minimaldir. Bunun yanında

bu yöntemde kolon mobilizasyonuna gerek olmadığı için barsak ya da solid organ yaralanması riski yoktur. Buna rağmen retroperitoneal yolda çalışma alanı sınırlılığı ve anatomik noktaların yetersizliği sebebiyle ureteri bulmak kolay değildir. Transperitoneal yolun ise en önemli avantajı geniş çalışma alanı sağlaması ve anatomik landmarklar sayesinde ureterin kolaylıkla lokalize edilebilmesidir (13-15).

Laparoskopik cerrahi her ne kadar açık cerrahinin minimal invaziv bir alternatifi olarak görülsede spesifik komplikasyonları olabilen bir yöntemdir. CO₂ insuflasyonuna bağlı gelişen hiperkarbi bunlardan birisidir. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda önemli sonuçlara sebep olabilen bu komplikasyonun önlenmesi için intraabdominal basıncın 12-15 mmHg arasında tutulması gerekmektedir. Diğer komplikasyonlar ise genellikle Veress iğne girişi sırasında oluşabilmektedir. Laparoskopik olarak batına girişlerde açık ve kapalı giriş teknikleri kullanılmaktadır. Kapalı girişlerde Veress iğnesinin preperitoneal alanda kalması CO₂'nin cilt altına yayılmasına yol açar. Bu durumdan CO₂ giriş basıncında ani bir yükselme olması ile şüphelenilmelidir. Bunun dışında Veress iğnesi ile batına girişi takiben şırınga ile yapılan aspirasyonda kan görülmesi vasküler yaralanmayı, gaz ya da bağırsak içeriğinin aspire edilmesi ise bağırsak yaralanmasını göstermektedir. Bununla birlikte bu komplikasyonlar ilk trokar yerleştirilmesi esnasında da görülebilmektedir. Ancak trokar yerleştirilmesine bağlı vasküler ve organ yaralanmaları daha dramatik sonuçlara sebebiyet verebilmektedir. Özellikle aorta ya da iliak arterin kör trokar girişi esnasında yaralanması acil müdahale gerektiren bir durumdur. Trokarın obturatorunun çıkartılmasını takiben şaftından şiddetli kanama olması ile major damar yaralanmasından şüphelenilmelidir. Bu

aşamada obturatorun yerleştirilmesini takiben acil laparotomi yapmak en uygun yaklaşım gibi görünmektedir. Çeşitli çalışmalarda vasküler yaralanmalar %0.5-%2.6, barsak yaralanmaları %1.0-%1.2 oranları aralıklarında bulunmuştur (16-17). Laparoskopik ürolojide komplikasyonların üstesinden gelmede en önemli nokta, komplikasyonların önlenmesidir. Komplikasyon olduğu durumlarda ise erken tanı morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Yayınların çoğunda komplikasyonları etkileyen en önemli faktör cerrahın tecrübesi olarak ortaya çıkmaktadır. Laparoskopik cerrahi ile uğraşan ürologların, mutlaka temel bir laparoskopik eğitimden geçmeleri gerekir. Bu eğitim genellikle uzun süreli olmak durumundadır. Uygun hasta seçimi ve ameliyat öncesi yapılacak iyi planlama ve hazırlık, komplikasyon oranını azaltacaktır (18).

Ülkemizde laparoskopik cerrahi ile ilgili başlangıç çalışmaları değerlendirildiğinde bu çalışmaların genellikle 3. basamak sağlık merkezlerinde yapıldığı görülmektedir. Demir ve ark. (19), laparoskopik cerrahi yapılan 32 hastanın ortalama operasyon süresini 173 dakika, hastanede kalış süresini ise 6 gün olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar, özellikle laparoskopik cerrahiye yeni başlayacak ürologların oluşabilecek muhtemel komplikasyonlar konusunda dikkatli olması ve ameliyat öncesi hazırlık ile hasta seçimi konusunda titiz davranması gerektiğini vurgulamıştır. Bunun dışında Binbay ve ark. (20), laparoskopik cerrahinin komplikasyonlarını 313 hastalık serilerinde değerlendirmişlerdir. Otuz dokuz (%12.5) girişimde

komplikasyon gelişen bu çalışmada laparoskopik prosedürler Avrupa Skorum Sistemine göre, komplikasyonlar ise Clavien sistemine göre sınıflandırılmıştır (21).

Çalışmamızda ise, laparoskopik olarak yapılan 9 ürolojik prosedürün operatif ve erken post operatif verilerini yayınladık. Bu vakalardan 4 tanesi (iki radikal nefrektomi, piyelolitotomi ve piyeloplasti) Avrupa Skorum Sistemine göre yapılması zor ürolojik prosedürler iken, diğer 5 vaka basit olarak sınıflandırıldı. Sadece 1 hastada Clavien derece 2 komplikasyon izlenirken, hastaların tamamı şifa ile taburcu edildi. İzlem süresinin kısa olması ve hasta sayısının az oluşu çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır. Ancak, bu çalışmanın günümüzde laparoskopik eğitimdeki ilerlemeler sayesinde onkolojik ve rekonstrüktif laparoskopik cerrahilerin 2. basamak sağlık merkezlerinde de yapılabildiğini göstermek açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Ürolojik cerrahilerde laparoskopik; ortalama operasyon süresi, dren kalış ve hastanede kalış süreleri açısından açık prosedürlerin güvenilir bir minimal invaziv alternatifidir. Her ne kadar, teknik ekipman yetersizliği, öğrenme eğrisinin uzun olması ve intrakorporeal sütür atma tekniklerindeki zorluklar sebebiyle kullanım alanı kısıtlı olsa da, günümüzde asistan eğitimindeki ilerlemeler sayesinde ülkemizde perifer hastanelerinde de güvenle yapılabilmektedir.

Kaynaklar

1. Hedican SP. Laparoscopy in urology. Surg Clin North Am 2000;80(5):1465-85.
2. Schuessler WW, Vancaille TG, Reich H, Griffith DP. Transperitoneal endoscopic lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. J Urol 1991;145(5):988-91.
3. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy: Initial case report. J Urol 1991;146(2):278-82.
4. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology 1997;50(6):854-7.
5. Lezoche E, Guerrieri M, Crosta F, et al. Perioperative results of 214 laparoscopic adrenalectomies by anterior transperitoneal approach. Surg Endosc 2008;22(2):522-6.
6. Keeley FX, Gialas I, Pillai M, Chrisofos M, Tolley DA. Laparoscopic ureterolithotomy: The Edinburgh experience. BJU International 1999;84(7):765-9.
7. Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC, Darshane AS, Shah BC. Retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for multiple upper mid ureteral calculi. J Urol 1994;151(4):1001-2.
8. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. J Urol 1993;150(6):1795-9.
9. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classifications of surgical complications: a new proposal evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. AnnSurg 2004;240(2):205-13.
10. Kunert W, Storz P, Müller S, Axt S, Kirschniak A. 3D in laparoscopy: State of the art. Chirurg 2013;84(3):202-07.
11. Kunert W, Storz P, Kirschniak A. For 3D laparoscopy: a step toward advanced surgical navigation: How to get maximum benefit from 3D vision. Surg Endosc 2013;27(2):696-9.
12. Jarrett TW, Chan DY, Charambura TC, Fugita O, Kavoussi LR. Laparoscopic pyeloplasty: The first 100 cases. J Urol 2002;167(3):1253-6.
13. Hemal AK, Goel A, Goel R. Minimally invasive retroperitoneoscopic ureterolithotomy. J Urol 2003;169(2):480-2.
14. Micali S, Moore RG, Averch TD, Adams JB, Kavoussi LR. The role of laparoscopy in the treatment of renal and ureteral calculi. J Urol 1997;157(2):463-6.

15. Kijvikai K, Patcharatrakul S. Laparoscopic ureterolithotomy: Its role and some controversial technical considerations. *Int J Urol* 2006;13(3):206-10.
16. Vallancien G, Cathelineau X, Baumert H, Doublet JD, Guillonneau B. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1311 procedures at a single center. *J Urol* 2002;168(1):23-6.
17. Parsons JK, Varkarakis I, Rha KH, Jarrett TW, Pinto P, Kavoussi LR. Complications of abdominal urologic laparoscopy: longitudinal five-year analysis. *Urology* 2004;63(1):27-32.
18. Obek C, Yencilek F. Ürolojik laparoskopide komplikasyonlar ve önlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(4):109-16.
19. Demir Ö, Öztürk B, Eğriboyun S, Esen AA. Kliniğimizde laparoskopik cerrahide ilk deneyimlerimiz ve öğrenme süreci. *DEU Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;24(3):105-12.
20. Binbay M, Yazıcı Ö, Kaba M, Berberoğlu Y, Müslümanoğlu AY, Tefekli AH. Ürolojide laparoskopik girişimlerle ilgili istenmeyen yan etkiler: 313 girişimin değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 2009;35 (1):17-22.
21. Guillonneau B, Abbou CC, Doublet JD, et al. Proposal for a "European Scoring System for Laparoscopic Operations in Urology". *Eur Urol* 2001;40(1):2-6.

The risk factors for a poor hematopoietic stem cell mobilization in lymphoma patients

Lenfoma hastalarında yetersiz hematopoietik kök hücre mobilizasyonu için risk faktörleri

Asu Fergün Yılmaz¹ Murat Tombuloglu² Ayhan Dönmez²

¹İzmir Katip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İzmir, Turkey

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: Poor mobilization is an important problem in autologous stem cell transplantation. The ratio of poor mobilization is higher in lymphoma patients. There is limited data about poor mobilization in lymphoma patients. We aimed to identify the possible risk factors for poor mobilization using data from 57 lymphoma patients.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the data of 57 lymphoma patients (40 with non-Hodgkin lymphoma and 17 with Hodgkin lymphoma) who have been mobilized during 1998 - 2011. Patient data were recruited from the archives of the hematology clinic.

Results: We documented poor mobilization in 13 (22.8%) patients. Bone marrow involvement (odds ratio [OR] =15.52, p=0.002) and being treated with more than ten cycles of chemotherapies (OR=6.25, p=0.04) were found to be possible risk factors.

Conclusion: Leukapheresis staff should be aware of the increased risk of poor mobilization in these cases and remobilization strategies should be considered from the beginning in these patients with risk factors for more effective resource utilization.

Keywords: Hematopoietic stem cell mobilization, lymphoma, poor mobilization, risk factors.

Öz

Amaç: Yetersiz mobilizasyon olog kök hücre naklinde halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Lenfoma hastalarında yetersiz mobilizasyon daha sık izlenmekle birlikte nedenleri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda, 57 lenfoma hastasında yetersiz mobilizasyona neden olabilecek risk faktörlerini belirlemeye çalıştık.

Gereç ve Yöntem: 1998-2011 tarihleri arasında mobilizasyon uygulanan 57 (40 non-Hodgkin lenfoma ve 17 Hodgkin lenfoma) lenfoma hastasını geriye dönük olarak taradık. Hasta bilgilerine hematoloji kliniği arşivinden ulaşıldı.

Bulgular: On üç hastada (%22.8) yetersiz mobilizasyon saptandı. Kemik iliği infiltrasyonu (odds ratio [OR] =15.52, p=0.002) ve 10'dan fazla kür kemoterapi almış olmak (OR=6.25, p=0.04) risk faktörü olarak belirlendi.

Sonuç: Yetersiz mobilizasyona neden olabilecek risk faktörlerinin bilinmesi ve bu risk faktörlerine sahip olan hasta grubunun önceden belirlenmesi kaynakların daha verimli kullanılması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Hematopoetik kök hücre mobilizasyonu, lenfoma, yetersiz mobilizasyon, risk faktörleri.

Introduction

Mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) are widely used as rescue treatment after high dose chemotherapy for various malignancies (1,2). The most important problem is poor mobilization. Although there have been many improvements in mobilization methods and technical devices in leukapheresis, there are still many patients who cannot be mobilized.

Many methods such as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) with or without different chemotherapies can be used for mobilization of stem cells and new agents such as plerixafor can be an alternative method for patients who can not be mobilized by routine procedures (3). Although studies have demonstrated that combination of plerixafor and G-CSF result in higher rates of successful mobilization (4-7), its usage has been restricted by governments and cost and availability of the drug is still a problem. Therefore, identification of risk factors for poor mobilization is important for optimal resource utilization.

Corresponding Author: Asu Fergün Yılmaz
İzmir Katip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İzmir, Turkey

Received: 16.12.2015 Accepted: 16.02.2016

Different risk factors (e.g. previous chemo-radiotherapies, disease and chemotherapy types, interval between diagnosis and mobilization, mobilized CD34+ cell adhesion molecule profiles) have been identified in different studies (8-13). Ozkurt et al showed that poor mobilization frequency was higher in lymphoma patients (14). In our previous study, we have identified a diagnosis of lymphoma was a risk (odds ratio [OR] = 6.02, p = 0.001) factor (15). Recently, Han et al demonstrated that chemotherapy regimens more than 2 and chemotherapy cycles more than 8, radiotherapy, low platelet count could be risk factors for mobilization failure in lymphoma patients (11).

There are many studies about poor mobilization but many of these studies consist of a heterogeneous group of diseases including hematological and non hematological malignancies. Beside this, there is only limited data published recently including only lymphoma patients in which there are increased risk of poor mobilization in the literature (11). The aim of this study was to identify the possible risk factors for poor mobilization in lymphoma patients. We retrospectively, evaluated data of our mobilized patients over a 14-year period to demonstrate possible risk factors for poor stem cell mobilization in lymphoma patients.

Materials and Methods

Patients

We retrospectively reviewed the data of 57 lymphoma patients (40 with non Hodgkin lymphoma and 17 with Hodgkin lymphoma) who have been mobilized during 1998 - 2011. Patient data (diagnosis, type of the disease, age, gender, weight, bone marrow involvement, radiotherapy, treatment protocols, the number of the chemotherapy cycles and the rituximab administration) were recruited from the archives of the hematology clinic (Table-1).

Previous therapies

In patients with non-Hodgkin lymphoma, CHOP (the cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) ± rituximab was administered as the first line treatment. In patients with Hodgkin lymphoma, ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine) ± involved field radiation therapy were administered as the initial therapy.

In aggressive lymphomas, hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone) chemotherapy was administered. In relapsed or refractory lymphoma patients, ESHAP (methylprednisolone, cisplatin, and cytarabine), ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) with or without rituximab, IGEV (ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine), rituximab plus bortezomib with

dexamethasone especially for mantle cell lymphoma patients, protocol 7704 (cyclophosphamide, methotrexate, vincristine, adriamycin, prednisone) PROMACE (prednisolone, doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide), DHAP (dexamethasone, ARA-C, cisplatin), IVAC (ifosfamide, etoposide, and methotrexate), protocol 89C41 (etoposide, ifosfamide, ARA-C, and methotrexate) regimens were administered as the relapse or refractory therapy.

Table-1. Characteristics of the Patients.

	All patients	Good mobilizing patients	Poor mobilizing patients
Number of patients	57	44	13
Gender (male/female)	34/23	28/16	6/7
Age (years, median, range)	44 (19-66)	42 (19-63)	48 (30-66)
Diagnosis			
Non- hodgkin lymphoma	40	29	11
Diffuse large B cell	21	16	5
Mantle cell	6	6	None
Follicular lymphoma	5	3	2
Small lymphocytic lymphoma	4	1	3
Others*	4	3	1
Hodgkin lymphoma	17	15	2
Nodular sclerosis	10	8	2
Mixed cellularity	6	6	None
Lymphocyte rich	1	1	None
Number of patients with bone marrow involvement	15	7	8
Number of patients treated with radiotherapy	14	12	2
Number of chemotherapy cycles (median, range)	9 (1-20)	9 (2-20)	9 (1-15)
Weight (kg, median, range)	71 (50-134)	70.5 (50-134)	79.5 (55-95)
Rituximab administration (yes/no)	27/30	20/24	7/6

*Lymphoblastic lymphoma, primary cutaneous lymphoma, T-cell lymphoma.

PBSC mobilization

A mobilization was performed by administering G-CSF (10 µg/kg/day, mostly filgrastim) with or without disease specific chemotherapies (17 patients ESHAP with or without rituximab, one patient with IGEV, 25 patients with ICE with or without rituximab, three patients hyperCVAD, four patients IVAC and seven patients only with G-CSF). In the patients receiving G-CSF and

chemotherapy, an apheresis was initiated when the circulating CD34+ cell count was higher than 10 cells/L¹⁶. In the patients receiving only G-CSF, an apheresis was initiated on the 5th day.

Collection of peripheral blood stem cells

A leukapheresis was performed by using various types of automated apheresis systems (Comtec/Astec 204, Fresenius, Bad Homburg; Model CS3000 plus, Baxter Fenwal, Lake Zurich, IL; COBE Spectra [Version 5.1 - 6.0], GambroBCT, Lakewood, CO; excel pro, Dideco, Mirandola). Among the 57 patients who underwent leukapheresis, the median leukapheresis number was 3 (range 1-8).

Mobilization insufficiency was defined as the peripheral blood CD34+ cell count that is less than 10/ μ L during the post-mobilization period or total collected CD34+ cell count less than 2.5x10⁶/kg with 6 apheresis.

Statistical analysis

We analyzed the relationship between mobilization and different variables (diagnosis, type of the disease, age, gender, weight, bone marrow involvement, radiotherapy, treatment protocols, the number of the chemotherapy cycles and the rituximab administration). For this purpose, we first analyzed the variable using univariate analysis. The described variable statistically significant in univariate analysis was calculated using the multivariate test (logistic regression). p values less than 0.05 were considered as significant. The results were given as median (range). The data were analyzed using computer software (SPSS 16.0, SPSS, Inc., Chicago, IL).

Results

Fifty-seven patients diagnosed with lymphoma were consisted of 34 males and 23 females. The median age was 44 (range 19-66) years old and the median weight was 71 (range 50-134) kg. The median number of apheresis per patient was 3 (range 1-8). A total of 158 procedures were performed in 57 patients. The median number of collected CD34+ cells was 5.33 (range 0.28 - 29) x 10⁶/kg body weight (Table-1).

There are 17 patients with Hodgkin lymphoma and 40 non-Hodgkin lymphoma. The subtypes of the non-Hodgkin lymphoma are diffuse large B cell (21 patients), mantle cell (6 patients), follicular lymphoma (5 patients), small lymphocytic lymphoma (4 patients) and 4 patients with other types including lymphoblastic lymphoma, T-cell lymphoma and primary cutaneous lymphoma. The patients were treated with chemotherapy with (14 patients) or without (43 patients) radiotherapy. The median number of the chemotherapy cycles is 9 (range 1-20) and the median of the number of the chemotherapy regimens is 2 (range 1-5). The number of the patients who were treated with rituximab was 27.

Poor mobilization was documented in 13 (22.8%) patients. Two of the poor mobilizers were Hodgkin lymphoma and 11 of them were non-Hodgkin (five patients with diffuse large B cell, three patients with small cell lymphoma, two of them with follicular lymphoma and one patient with lymphoblastic lymphoma) lymphoma (Table-1).

We documented bone marrow involvement in 15 patients (one Hodgkin lymphoma and 14 non-Hodgkin lymphoma). The Hodgkin lymphoma patient with bone marrow involvement was poor mobilizer. Seven non-Hodgkin lymphoma patients with bone marrow involvement can't be mobilized and seven of them can be mobilized effectively.

Poorly mobilized three patients (two of them were non-Hodgkin and one of them was Hodgkin) were remobilized with G-CSF (one patient) or chemotherapy (IGEV and ICE) plus G-CSF. However, none of the patients who could not be mobilized at the first attempt could be mobilized at the subsequent attempts.

Bone marrow involvement (OR=15.52, 95% confidence interval [95% CI]=2.78-86.48, p=0.002) and treatment with more than ten cycles of chemotherapy (OR=6.25, 95% CI=1.04-37.63, p=0.04) were found to be risk factors for a poor mobilization (Table-2).

Diagnosis (OR=1.98, 95% CI=0.13-29.51, p=0.61), age (<40 versus \geq 40, OR=2.14, 95% CI=0.22-20.25, p=0.50), gender (OR=4.6, 95% CI=0.64-33.06, p=0.12), weight (<50 kg versus \geq 50 kg, OR=10.14, 95% CI=0.85-120.2, p=0.06), radiotherapy (OR=0.98, 95% CI=0.10-9.28, p=0.99) and rituximab administration (OR=0.24, 95% CI=0.02-2.54, p=0.23) was not documented as a risk factor (Table-2).

Table-2. Risk Factors for a Poor Hematopoietic Stem Cell Mobilization.

Risk factors	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p value
Bone marrow involvement	15.52	2.78 - 86.48	0.002
More than ten cycles of chemotherapy	6.25	1.04 - 37.63	0.04
Weight (<50 kg versus \geq 50 kg)	10.14	0.85 - 120.2	0.06
Gender (male versus female)	4.6	0.64 - 33.06	0.12
Age (<40 versus \geq 40)	2.14	0.22 - 20.25	0.50
Diagnosis (HL versus NHL)	1.98	0.13 - 29.51	0.61
Radiotherapy treatment	0.98	0.10 - 9.28	0.99
Rituximab treatment	0.24	0.02 - 2.54	0.23

Discussion

Our results revealed that bone marrow involvement was the most important risk factor (OR=15.52) for poor mobilization. Han et al. (11) could not find a statistical significance between poor and good mobilizers in terms of bone marrow involvement. Although some other studies reported similar conclusions (17-19), there are studies which could not demonstrate a statistical difference between the patients with or without bone marrow involvements (11,20,21).

Being treated with more than ten cycles of chemotherapy is found to be second risk factor for poor mobilization in lymphoma patients (OR=6.25, p=0.04). Han et al also found that number of the chemotherapy cycles is a risk factor in Chinese lymphoma patients (11). In our study the threshold of the number of the chemotherapy cycle is ten on the other hand they documented the threshold as 8 cycles. This was also demonstrated by other studies (21-23). A study consisted of heterogeneous group of patients with nonmyeloid malignancies documented that number of chemotherapy courses was a risk factor (p=0.001) for mobilization insufficiency (9).

Radiotherapy is an important treatment modality in lymphoma patients. It can be used for palliative or curative purposes. It can be used as involved or extended field radiotherapy for organs such as central nervous system or only for involved lymph nodes. In our study, we could not identify radiotherapy as a risk factor in lymphoma patients. Like our study, Hosing et al. (20) could not demonstrate radiotherapy as a risk factor for poor mobilization, but Han et al. (11) reported it as a risk factor in lymphoma patients. Another possible risk factor for insufficient mobilization was age, but in our study we

could not identify age as a risk factor. Although age Han et al could not demonstrate age as a risk factor (11), Hosing et al. (20) found that more than 60 years of age could be a risk factor. After rituximab became a standard therapy in non-Hodgkin lymphoma patients, its effects on mobilization were studied. Although some authors found that it affected the CD34 + cell yield negatively (22), others could not find a statistical difference (21,23,24). In our study, we could not find a statistical difference between two groups regarding rituximab effects.

Predicting poor mobilizers is gaining more importance; especially effective treatment methods such as plerixafor are becoming available (25). Since plerixafor treatment is more expensive and its use and back payment is restrained by the reimbursement companies in various countries, in lymphoma patients treated with high number of chemotherapy cycles or patients with bone marrow involvement, more effective protocols may be started from the beginning for more effective resource utilization.

Conclusion

Presence of bone marrow involvement and number of chemotherapy cycles were risk factors for poor mobilization in lymphoma patients. Leukapheresis staff should be aware of the increased risk of poor mobilization in these cases and remobilization strategies should be considered from the beginning in these patients with risk factors for more effective resource utilization.

Acknowledgement

We are deeply grateful to associate professor Mehmet Orman for his statistical evaluation from department of biostatistics and medical informative.

References

1. Dasgupta RK, Adamson PJ, Davies FE, et al. Polymorphic variation in GSTP1 modulates outcome following therapy for multiple myeloma. *Blood* 2003;102(7):2345-50.
2. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333(23):1540-5.
3. Duong HK, Savani BN, Copelan E, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(9):1262-73.
4. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113 (23):5720-6.
5. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005;106(5):1867-74.
6. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4767-73.
7. Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):295-308.
8. Kobbe G, Sohngen D, Bauser U, et al. Factors influencing G-CSF-mediated mobilization of hematopoietic progenitor cells during steady-state hematopoiesis in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma. *Ann Hematol* 1999;78(10):456-62.

9. Ford CD, Green W, Warenski S, Petersen FB. Effect of prior chemotherapy on hematopoietic stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(9):901-5.
10. Ford CD, Greenwood J, Anderson J, Handrahan D, Petersen FB. Good and poor mobilizing patients differ in mobilized CD34+ cell adhesion molecule profiles. *Transfusion* 2004;44(12):1769-73.
11. Han X, Ma L, Zhao L, et al. Predictive factors for inadequate stem cell mobilization in Chinese patients with NHL and HL: 14-year experience of a single-center study. *J Clin Apher* 2012;27(2):64-74.
12. Zhang C, Chen X, Zhang X, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells for autologous transplantation patients with hematological malignancies: Influence of disease, mobilization method, age and sex. *Transfus Apher Sci* 2008;39(1):21-8.
13. Mendrone A, Jr., Arrais CA, Saboya R, Chamone D de A, Dulley FL. Factors affecting hematopoietic progenitor cell mobilization: an analysis of 307 patients. *Transfus Apher Sci* 2008; 39(3):187-92.
14. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E, et al. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher*;25(5):280-6.
15. Donmez A, Yilmaz F, Gokmen N, Tombuloglu M. Risk factors for a poor hematopoietic stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci* 2013;49(3):485-8.
16. Makar RS, Padmanabhan A, Kim HC, Anderson C, Sugrue MW, Linenberger M. Use of laboratory tests to guide initiation of autologous hematopoietic progenitor cell collection by apheresis: results from the multicenter hematopoietic progenitor cell collection by Apheresis Laboratory Trigger Survey. *Transfus Med Rev* 2014;28(4):198-204.
17. Kuittinen T, Wiklund T, Remes K, et al. Outcome of progressive disease after autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma: A nation-wide survey. *Eur J Haematol* 2005;75(3):199-205.
18. Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, Mahlamaki E, Jantunen E. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(9):907-12.
19. Micallief IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J* 2000;1(6):367-73.
20. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: A single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol* 2009;84(6):335-7.
21. Pavone V, Gaudio F, Console G, et al. Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(8):719-24.
22. Benekli M, Hahn T, Shafi F, et al. Effect of rituximab on peripheral blood stem cell mobilization and engraftment kinetics in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(2):139-43.
23. Hosing C, Saliba RM, Korbling M, et al. High-dose rituximab does not negatively affect peripheral blood stem cell mobilization kinetics in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(7):1290-4.
24. Endo T, Sato N, Mogi Y, et al. Peripheral blood stem cell mobilization following CHOP plus rituximab therapy combined with G-CSF in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(7):703-7.
25. Perseghin P, Marchetti M, Messina C et AL. Best practice recommendations in: (1) Peripheral blood stem cell mobilization and collection and (2) acute and chronic GvHD treatment using extracorporeal photopheresis. A joint effort from SIdEM (Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare) and GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo), Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Transfus Apher Sci* 2013;48(2):195-6.

The role of magnetization transfer MRI in the evaluation of brain and in the diagnosis of brain diseases in pediatrics

Pediyatrik olgularda beynin değerlendirilmesinde ve pediyatrik beyin hastalıklarının tanısında manyetik transfer MRG'nin yeri

Elçin Aydın¹ Cenk Eraslan² Pelin Yüzbaş² Nuri Şener²

¹Başkent University Faculty of Medicine, Department of Radiology, İzmir, Turkey

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: It is aimed to evaluate the contribution of Magnetization Transfer (MT) to conventional magnetic resonance imaging in pediatric central nervous system pathologies, and to present the MT findings and the changes in Magnetization Transfer Ratio (MTR) with age in normal pediatric cases.

Materials and Methods: A total of 126 pediatric patients (48 girls and 78 boys), who presented to our hospital with various neurological complaints, were divided into two different age groups: 28 infants (1 month-2 years) and 98 children (2-18 years). They underwent conventional and MT MRI examinations. T-test, correlation analysis and variance analysis were used for statistical evaluation of data of the cases in the normal group.

Results: No statistically significant difference was found in the MTR of 66 normal cases (36 boys and 30 girls) in 18 anatomical locations between the genders. Correlation analysis performed in normal cases revealed that increased MTR was significantly correlated with increasing age, excluding the MTR of thalamus, in all age groups (28 cases were between 0 and 24 months of age, 26 were between 24 and 108 months of age, and 12 were between 109 and 192 months old). Among grey matter structures, the highest MTR was observed in globus pallidus, dentate nucleus and nucleus ruber. In the comparison of the cases with neurometabolic and neurodegenerative diseases and CNS pathologies such as infections and tumors, diagnosed based on clinical examination and conventional MRI, with age-matched normal cases, demonstrated lower MTR in the areas involved.

Conclusion: It is thought that MT imaging, which is yet not available in routine practice, is helpful in diagnosis not alone but together with other MRI sequences.

Keywords: Pediatric, magnetic resonance imaging, magnetization transfer.

Öz

Amaç: Pediyatrik grup santral sinir sistemi (SSS) patolojilerinde MT'nin konvansiyonel MRI sekanslarına katkısı, normal olgularda MT bulguları ve yaşa göre gösterdiği değişikliklerin sunulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize değişik nörolojik yakınmalarla başvuran 126 hasta (48 kız, 78 erkek), 28 olgu infant (1 ay-2 yıl), 98 çocuk (2-18 yıl) olmak üzere 2 farklı yaş grubundaydı. Konvansiyonel ve MT MRI incelemeleri yapıldı. Normal gruptaki olgularımızın verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde t-test, korelasyon ve varyans analizi yöntemleri kullanıldı.

Bulgular: Altmış altı normal olgunun (36 erkek, 30 kız çocuğu), 18 anatomik lokalizasyonda cinsiyet ile Manyetizasyon Transfer Ratio (MTR) arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Normal gruptaki (28 olgu 0-24 ay, 26'si 24-108 ay, 12'si 109-192 ay) yaş grubunda olgularda MTR değerlerinin ilerleyen yaş ile artışı korelasyon analizine göre yapılan incelemede talamus dışında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gri cevher yapılarında en yüksek değer globus pallidus, nucleus dentatus ve nucleus ruberde izlenmiştir. Klinik ve konvansiyonel MRG teknikleri ile tanısı konulan nörometabolik ve nörodejeneratif hastalıklarda, SSS enfeksiyonları, beyin tümörleri gibi SSS patolojilerinde aynı yaş grubundaki normal olgularla karşılaştırmalı olarak yapılan değerlendirmede etkilenen alanlarda daha düşük MTR değeri bulundu.

Corresponding Author: Elçin Aydın
Başkent University Faculty of Medicine, Department of Radiology, İzmir, Turkey

Received: 01.02.2016 Accepted: 11.03.2016

Sonuç: Rutin kullanıma girmemiş olan MT görüntülemenin tek başına değil ama diğer MR sekansları ile birlikte tanıya yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Pediatrik, magnetik rezonans görüntüleme, magnetizasyon transferi.

Introduction

Magnetization Transfer (MT) is one of the novel techniques that have not been put into practice yet. MT is a specific MR saturation technique that reveals the contrast, which originates from structural differences between the tissues. There are two main proton pools in the tissues: Free water proton pool and macromolecular bound proton pool. Many physicochemical interactions occur between these two proton pools and these interactions form the basis of MT imaging (1,8).

Myelin is the main macromolecule responsible for MT effect in the brain. Signal intensity decreases and Magnetization Transfer Ratio (MTR) increases according to the degree of myelination. MT analysis helps in the evaluation of myelination process and the diseases with myelination defect. Although it is not being used in routine practice, studies revealed that MT provides helpful information in making diagnosis and in monitoring treatment course in many diseases in the pediatric patient group. It was observed that lesions in many disease groups such as ischemia and infection could be seen before they have been reflected in conventional MRI and that more lesions than detected in conventional MRI could be identified. It provides supportive data for diagnosis in determining the nature and characteristic of the lesion (9).

The present study discussed the contribution of MT to the other conventional MR sequences in pediatric CNS pathologies as well as MT findings and changes in MTR with age in normal cases.

Materials and Methods

Cranial MRI of a total of 126 pediatric patients (48 girls and 78 boys), who presented to the MR unit of our hospital between 2007 and 2015 with various complaints, were retrospectively reviewed. Parents of all patients previously gave consent to the use of the patients' medical records for the purpose of study. The cases were divided into two different age groups: 28 infants (1 month to 2 years) and 98 children (2 to 18 years). Sedation was performed using 50 to 100 mg / kg chloral hydrate in the pediatric patients to prevent artifacts.

Conventional MRI and MT MRI examinations were performed with 1.5 T MRI scanner (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Germany) using standard head bandage. For conventional MRI examinations, axial T2 A, axial and sagittal T1 A, and coronal FLAIR imaging were obtained by TSE and IR (TR/TE: 3800/90 - 11520/60) and FLAIR (TR / TE: 8000 / 110) sequences.

In addition, diffusion-weighted images were obtained using echo planar imaging sequence. In some cases, post-contrast three-dimensional T1 A images were also included in the examination. MT images were obtained in two phases (1500 kHz off - resonance saturation pulse on and off) using the parameters: TSE sequence, TR / TE : 654 / 16 ms, FoV 230 mm, image matrix 156 x 256, and FA: 60 degrees. While the majority of the images were obtained in axial plane, sagittal plane as well was used in some cases. In all images, a section thickness of 5 mm was used in a total of 19 sections. Measurements were done in 18 anatomic locations in the normal brain and in lesion areas in the diseased brain parenchyma using the region of interest (ROI) method. The lowest pixel value was 5. MT images were created in two phases as saturation pulse was switched-off (Mo) and on (Ms). MTR was calculated using the values obtained from Mo and Ms by ROI method. $(Mo - Ms) / Mo \times 100$ formula was used to calculate MTR.

Data of the cases in the normal group were analyzed using SPSS software version 20. T-Test, correlation analysis and variance analysis were used for statistical evaluation.

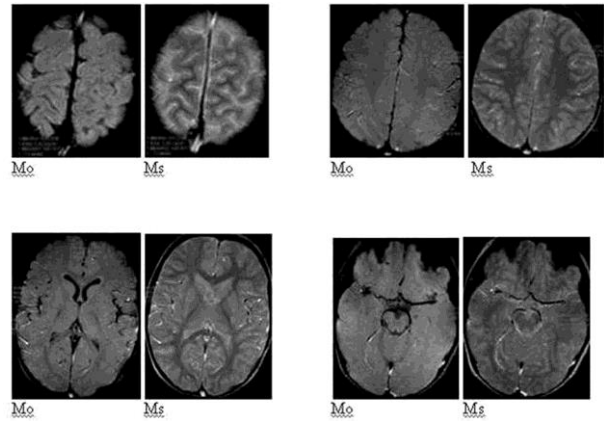


Figure-1. A 3-year-old normal case. MT images obtained from different anatomic locations while saturation pulse was switched-off (Mo) and on (Ms).

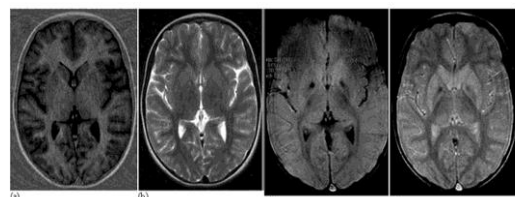


Figure-2. A 9-year-old case with chronic liver disease. While no remarkable sign is observed on T1 A (a) and T2 A (b) images, signal changes due to paramagnetic substance accumulation are seen in globus pallidus on MT (c, d) images.

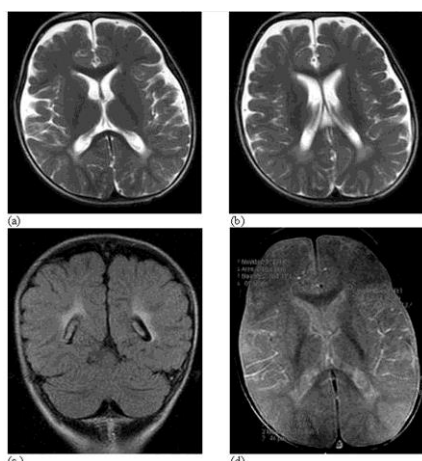


Figure-3. A 1-year-old case with neurometabolic disease. High signal intensity is observed in the posterior periventricular white matter on T2 A images (a, b) and FLAIR image (c). High signal intensity is observed in the posterior periventricular white matter also on MT (d) image and MT measurements show difference as compared to the normal-appearing anterior periventricular white matter.

Results

Sixty six (52.3%) of the study participants were considered normal based on clinical and imaging findings, whereas distribution of the remaining 60 cases (%47.6) among common pediatric cerebral diseases is summarized in Table-1.

Of the 66 normal cases, 36 were boys and 30 were girls; 28 of these cases were in the 0-24-month age group, 26 were in the 24-108-month age group and 12 were in the 109-192-month age group. No statistically significant difference was found in the MTR of normal cases in 18 anatomical locations between the genders.

Correlation analysis performed in normal cases revealed that increased MTR was significantly correlated with increasing age, excluding the MTR of thalamus, in all age groups.

In the present study, the normal cases were divided into three age groups and the changes in MTR at different locations were analyzed for each group using the T-test.

The 0-24-month age group was considered as Group I, 24-108-month age group was considered as Group II, and 109-192-month age group was considered as Group III. No statistically significant difference was determined in MTR changes in periventricular white matter anterior and periventricular white matter posterior, nucleus ruber, pons, and cerebellum between the age groups. There was a statistically significant difference between Group I and Group II in terms of MTR changes in posterior limb of the internal capsule and thalamus; whereas, a significant difference was found between Group II and Group III in terms of MTR changes in corpus callosum splenium. While a significant difference was observed between

Group I, II and I and III in terms of MTR changes in the Cortex, centrum semiovale posterior, corpus callosum genu Caudate Nucleus, Putamen, Globus Pallidus and Dentate Nucleus, no significant difference was determined between Group II and Group III.

Table-1. Distribution of the Cases According to Common Pathologies.

Disease Group	Number	Ratio
Neurodevelopmental diseases	8	6.3%
Retardation in maturation	4	
Hypomyelination	1	
Cerebellar Hypoplasia	2	
Cerebellar Dysplasia	1	
Neurodegenerative diseases	3	2.3%
Chronic liver disease	2	
Congenital Myopathy	1	
Neurometabolic diseases	24	19%
Metachromatic leukodystrophy	2	
Maple syrup urine disease	1	
Glutaric Aciduria	3	
Aminoaciduria	1	
Kearns-Sayre	1	
No specific diagnosis	16	
Neurocutaneous syndromes	1	0.7%
Ischemia-Injury	12	9.5%
Diffuse axonal injury	1	
Hypoxic Ischemic	2	
Encephalopathy	1	
Acute Necrotizing	1	
Encephalopathy	1	
Rasmussen's Encephalitis	5	
Periventricular Leukomalacia	2	
Gliosis	2	
Infection	2	1.5%
Tuberculosis	1	
Congenital Infection	1	
Tumoral lesions	7	5.5%
Pilocytic Astrocytoma	2	
Hamartoma	1	
Germ-Cell Tumor	1	
Arachnoid Cyst	2	
Lymphohistiocytosis	1	
Others	3	2.3%
Cavernoma	1	
Organized Hematoma	1	
Bleeding	1	
Normal	66	52.3%

MTR values increase with age and myelination process in the cortex and deep grey matter structures as well as in the structures of white matter. We failed to obtain a database that would form a standard for pediatric age group in the present study. Similar to the other studies, the most important factor seems to be the heterogeneous changes in the brain due to myelination and the resultant variations. Another factor is the fact that MTR is a more subjective method that depends on the researcher as compared particularly to volumetric MT histogram analysis. Different MTR values can be obtained from the same location by different users, even by the same user

at different pixels. Volumetric MT Imaging Histogram Analysis is user-independent and forms quantitative data about whole cerebral volume. As compared to calculation of MTR by ROI method, it is advantageous owing to the facts that it provides information about whole cerebral volume and is user-independent. Another advantage of volumetric MT histogram is the fact that measurement and assessment take less time than ROI method. Unlike ROI, however, it requires different software programs.

An extensive lesion was observed in the centrum semiovale of the case with metachromatic leukodystrophy in the neurometabolic disease group. Comparison with age-matched normal cases revealed significantly lower MTR values in the lesion areas. Moreover, lower MTR values were obtained in the splenium of corpus callosum, posterior limb of the internal capsule, thalamus, caudate nucleus and globus pallidus as compared to the age-matched normal cases. This data suggests that not only the white matter, but also the grey matter structures may be affected in microstructural level.

In comparison of the three cases with glutaric aciduria with age-matched normal cases, it was observed that MTR values were lower in the dentate nucleus, white matter, cortex, corpus callosum, periventricular white matter, thalamus, putamen and hippocampus. Observation of low MTR values in many more areas than in conventional sequences suggests that the disease might be more extensive at microstructural level.

MTR values in the involved areas were lower in the cases with Kearns - Sayre Syndrome, Congenital Myopathy, Fukuyama congenital muscular dystrophy, Maple Syrup Urine Disease, cerebellar dysplasia, delayed myelin maturation, periventricular leukomalacia, gliosis, hypoxic ischemic encephalopathy, acute necrotizing encephalopathy, Rasmussen encephalitis and hepatic encephalopathy as compared to the age-matched normal cases.

In the present study, there were four patients with mass lesions, of which two were pilocytic astrocytoma, one was hamartoma and the other was germ-cell tumor. All cases had lower MTR values as compared to the normal brain tissue.

In the present study, MTR values calculated from the lesion yielded negative results in two cases with arachnoid cyst (AC), just as MTR values of the cerebrospinal fluid.

Very high MTR values were obtained from calcification areas in the case with tuberous sclerosis. However, very low MTR values were determined from atrophic areas so as to reflect serious tissue destruction.

In the case with tuberculosis, the lesion was less visible in pre-contrast images as compared to the conventional post-contrast images and MT images. MTR of brightening meninges revealed lower MTR values as compared to the white matter and grey matter.

The case with diffuse axonal injury had lower MTR values so as to reflect the presence of edema. MTR values were also found to be lower in the patients with bleeding.

Discussion

Today, along with developing technologies, MRI has shown great progression in assessing pathologies of the central nervous system (CNS). New techniques are being developed each passing day to augment the information obtained by MRI. Primarily, the macromolecular bound proton pool is responsible for MT effect. Since myelin is the main macromolecule that creates MT effect in the brain, MT imaging is sensitive in the evaluation of the diseases that involve development of myelination and myelin (10). T1 and T2 relaxation times are shortened with the development of myelination because of decreased water content and increased cholesterol and glycolipid concentration (11). Brain maturation is associated with shortened T1 and T2 relaxation times, decreased diffusion of water, increased diffusion anisotropy and increased MT. As myelination process occurs at different rates in different regions during brain maturation, variations in myelination in different localizations occur both during brain development and in adult brain. A standard for the changes in MT in different regions of the brain, particularly in childhood and infancy, could not be determined (2).

Numerous studies determined the highest MTR values in the corpus callosum due to the presence of massive myelinated axons (12). Among grey matter structures, the highest values were obtained from thalamus. Cortical MTR values were determined to be significantly lower than the MTR values of the white matter. A study found no significant difference between the two genders for MTR values. It was observed that MTR values were higher in the left hemisphere; however it was not associated with being left handed or the right handed (12). In the present study, in the two infants at the age of 5 weeks, who were the youngest participants, the highest MTR values were observed in the posterior limb of the internal capsule. The internal capsule is one of the few areas myelinated at birth. In the normal cases, however, the highest MTR value was determined in the dentate nucleus among deep grey matter structures. It was observed that MTR value significantly increased with increasing age.

It is thought that MT-MRI, with its sensitivity to the presence of myelin, would contribute to conventional MRI sequences in demonstrating disruption of myelination and in determining pathologies with myelin disorders. Neurometabolic diseases are a group of pathologies that develop due to disruption during or after the development of myelin. MT imaging may help conventional MR sequences in early diagnosis and in the treatment process of the disease.

In a study, which investigated glial reactivity before cellular injury, it was observed that MTR value showed a relative increase due to protein expression in glial reactivity areas (13,14).

A study conducted with MT and diffusion in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE) reported that both quantitative methods are more sensitive than conventional MRI sequences in detecting lesions, particularly in the normal-appearing white matter areas (15). There are studies suggesting that there is decrease in MTR values in the presence of cytotoxic or vasogenic edema (16).

Tumors display lower MTR values as compared to normal brain tissue. It was observed that solid tumors display higher MTR values than that of soft tumors, and this was attributed to the structure and protein content of the tumor. It was determined that meningioma displays significantly higher MTR values as compared to the other tumors (17).

In arachnoid cyst, however, negative MTR values are obtained because CNS signal with MT is higher than CNS signal without MT (18).

In the studies performed with MT in tuberous sclerosis, significantly lower values were observed in the lesions and in normal-appearing white matter as compared to the control group. Lower MTR values were determined in the cortical tubers as compared to subependymal nodules (19).

In tuberculous meningitis, MT imaging reveals significantly lower MTR values in the meninges that are hyperintense, as compared to the grey matter and white matter (20). Detectability of the lesion with cranial MRI is enhanced in diffuse axonal injury. MTR provides a quantitative index of structural integrity of the tissue. Lexa

et al. demonstrated that MTR changes are correlated with histological changes in wallerian degeneration and the changes can be observed before they appear in T2-weighted images. Mc Gowan et al. (21) determined that MT imaging is more sensitive than T2 A to histological axonal injury in rotational acceleration brain injury. Sinson et al. (22) determined permanent neurological deficit in a group of trauma patients with abnormal MTR values also in normal-appearing white matter; however, they fail to determine abnormal MTR values in the normal-appearing white matter of a group of patients with good clinic.

Conclusion

In the light of the literature, the results of the present study indicate that MT imaging provides helpful information in making diagnosis. Myelin is the most important macromolecule responsible for MT effect in the brain. Therefore, MT imaging is sensitive to the presence of myelin. It provides quantitative data about myelin. Thus, it is helpful in evaluating brain maturation and during diagnosis and monitoring of diseases associated with myelin destruction. However, heterogeneous environment over the course of brain maturation leads to interobserver and intraobserver differences in MT measurements. Specific software programs are required for objective quantitative measurements. In the present study, contrast resolution was not adequate enough to distinguish the anatomic configurations, particularly in the cases under the age of 2 years. It is thought that MT imaging, which is yet not available in routine practice, would help in diagnosis not alone but together with the other MRI sequences.

References

1. Magnetic Resonance - Technology Information Portal. <http://www.mr-tip.com>
2. Barkovich JA. Concepts of myelin and myelination in Neuroradiology Am J of Neuroradiol 2000;21(6):1099-109.
3. Gupta R. Magnetization transfer MR imaging in central nervous system infections. Indian J Radiol Imaging 2002;12(1):51-8.
4. Hua J, Hurst GC. Analysis of on- and off-resonance magnetization transfer techniques. J Magn Reson Imaging 1995;5(1):113-20.
5. Edelman RR, Ahn SS, Chien D, et al. Improved time-of-flight MR angiography of the brain with magnetization transfer contrast. Radiology 1992;184(2):395-9.
6. Tanttu JI, Sepponen RE, Lipton MJ, et al. Synergistic enhancement of MRI with Gd-DTPA and magnetization transfer. J Comput Assist Tomogr 1992;16(1):19-24.
7. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2001;22(3):470-5.
8. Thomas JD. Magnetization transfer in magnetic resonance imaging. Radiol Technol 1996;67(4):297-306.
9. Buchem MA, Steens SCA, Vrooman HA, et al. Global estimation of myelination in the developing brain on the basis of magnetization transfer imaging: A preliminary study Am J Neuroradiol 2001;22(4):762-6.
10. Steen RO, Ogg RJ, Reddick WE, et al. Age related changes in the pediatric brain: Quantitative MR evidence of maturational changes during adolescence. Am J Neuroradiol 1997;18(5):819-28.
11. Buchem MA, Steens SCA, Vrooman HA, et al. Global estimation of myelination in the developing brain on the basis of magnetization transfer imaging: A preliminary study. Am J of Neuroradiol 2001;22(4):762-6.
12. Silver NC, Barker GJ, MacManus DG, et al. Magnetisation transfer ratio of normal brain white matter: a normative database spanning four decades of life. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62(3):223-8.

13. Lascola CD, Song AW, Haystead TA, et al. Changes in magnetization transfer MRI correlate with spreading depression-induced astroglial reactivity and increased protein expression in mice. *Am J Roentgenol* 2004;183(6):1791-7.
14. Price SJ, Tozer DJ, Gillard JH. Methodology of diffusion-weighted, diffusion tensor and magnetisation transfer imaging. *BJR* 2011;84(2):121-6.
15. Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *Am J of Neuroradiol* 2006;27(9):1919-23.
16. Ha JS, Kim TK, Eun BL, et al. Maple syrup urine disease encephalopathy: a follow-up study in the acute stage using diffusion-weighted MRI. *Pediatr Radiol* 2004;34(2):163-6.
17. Okumura A, Takenaka K, Nishimura Y, et al. The characterization of human brain tumor using magnetization transfer technique in magnetic resonance imaging. *Neurol Res* 1999;21(3):250-4.
18. Pui MH. Magnetization transfer analysis of brain tumor, infection, and infarction. *J Magn Reson Imaging* 2000;12(3):395-9.
19. Zikou A, Ioannidou MC, Tzoufi M, et al. Magnetization transfer ratio measurements of the brain in children with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2005;35(11):1071-4.
20. Gupta RK, Kathuria MK, Pradhan S. Magnetization transfer MR imaging in CNS tuberculosis. *Am J Neuroradiol* 1999;20(5):867-75.
21. McGowan JC, Yang JH, Plotkin RC, et al. Magnetization transfer imaging in the detection of injury associated with mild head trauma. *Am J of Neuroradiol* 2000;21(5):875-80.
22. Sinson G, Bagley LJ, Cecil KM, et al. Magnetization transfer imaging and proton MR spectroscopy in the evaluation of axonal injury: Correlation with clinical outcome after traumatic brain injury. *Am J of Neuroradiol* 2001;22(1):143-51.

Diş hekimliği öğrencilerinin biyoistatistik dersine yönelik tutumları ve başarı durumlarının incelenmesi

Examination of attitudes and success levels of dentistry students towards biostatistics course

Aslı Suner¹ Esen Ersoy²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Matematik Öğretmenliği Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Amaç: Biyoistatistik, diş hekimliğinde araştırma tasarlanması ve uygulanması için verilerin analiz edilmesi, sonuçların yorumlanması ve yüksek kalitede yayın basılmasında büyük öneme sahiptir. Bu çalışma, diş hekimliği fakültesinde öğrenim görmekte olan lisans öğrencilerinin biyoistatistik dersine yönelik tutumlarını ve derse ilişkin başarılarını incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 2014-2015 eğitim-öğretim yılında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ndeki iki kredilik zorunlu biyoistatistik dersini alan lisans birinci sınıfta öğrenim gören 90 öğrenciye uygulanmıştır. Öğrencilerin tutumları dokuzlu likert tipinde hazırlanmış, geçerliliği ve güvenilirliği daha önceden çalışılmış olan ölçek kullanılarak belirlenmiştir. Ön test ve son test için güvenilirlik analizi yapıp, ölçek toplamı ve ölçek alt boyutları için Cronbach Alfa katsayıları elde edilmiştir. Tutum puanlarının ve sınav notlarının normal dağılıp dağılmadığını görmek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Ön test ve son test tutum ölçeği puanlarının karşılaştırılmasında, iki bağımsız grup için t-testi kullanılırken; vize ve final sınavları notları ile örnek soru puanlarının karşılaştırılmasında iki bağımlı grupta Wilcoxon İşaretli Sıra testi 0.05 anlamlılık düzeyinde kullanılmıştır.

Bulgular: Cronbach Alfa katsayısı ön test için 0.67; son test için 0.68 bulunarak, ölçeğin oldukça güvenilir olduğunu belirlenmiştir. Öğrencilerin ders yılı sonundaki tutum puanlarında artışlar olduğu görülmüş, ön test ve son test tutum ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p=0.019$). Ara sınav ve final sınavı notları arasında ($p=0.097$) ve her iki sınavda sorulan örnek soru puanı açısından ($p=0.482$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Sonuç: Biyoistatistik dersinin işleniş, öğrencilerin derse yönelik tutumlarını ve başarılarını olumlu yönde etkilemiştir. Bu nedenle, diş hekimliği fakültesinde okutulmakta olan biyoistatistik dersinin etkili işlendiği söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: Biyoistatistik dersi, diş hekimliği, lisans eğitimi.

Abstract

Aim: Biostatistics is of great significance for practices and research designs in dentistry to analyze data, to interpret the results and to publish high quality publications. This study conducted to assess the success and attitudes of undergraduate dental students towards biostatistics course.

Materials and Methods: The study involved 90 first year dental undergraduate students enrolled in a two-credit mandatory biostatistics course in 2014-2015 at the Faculty of Dentistry, Ege University. Attitudes of the students were determined by using the nine point likert type scale. Reliability analysis for pretest and posttest was conducted and Cronbach Alpha coefficients for the points of total scale and scale sub-dimensions were obtained. Shapiro-Wilk test was used to see whether attitude scores and grades were normal. While unpaired t-test was used for comparing attitude scores of pretest and posttest; Wilcoxon signed rank test for two dependent group comparison was used to compare grades of both exams, and scores obtained from the sample question, with a significance level of 0.05.

Results: The Cronbach's Alpha Coefficient was 0.67 for pretest, 0.68 for posttest; the scale has a high reliability. The students' attitude points increased at the end of the year, comparing the pretest and posttest attitude scores, a statistically significant difference was existed ($p=0.019$). There was no significant statistical difference between the grades of both exams ($p=0.097$) and the sample question ($p=0.482$).

Yazışma Adresi: Aslı Suner

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 16.05.2016 Kabul Tarihi: 27.07.2016

Conclusion: Consequently, the biostatistics course was instructed positively affected the attitudes and success levels of the students. Thus, it is possible to utter that the biostatistics course in dentistry faculty is effectively instructed.

Keywords: Biostatistics course, dentistry, undergraduate education.

Giriş

Üniversitelerin farklı lisans programlarında, öğrenciler için istatistik dersi oldukça önemlidir, çünkü öğrencilerin istatistik üzerine bilgi ve tecrübeleri gelecekteki kariyerlerini etkileyebilmektedir. Fakat öğrencilerin istatistiğe ilişkin korku, endişe, kaygı ve hoşlanmama gibi önyargıları ve negatif tutumları önceki çalışmalarda ortaya konulmuştur (1-7). Literatüre bakıldığında istatistiğe yönelik tutumun geliştirilebilir olduğu ortaya çıkmaktadır (8-14). İstatistik bilimi, eğitim bilimlerinden sağlık bilimlerine kadar uzanan, geniş bir uygulama alanına sahip olan disiplinler arası bir yaklaşımdır. Özellikle sağlık alanındaki çalışmalara bakıldığında verilerin toplanması, toplanan veya deneysel olarak elde edilen verilerin uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilmesi ve bu analiz sonuçlarının yorumlanması gibi aşamalarda, hataların ve eksikliklerin olduğu görülmektedir (15-18). Sağlık bilimlerinde biyoistatistik alanına oldukça gereksinim olduğundan, öğrencilerin negatif tutumlarının ortadan kaldırılması problemi çok büyük önem taşımaktadır. El Tantawi (19), kanıta dayalı tıp uygulamalarında ve bilimsel literatürün değerlendirilmesinde biyoistatistik bilim dalının büyük bir öneme sahip olduğunu belirtmektedir. Dolayısıyla, alandaki uygulamaların en temelinde doğru istatistiksel yöntemlerin sürece katılması yer almaktadır.

Diş hekimleri ve diş hekimliği öğrencileri, hastaların tedavi süreçlerine ilişkin kararlarını verirken, literatürdeki mevcut çalışmalardan da faydalanmaktadır. Bu çalışmalarda, uygun istatistiksel yöntemlerin kullanılıp kullanılmadığını değerlendirebilmek, ilgili çalışmanın geçerliliğini yargılayabilmek ve yeni çalışma planlayabilmek için biyoistatistik bilgisine ihtiyaç duyulmaktadır (20,21). Bu nedenle diş hekimliği eğitim sürecinde yer alan biyoistatistik dersi, mezuniyet öncesi ve sonrasında mesleki alanda sıklıkla kullanılacak istatistiksel bilginin yapı taşı oluşturmaktadır.

Çalışmanın amacı, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde okutulmakta olan biyoistatistik dersine katılan öğrencilerin derse karşı tutumlarını ve başarılarını ortaya koymaktır. Bu amaçla, biyoistatistik dersine yönelik tutumların belirlenmesinde "İstatistiğe Yönelik Tutum" ölçeği uygulanıp, ders yılı öncesi ve sonrasında derse yönelik tutumun olumlu yönde artış gösterip göstermediği incelenmiştir. Ayrıca, öğrencilerin dönem içinde almış oldukları eğitim sonucunda, biyoistatistik dersine yönelik ara sınav ve final sınavları notları arasında anlamlı düzeyde bir farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir. Son aşamada ise öğrencilerin

biyoistatistik dersi bilgilerinin kalıcılığı araştırılarak, verilen eğitimin etkili olup olmadığı incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, diş hekimliği lisans öğrencilerinin 2014-2015 eğitim-öğretim yılında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ndeki iki kredilik zorunlu biyoistatistik dersine ilişkin tutumları ve başarıları değerlendirilmiştir. Çalışma, durum saptamasına yönelik olduğu için betimsel analiz yapılmıştır. Birinci sınıfta öğrenim gören 52'si kadın (%57.8) ve 38'i erkek (%42.2) olmak üzere toplam 90 öğrenci çalışmaya katılmıştır. Örneklem büyüklüğü 90 için, sıfır hipotezinin ön test ortalama tutum puanının 139'a eşit olduğu, alternatif hipotezin ise son test ortalama tutum puanının 147 olduğu durumda, 22 ve 21 standart sapmalar için, tek yönlü iki örneklem t-testi ile %0.799 güç elde edilmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 alınmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Versiyon 21.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır (22).

Öğrencilerin Tutumlarının İncelenmesi

Öğrencilerin biyoistatistik dersine yönelik tutumlarının belirlenmesinde, "Kesinlikle Katılmıyorum"dan (1) başlayarak, "Kesinlikle Katılıyorum"a (9) doğru derecelendirilmiş dokuzlu likert ölçek tipinde hazırlanmış, toplamda 33 madde içeren "İstatistiğe Yönelik Tutum Ölçeği" kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan ölçek (23) için, e-posta yolu ile yazardan kullanım izni alınarak çalışmaya başlanmıştır. Bu ölçekten alınabilecek en düşük tutum puanı 33, en yüksek tutum puanı ise 297 olarak belirtilmiştir. Ölçeğin güvenilirliği ve geçerliliği daha önceden Yaşar (23) tarafından çalışılmış ve ölçeğin Cronbach Alfa katsayısı 0.927 değeri ile oldukça yüksek düzeyde güvenilir bulunmuştur (24). Ölçeğin yükseköğretim düzeyinde öğrenim gören öğrencilerin istatistiğe yönelik tutumlarını güvenilir ve geçerli bir şekilde belirlemede kullanılabilmesini belirtilmiştir (23). Bu nedenle, ölçek kullanılarak istatistiğe yönelik tutumun belirlenmesinde güvenilirlik düzeyi yüksek ölçme sonuçlarının elde edilebileceği söylenebilmektedir.

Tutum ölçeğinin öğrencilere uygulanması aşamasında, öğrencilerin yanlış cevap vermelerini engellemek ve görüşlerini daha doğru belirtmelerini sağlamak amacıyla kişilerin ad, soyad ve okul numarası gibi kişisel bilgileri alınmamıştır. Öğrencilerin kişisel bilgileri alınmadan tutum ölçeğini doldurmaları istendiğinden, ön test ve son test sonuçları karşılaştırılırken hangi öğrencinin hangi yanıtı verdiği bilgisi elimizde bulunmamaktadır. Bu nedenle öğrencilerin ön test ve son test tutum ölçeği toplam puanlarının istatistiksel olarak karşılaş-

tırılmasında grupların birbirinden bağımsız olduğu durum için uygun istatistiksel test seçilmiştir.

Dersin ilk haftasında ve son haftasında olmak üzere ölçek iki kez uygulanmış, ön test ve son test ile öğrencilerin biyoistatistik dersine ilişkin tutumları ölçülmüştür. Öncelikle, ön test ve son test için güvenilirlik analizi yapıp, ölçek toplam puanları ve ölçek alt boyutları toplam puanları için Cronbach Alfa katsayıları elde edilmiştir. Daha sonra ön test ve son test için sırasıyla ölçek maddeleri puanları, ölçek alt boyutları toplam puanları ve ölçek toplam puanına ilişkin tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Sonrasında, Shapiro-Wilk normallik testi ile ön test ve son test tutum puanlarının toplamının normal dağılıp dağılmadığı incelenmiştir. Veriler normal dağıldığından (p -değeri >0.05), ön test ve son test tutum ölçeği toplam puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olup olmadığının belirlenmesinde, parametrik bir yöntem olan iki bağımsız grup karşılaştırması için t-testi kullanılmıştır.

Öğrencilerin Başarı Durumlarının İncelenmesi

Biyoistatistik dersi için dış hekimliği öğrencilerinin başarı durumlarını incelemek üzere, ara sınavda ve final sınavında aldıkları notlar ve sorulara verdikleri cevaplar incelenip değerlendirilmiştir. Ara sınavda 11 adet doğru/yanlış sorusu ve 4 adet açık uçlu soru sorulurken, final sınavında 20 adet çoktan seçmeli ve 2 adet de açık uçlu soru sorulmuştur. Ara sınavda sorulan açık uçlu örnek bir soru (Tablo-1), soru metni değiştirilerek final sınavında tekrar sorulmuş, öğrencinin bilgi durumundaki kalıcılık araştırılmıştır.

Tablo-1. Ara sınav ve final sınavında sorulan örnek soru

Ara Sınav Sorusu	Final Sınavı Sorusu
25 işçinin çalıştıkları fabrika ile evleri arasındaki uzaklıkları kilometre cinsinden aşağıda verilmiştir.	Bir dış hekimine gelen 25 hastanın muayene öncesinde bekleme süreleri dakika cinsinden aşağıda verilmiştir.
12 6 5 23 10	12 6 5 23 10
25 19 11 25 18	25 19 11 25 18
10 14 12 10 16	10 14 12 10 16
5 19 17 17 14	5 19 17 17 14
2 21 9 6 21	2 21 9 6 21
a) Bu verilere göre evle fabrika arasındaki uzaklığın 15 km.den daha az olmasının yüzdesini frekans tablosundan yararlanarak bulunuz.	a) Bu verilere göre bu hastaların 15 dakikadan daha az bekleme yüzdesini frekans tablosundan yararlanarak bulunuz.
b) Histogram grafiğini çiziniz.	b) Bu verilere ilişkin histogram grafiğini çiziniz.

Öğrencilerin ara sınav ve finalde aldıkları notlara ve değerlendirmede kullanılan örnek sorudan alınan puanlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Shapiro-Wilk normallik testi ile sınav notlarının ve örnek soruya ilişkin puanların normal dağılıp dağılmadığı incelenmiş ve verilerin normal dağılmadığı görülmüştür (p -değeri <0.05). Her iki sınava ilişkin not dağılımları arasında ve örnek sorunun puan dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığının belirlenmesinde, parametrik olmayan bir yöntem olan iki bağımlı grup karşılaştırması için Wilcoxon İşaretli Sıra testi kullanılmıştır (25).

Bulgular

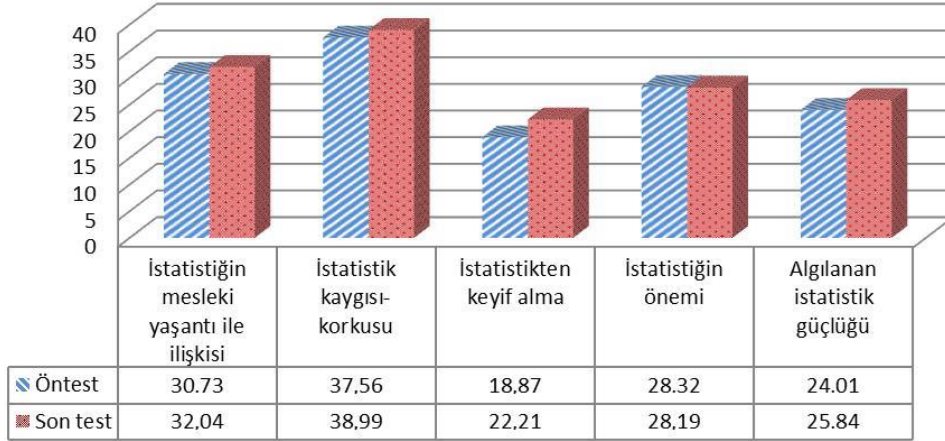
Biyoistatistik dersinde yapılan uygulamada, öğrencilerin tutum ölçeği puanlarından ve sınav sonuçlarından elde edilen bulgular aşağıda sırasıyla verilmektedir.

Tutum Ölçeği Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Öğrencilerin biyoistatistik dersine yönelik tutumlarının belirlenmesinde uygulanan "İstatistiğe Yönelik Tutum Ölçeği"nin toplam puanına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo-2'de gösterilmiştir. Ön test ve son test tutum ölçeği toplam puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur (p -değeri $=0.019<0.05$). Son testte tutum ölçeği toplam puan ortalamasında ve minimum-maksimum puan değerlerinde artış olduğu görülmektedir.

Ön test ve son test için yapılan güvenilirlik analizi sonucunda, ön test için Cronbach Alfa katsayısı 0.67 iken, son test için bu değer az da olsa yükselerek 0.68 olarak hesaplanmıştır (Tablo-3). Bu değer, ölçeğin oldukça güvenilir olduğunu göstermektedir (26). Ön test ve son test için istatistik tutum maddelerine ait ortalama ve standart sapma değerleri ile Cronbach Alfa katsayıları Tablo-3'ten görülebilmektedir.

Ölçeğin 5 alt boyutu, Yaşar (23) tarafından "İstatistiğin mesleki yaşantı ile ilişkisi", "İstatistik kaygısı-korkusu", "İstatistikten keyif alma", "İstatistiğin önemi" ve "Algılanan istatistik güçlüğü" olarak belirlenmiştir. İstatistiğin meslek yaşantısı ile ilişkisinde, istatistik kaygısı/korkusunda, istatistikten keyif alma ve algılanan istatistik güçlüğünde son test ortalama puanlarındaki artışlar, istatistiğe yönelik tutumun olumlu yönde arttığını ortaya çıkartmaktadır. İstatistiğin önemi alt boyutunda ise son test ortalama puanında pek bir değişim olmamasının, öğrencilerin mesleki yaşantılarında istatistiğin önemini fark edememelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu alt boyutların içerdikleri sorular, hesaplanan Cronbach Alfa katsayıları, puan ortalamaları ve standart sapmaları Tablo-3'ten görülebilmektedir. Sonuçlar incelendiğinde, alt boyutların ön test ve son test toplam puanları arasında ortalamalar bazında artışların olduğu görülmektedir (Şekil-1).



Şekil-1. Ölçek alt boyutlarının ön test ve son test ortalama ölçek puanları

Tablo-2. İstatistiğe Yönelik Tutum Ölçeği Toplam Puan İçin Tanımlayıcı İstatistikler

	Ortalama	Medyan	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p değeri
Ön test	139.49	138.00	22.37	80.00	188.00	0.019
Son test	147.28	151.00	21.92	100.00	207.00	

Öğrencilerin Sınav Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Öğrencilerinin başarı durumlarını incelemek üzere, ara sınavda ve final sınavında aldıkları notlar ve sorulara verdikleri cevaplar incelendiğinde, ara sınav ve final sınavı not ortalamalarının yaklaşık olarak aynı olduğu görülmektedir (Tablo-4). Ara sınavda ve final sınavında sorulan örnek soru için hesaplanan değerlere bakıldığında, soru ortalamalarının neredeyse aynı olduğu söylenebilir.

Ara sınav ve final sınavı notlarının dağılımı incelendiğinde, her iki sınavın notları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p -değeri=0.097>0.05). Ara sınav ve final sınavında sorulan örnek soru puanı değerlendirildiğinde ise gruplar arası farklılık istatistiksel açıdan önemli değildir (p -değeri=0.482>0.05).

Tartışma

İstatistiğe yönelik tutum ölçeğinin eğitim-öğretim süreci sonunda, son test ortalama puanlarındaki artışlara göre istatistiğin meslek yaşantısı ile ilişkisinde, istatistik kaygısı/korkusunda, istatistikten keyif almada ve algılanan istatistik güçlüğüde istatistiğe yönelik tutumun olumlu olduğu fakat istatistiğin önemi konusunda öğrencilerin henüz bilinçlenemedikleri ortaya çıkmıştır. Çünkü birinci sınıftaki öğrencilerin meslek eğitimlerinin ilk yıllarında olmalarından dolayı, istatistiğin önemini kavrayamadığı düşünülmektedir. Ocakoğlu ve ark. (15), biyoistatistikçilerin, istatistiksel danışmanlığa gelenlerden aldığı geri bildirimler doğrultusunda, araştırmacıların öğrencilik döneminde istatistiğe yeterince önem vermediklerini belirtmektedir. Bunun yanında Batra ve ark. (27), diş hekimliğinden mezun olanların alanda yaptıkları çalışmalarda istatistiğin önemini vurgulamış; araştırmacıların çalışma tasarlama ve istatistiksel analiz

yapmadaki yetersizliklerine değinmiştir. Bu nedenle istatistiğin öneminin meslek eğitimi tamamlandıktan sonra anlaşıldığı söylenebilir. Diş hekimliği lisans öğrencilerinin biyoistatistiğe verdikleri önemi arttırmak için, bu dersin eğitim sürecinin ilk yılları yerine son yıllarında verilmesi önerilebilir. Biyoistatistiğin önemi, diş hekimliği alanındaki makaleler ve gerçek hayat örneklerinin ders içerisinde sunulması ile vurgulanabilecektir. Diş hekimliği öğrencilerinin, lisans eğitimindeki biyoistatistik dersine ilişkin başarı ve tutumları, öğrencilerin lisansüstü eğitimleri süresince alacakları biyoistatistik dersindeki öğrenme becerilerini etkileyebilmektedir. Örneğin, Polychronopoulou ve ark. (28), Avrupa'da ortodonti yüksek lisansı yapan öğrencilerin biyoistatistik bilgisinin sadece önceki eğitimlerinden etkilendiğini belirtmiştir. Holman ve ark. (21) tarafından yapılan bir çalışmada, ABD'deki diş hekimliği öğrencilerinin araştırmaya verdikleri önem ve bunun diş hekimliği müfredatına eklenmesi üzerine tutumları değerlendirilmiştir. Bu çalışma bilimsel literatür taramanın ve biyoistatistiğin diş hekimliği müfredatının geliştirilmesi için önemli olduğunu belirtmektedir. Biyoistatistik bilgisinin diş hekimliği alanındaki önemi, önceki bir çalışmada ortaya konulmuş ve diş hekimlerinin istatistiksel yöntemlere ilişkin bilgi düzeyleri ile yayınladıkları makale sayısı arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (29). Bu durumda biyoistatistik alt yapısına sahip olmak ya da biyoistatistik danışmanlık almak, bir diş hekiminin daha fazla sayıda ve daha yüksek etkiye sahip dergilerde yayın yapabilmesi için bir avantaj sağlamaktadır. Fakat diş hekimliğindeki araştırma süreçlerinde biyoistatistik danışmanlık alma oranı oldukça düşük olduğundan, lisansta alınan biyoistatistik eğitiminin büyük önem taşıdığı söylenebilir (29).

Tablo-3. Ön Test-Son Test İçin İstatistik Tutum Maddelerine Ait Ortalama ve Standart Sapma Değerleri ile Cronbach Alfa Katsayıları.

Alt boyutlar	Soru no	Tutum maddeleri	Ön test		Son test	
			ORT	SS	ORT	SS
İstatistiğin mesleki yaşantı ile ilişkisi	2	İstatistiksel düşünüşü iş hayatıma uygulayabileceğimi sanmıyorum	4.68	2.44	4.92	2.21
	3	İstatistik mesleki yaşantıma düşündüğümden daha fazla katkı sağlayabilir	4.39	2.07	4.77	2.13
	4	İstatistiğin mesleki hayatımla ilişkili olduğunu/olacağını düşünmüyorum	4.54	2.39	4.70	2.31
	6	Günlük yaşantımda istatistiğe hiç ihtiyaç duymayacağımı düşünüyorum	4.27	2.58	4.17	2.26
	8	Mesleki yaşantımda istatistiği kullanacağımı sanmıyorum	4.72	2.46	4.84	2.30
	11	İstatistiksel kararların hayatta fazla yeri olduğunu düşünmüyorum	4.09	2.36	4.24	2.25
	13	İstatistiğin mesleki yaşantıma yarar sağlayacağını düşünmüyorum	4.04	2.34	4.40	2.20
	Cronbach alfa katsayısı (α)			0.756		0.727
Tanımlayıcı istatistikler			30.73	10.62	32.04	9.65
İstatistik kaygısı-korkusu	1	İstatistiği seviyorum	4.09	2.19	4.53	2.13
	5	İstatistik dersinde çok sıkılırım	5.63	2.41	5.27	2.08
	25	Matematik alt yapım iyi olduğundan dolayı istatistik beni kaygılandırmıyor	5.41	2.34	4.46	2.21
	26	İstatistik dersinden bir an olsun çekinmiyorum	4.42	2.20	3.84	2.02
	29	İstatistik çok karmaşık simge ve formülleri içerdiğinden dolayı beni fazlasıyla ürkütmektedir	4.60	2.37	5.17	2.34
	30	İstatistiğin çok ilgi çekici olduğunu düşünüyorum	2.90	2.05	3.58	2.23
	31	İstatistiğin bana iş bulmada çok yarar sağlayacağını düşünüyorum	3.41	1.93	3.67	2.18
	32	İstatistik konularından oldukça korkuyorum	3.79	2.38	4.54	2.24
	33	İstatistik kelimesini bile duymak beni ürkütüyor	3.30	2.41	3.93	2.44
	Cronbach alfa katsayısı (α)			0.087		0.293
Tanımlayıcı istatistikler			37.56	7.05	38.99	7.72
İstatistikten keyif alma	16	Boş zamanlarımda istatistikle ilgili konularla ilgilenirim	1.79	1.14	2.89	2.07
	17	İstatistiksel problemler çözmekten büyük keyif alırım	2.89	2.13	3.41	2.41
	18	İstatistik üniversitelerin bütün bölümlerinde zorunlu ders olarak konulmalıdır	2.76	2.43	2.90	2.10
	19	İstatistiğin çok yeni bilgilere ulaşmada kullanışlı olduğunu düşünüyorum	5.10	2.27	5.16	2.14
	20	İstatistiğin alan olarak keyifli olduğunu düşünüyorum	3.61	2.22	3.98	2.17
	21	İstatistikle ilgili araştırmalar okumayı seviyorum	2.72	2.15	3.88	2.33
	Cronbach alfa katsayısı (α)			0.731		0.293
Tanımlayıcı istatistikler			18.87	8.22	22.21	10.17
İstatistiğin önemi	15	Günlük yaşantımda istatistiksel becerileri kullanmamı gerektirecek bir şey olacağını düşünmüyorum	4.61	2.43	4.81	2.22
	22	İstatistik sadece bilimsel araştırmalarda açısından çok önemli olduğunu ancak bunun dışında benim açımdan bir önemi olmadığını düşünüyorum	5.44	2.78	5.16	2.46
	23	Günlük yaşantılarda bile karşılaşılan problemlerin çözümünde bile istatistikten yararlanılabileceğini düşünüyorum	4.43	2.07	4.27	2.11
	24	İstatistiği mesleki yaşantımda kullanmayacağım için öğrenmem gerektiğini düşünmüyorum	4.48	2.36	4.53	2.28
	27	İstatistik çalışmak zaman israfından başka bir şey olmadığını düşünüyorum	4.58	2.51	4.26	2.15
	28	Gerçekten istatistiğin mesleki yaşantımda ne işe yarayacağını bilmiyorum	4.78	2.38	5.17	2.33
	Cronbach alfa katsayısı (α)			0.705		0.672
Tanımlayıcı istatistikler			28.32	9.27	28.19	8.36
Algılanan istatistik güçlüğü	7	İstatistiksel bulguları rahatlıkla yorumlayabilecek düzeyde istatistiki bilgiye sahibim	4.87	1.96	4.66	1.84
	9	İstatistiksel kavramları anlamakta zorlanıyorum(zorlanırım)	4.29	2.37	5.07	2.12
	10	Kimse bana istatistiğin kolay olduğunu iddia edemez	4.73	2.27	5.44	2.15
	12	İstatistik zor olduğu için derslerde çok sıkılıyorum	4.10	2.29	4.98	2.03
	14	Çok karmaşık formüllerin istatistiği zorlaştırdığını düşünüyorum	6.02	2.84	5.70	2.41
Cronbach alfa katsayısı (α)			0.490		0.534	
Tanımlayıcı istatistikler			24.01	6.77	25.84	6.27
Toplam puan için Cronbach alfa katsayısı (α)			0.67		0.68	
Toplam puan için tanımlayıcı istatistikler			139.49	22.37	147.28	21.37

ORT: Ortalama, SS: Standart sapma

Tablo-4. Ara Sınav ve Final Sınavı Sonuçları için Tanımlayıcı İstatistikler.

		Ortalama	Medyan	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p değeri
Not	Ara sınav	74.82	77.00	13.13	30.00	97.00	0.097
	Final	73.00	73.00	11.28	42.00	95.00	
Örnek Soru Puan	Ara sınav	13.54	14.00	3.51	0.00	20.00	0.482
	Final	13.60	15.00	4.19	0.00	20.00	

Tutum değişkeni duyuşsal kazanımlardan biri olduğu için Bacanlı (30), tutumun uzun dönem sonucunda değerlendirilmesi gerektiğini önerirken; Demirel (31) ve Sönmez (32), duyuşsal kazanımlardan tutumun bir yaşantı ürünü olduğunu ifade etmektedir. Bu çalışmada da 16 haftalık uzun bir sürecin sonunda, son test tutum puanlarının yükselmesi öğrencilerin süreç sonunda biyoistatistik dersine yönelik tutumlarının olumlu yönde arttığını göstermektedir. İleride yapılması planlanan çalışmalarda, tutum ölçeğinin diş hekimliği eğitiminin son yılına gelmiş aynı öğrenci grubuna uygulanarak, sonuçların bu pozitif değişimi daha açık bir şekilde gösterip göstermediği incelenebilir. Bu çalışma, diş hekimliği fakültesinde eğitim planlayan kişilere kılavuzluk edecek bilgi sağlaması açısından önemlidir. Ayrıca, mevcut çalışma sadece bir üniversitenin diş hekimliği fakültesinde yapıldığından, yurt içindeki ya da dışındaki farklı üniversitelerde de uygulama yapılarak çalışmanın kapsamının genişletilmesi ve üniversiteler arasında görüş farklılıklarının olup olmadığının değerlendirilmesi de önerilebilmektedir.

Bir yıllık dersin sonunda, ara sınav ve final sınavındaki soruların puan değerlendirmelerine bakıldığında, 90 öğrencinin dönem sonuna kadar biyoistatistik bilgilerini unutmadıkları ve yeni bilgiler kazandıkları ortaya çıkmaktadır. Kalıcılık için benzer soru sorularak öğrencilerin bilgiyi yapılandırıp yapılandırmadıkları ölçülmüş ve bilginin kalıcı olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla verilen eğitimin kalıcılığı arttırdığı görülmektedir. Biyoistatistik dersi sürecinde kullanılan ders planlarının, ders materyallerinin, bilgisayar destekli öğretim ve farklı kaynakçaların öğrenciler üzerinde olumlu etkisi olduğu söylenebilmektedir.

Sonuç

Biyoistatistik dersinin işlenişi, diş hekimliği lisans öğrencilerinin derse yönelik tutumlarını ve başarılarını olumlu yönde etkilemiştir. Bu nedenle, diş hekimliği fakültesinde okutulmakta olan biyoistatistik dersinin etkili işlendiği söylenebilmektedir.

Kaynaklar

1. Baloğlu M. An application of structural equation modeling techniques in the prediction of statistics anxiety among college students [tez]. Texas: Texas A&M University; 2001.
2. Onwuegbuzie AJ. The dimensions of statistics anxiety: A comparison of prevalence rates among mid-southern university students. J Louisiana Educ Research 1998;23(1):23-40.
3. Onwuegbuzie AJ, Seaman M. The effect of time and anxiety on statistics achievement. J Exp Psychol 1995;63(2):115-124.
4. Onwuegbuzie AJ, Da Ros D, Ryan JM. The components of statistics anxiety: A phenomenological study. Focus Learn Probl Math 1997;19(4):11-35.
5. Royse D, Rompf EL. Math anxiety: A comparison of social work and non social work students. J Soc Work Educ 1992;28(3):270-8.
6. Mills JD. Students' attitudes toward statistics: Implications for the future. J Coll Stud 2004;38(3):349-61.
7. Onwuegbuzie AJ. Attitude toward statistics assessments. Assess Eval High Educ 2000;25(4):321-39.
8. Araki LT, Shultz KS. Student attitudes toward statistics and their retention of statistical concepts. In annual meeting of the Western Psychological Association; 1995. Los Angeles, CA.
9. Benson J. Structural components of statistical test anxiety in adults: An exploratory model. J Exp Educ 1989;57(3):247-61.
10. Elmore PB, Lewis EL, Bay MLG. Statistics achievement: A function of attitudes and related experiences. In annual meeting of the American Educational Research Association; 1993, Atlanta, GA.
11. Onwuegbuzie AJ, Wilson VA. Statistics Anxiety: Nature, etiology, antecedents, effects, and treatments--a comprehensive review of the literature. Teach High Educ 2003;8(2):195-209.
12. Roberts DM, Saxe JE. Validity of a statistics attitudes survey: A follow-up study. Educ Psychol Meas 1982;42(3):907-12.
13. Waters LK, Martelli T, Zakrajsek T, Popovich P. Attitudes toward statistics: An evaluation of multiple measure. Educ Psychol Meas 1988;48(4):513-6.
14. Wise SL. The development and validation of a scale measuring attitudes toward statistics. Educ Psychol Meas 1985;45(2):401-5.

15. Ocakoğlu G, Ercan İ, Kaya MO, Uzabacı E, Can FE. Investigating academic veterinarians' knowledge of biostatistics: A web-based survey. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2015;62(3):223-8.
16. Nyirongo V, Mukaka M, Kalilani-Phiri L. Statistical Pitfalls in Medical Research. *Malawi Med J* 2008;20(1):15-8.
17. Okeh U. Statistical Problems In Medical Research. *East Afr J Public Health* 2009;6(Suppl 1):1-6.
18. Suner A, Karakölah G, Koşaner Ö, Dicle O. StatXFinder: A web-based self-directed tool that provides appropriate statistical test selection for biomedical researchers in their scientific studies. *SpringerPlus* 2015;4:633.
19. El Tantawi MM. Factors affecting postgraduate dental students' performance in a biostatistics and research design course. *J Dent Educ* 2009;73(5):614-23.
20. Ambrosano GMB, Reis AF, Giannini M, Pereira AC. Use of statistical procedures in Brazilian and international dental journals. *Braz Dent J* 2004;15(3):231-7.
21. Holman SD, Wietecha MS, Gullard A, Peterson JM US Dental students' attitudes toward research and science: Impact of research experience. *J Dent Educ* 2014;78(3):334-48.
22. IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY.
23. Yaşar M. İstatistiğe yönelik tutum ölçeği: Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Pamukkale Üniv Eğit Fak Derg* 2014;36(2):59-75.
24. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: Cronbach's alpha. *BMJ* 1997;314(7080):572.
25. Balnaves M, Caputi P. Introduction to quantitative research methods: An investigative approach, London: Sage; 2001.
26. Özdamar K. Paket programlar ile istatistiksel veri analizi-1, 5.Baskı. Eskişehir: Kaan Kitabevi; 2004.
27. Batra M, Gupta M, Dany SS, Rajput P. Perception of dental professionals towards biostatistics. *Int Sch Res Notices* 2014;28(2014):1-6.
28. Polychronopoulou A, Eliades T, Taoufik K, Papadopoulos MA, Athanasiou AE. Knowledge of European orthodontic postgraduate students on biostatistics. *Eur J Orthod* 2011;33(4):434-40.
29. Ocakoglu G, Ercan I, Gunel Karadeniz P. Knowledge of dentists about biostatistics: a worldwide survey. *J Dent* 2013;3(3):361-70.
30. Bacanlı H. Gelişim ve Öğrenme, 7. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2003.
31. Demirel Ö. Kuramdan Uygulamaya Eğitimde Program Geliştirme, 5. Baskı. Ankara: Pegema Yayıncılık; 2003.
32. Sönmez V. Program Geliştirmede Öğretmen El Kitabı, 13. Baskı. Ankara: Anı Yayıncılık; 2007.

Musculoskeletal disorders, quality of life and depression in healthcare workers**Sağlık çalışanlarında kas-iskelet sorunları, yaşam kalitesi ve depresyon**

Berat Meryem Alkan¹ Fatma Fidan² Aliye Tosun³ Sevgi Atalay⁴
 Sinem Bozkurt¹ Hatice Akseki⁵ Gülçin Uğurlu² Özge Ardıçoğlu² Selami Akkuş²

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

²Yıldırım Beyazıt University, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

³Katip Çelebi University, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, İzmir, Turkey

⁴Institution of Justice, Policlinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

⁵Gazi State Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: This study was conducted to determine level of the musculoskeletal disorders (MSD), quality of life, fatigue, and depression among the healthcare professionals.

Materials and Methods: Questionnaires including the professional quality of life (ProQOL R-IV), which is composed of compassion satisfaction, burnout, and compassion fatigue subscales, beck depression inventory (BDI), and working-related MSD were distributed to the 450 available healthcare givers. This descriptive study was carried out in Atatürk Educational and Research Hospital between January 2012 and July 2013.

Results: Mean age was 33.71 ± 8.9 years in this study. MSD were reported in 82.8% of the study subjects. 45.5% of healthcare providers suffered from high risk scores for compassion satisfaction, 21.5% for burnout and 29.7% for compassion fatigue. Physicians had statistically significantly high risks scores for all subscales of ProQOL R-IV in comparison with other healthcare providers.

Conclusion: Being a healthcare provider, especially a physician, constitutes high risk factor for poor QOL. Young age, shorter duration of work experience, and existence of musculoskeletal problems comprises important risks for depression and self-reported fatigue among healthcare providers.

Keywords: Healthcare, musculoskeletal disorders, quality of life.

Öz

Amaç: Çalışma, profesyonel sağlık çalışanlarında kas-iskelet sorunları, yaşam kalitesi, yorgunluk ve depresyon düzeylerini belirlemek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Mesleki tatmin, tükenmişlik ve mesleki yorgunluk alt skalalarından oluşan profesyonellerde yaşam kalitesi ölçeği (ProQOL R-IV), beck depression inventory (BDI), ve meslekle ilişkili kas-iskelet sorunlarına (KİS) dair sorgulamalar, ulaşılabilen 450 sağlık çalışanına rastgele dağıtıldı. Bu tanımlayıcı çalışma, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2012 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında yapıldı.

Bulgular: Çalışmada ortalama yaş 33.71±8.9'du. Çalışmaya katılanların %82.8'de KİS kaydedildi. Sağlık sunucularının %45.5'i mesleki tatmin, %21.5'i tükenmişlik ve %29.7'si mesleki yorgunluk açısından yüksek risk skorları taşıyordu. Doktorlar diğer sağlık çalışanları ile karşılaştırıldığında ProQOL R-IV'ün tüm alt skalaları açısından istatistiksel olarak belirgin yüksek risk skorlarına sahipti.

Sonuç: Sağlık çalışanı özellikle de doktor olmak kötü yaşam kalitesi açısından yüksek risk faktörü oluşturmaktadır. Genç yaş, mesleki deneyim süresinin kısalığı ve kas iskelet sorunlarının varlığı sağlık çalışanlarında depresyon ve yorgunluk açısından önemli risk oluşturmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Sağlık hizmeti, yaşam kalitesi, kas-iskelet sorunları.

Corresponding Author: Berat Meryem Alkan
 Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Physical
 Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

Received: 23.10.2015 Accepted: 18.05.2016

Introduction

Health care providers work in highly stressful conditions and this results in increased depression and poorer quality of life (QoL) of the subjects. Dissatisfaction of the providers will clearly affect the given health care facilities. The fourth revision of the 30-item professional quality of life (ProQOL R-IV) scale was developed for assessment of compassion satisfaction, burnout and compassion fatigue among professionals (1). Compassion fatigue is the profound emotional and physical exhaustion. Figley (2) described compassion fatigue as a condition of tension and preoccupation with the individual or cumulative traumas of clients. Compassion fatigue is also called secondary traumatic stress disorder (STSD) among professional healthcare givers who care for patients with post traumatic stress disorders. Burnout is the experience of physical, mental and emotional exhaustion among care providers usually as a result of prolonged stress. Both compassion fatigue and burnout terms have been used to describe states resulting from being continuously subjected to highly stressful conditions in a professional capacity (3). Compassion satisfaction is to be satisfied helping from others and it has been found to be positively related with low levels of compassion fatigue and burnout.

Musculoskeletal disorders (MSD) include a wide range of inflammatory and degenerative diseases of the locomotor systems, are the most widely encountered occupational diseases in Europe. Inflammation of the tendon, myalgias, entrapment syndromes, and degenerative disorders are the most common work-related MSD. They occur in occupations with large static work demands, performing manual handling and heavy physical work. They are major cause of reduced quality of life and work-related ability (4,5).

Healthcare givers take care of patients, but they frequently ignore their own physical and mental health. The poorer quality of life of healthcare professionals, especially adverse physical and mental health status, can result in medical errors in professional responsibilities. In this case, these may result in serious problems on patient's safety and satisfaction (6,7).

In this study, we aimed to investigate occupational characteristics, depression, fatigue, professional quality of life and the prevalence of musculoskeletal symptoms in our hospital's healthcare providers.

Materials and Methods

Participants

This study was approved by the Ankara Atatürk Education and Research Hospital Ethics Committee and written consent was obtained from each participant. This descriptive study was carried out in Ankara Atatürk Educational and Research Hospital between January

2012 and July 2013. The questionnaires including ProQOL, the multidimensional assessment of fatigue scale (MAF), the Beck Depression Inventory (BDI), and MSD, was distributed to 450 available healthcare givers in our hospital. About 1400 health staff works at our hospital. Convenience sampling was used and the questionnaires were distributed to health staff where they were together in the hospital such as seminar hall, cafeteria. On average 10-15 minutes were enough to fill the questionnaires in this study. The response rate among the healthcare professionals was 48.9%.

Assessments

The ProQOL R-IV is composed of three discrete subscales: Compassion satisfaction, burnout, and compassion fatigue. Each subscale has 10 items. Compassion satisfaction is to be satisfied helping from others. The manual of the ProQOL defines compassion satisfaction as "the pleasure you derive from being able to do your work well" Higher scores on this scale show a greater satisfaction related to job. The average compassion satisfaction score is 37 (SD 7; alpha scale reliability 0.87). If compassion satisfaction scores are below 33, there is high risk status for compassion satisfaction. Burnout, an emotional exhaustion, is associated with feelings of hopelessness. Higher scores on this scale represent a great risk for burnout. The average burnout score is 22 (SD 6; alpha scale reliability 0.72) If burnout scores are above 27, there is high risk for burnout. Compassion fatigue is the profound emotional and physical exhaustion related job. The symptoms of compassion fatigue may include being afraid and having difficulty in sleeping. The average compassion fatigue score is 13 (SD 6; alpha scale reliability 0.80). If compassion fatigue scores are above 17, there is high risk for compassion fatigue (1). The Turkish version of ProQOL R-IV was used in this study (8).

BDI was used to measure the intensity and severity of depression among all healthcare givers. BDI is composed of 21 items, each designed to detect a characteristic symptom common among people with depression (9). Participants who had BDI scores ≥ 17 were considered as a depressive.

MAF was used to assess the fatigue among healthcare workers. The MAF is a self-administered questionnaire developed to measure five dimensions of self-reported fatigue: degree (MAF1), severity (MAF2), distress (MAF3), impact on activities of daily living (MAF4) and timing (MAF5). It includes 16 items. The MAF scores range from 0 (no fatigue) to 50 (severe fatigue) (10).

Musculoskeletal symptoms were determined and presence of neck pain, low back pain, myalgia and/or leg pain were recorded in all participants. The duration of healthcare experience, job title, place of working, smoking history, financial conditions were recorded.

Statistics

Statistical analysis was performed using the 20.0 version of SPSS package programs. We investigated whether our data were normally distributed. Descriptive statistic tests were used to describe demographic characteristics of participants. A series of cross tabs were calculated to show the relationship between demographics and total scores on each of the three subscales of ProQOL R IV, using Pearson chi-square analysis. Mann-Whitney test was used in comparison of MAF total and BDI scores. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

Mean age of these 220 healthcare providers were 33.7 ± 8.9 years (19-55), 70% (154) of participants were females and 53.6% (118) were physicians. Myalgia and low back pain were the most common musculoskeletal symptoms. MSD were seen in 82.8%, myalgia in 26.4% (58), low back pain in 24.1% (53), neck pain in 20.9% (46) and leg pain in 11.4% (25) of participants. The average compassion satisfaction score was 32.0 ± 8.7 (3-50) and the average burnout score was 17.8 ± 7.2 (2-36) in all participants. The average compassion fatigue score was 15.6 ± 8.5 (2-43).

In this hospital, 45.5% of healthcare providers suffered from high risk scores for compassion satisfaction, 21.5% for burnout and 29.7% for compassion fatigue. The MAF total score was found as 27.9 ± 10.5 (0-48.7). The mean BDI score was 9.2 ± 7.9 (0-41). Depression was found in 18.2% of healthcare participants. Table-1 summarized the demographical characteristics, occupational characteristics, and clinical findings of healthcare providers.

Table-1. Demographical and Clinical Data of Healthcare Providers.

Participants (n=220)	n (%), Mean \pm SD (min-max)
Age(years)	33.7 \pm 8.9 (19-55)
Males/Females	66 (30.0)/154 (70.0)
Duration of work experience (years)	10.5 \pm 7.9 (1-38)
Marital status: Single	68 (30.9)
Smoking history	49 (22.3)
Occupation	
Physician	118 (53.6)
Nurse	48 (21.8)
Medical secretary	36 (16.4)
Other healthcare staff	18 (8.2)
Working Department	
Medicine Clinics	140 (63.6)
Surgical Clinics	80 (36.4)
Musculoskeletal symptoms	
Neck pain	46 (20.9)
Back pain	53 (24.1)
Leg pain	25 (11.4)
myalgia	58 (26.4)
Without musculoskeletal pain	38 (17.2)
ProHQOL	
Compassion satisfaction / high risk %	32 \pm 8.7 (3-50) / 45.5
Burnout / high risk %	17.8 \pm 7.2 (2-36) / 21.5
Compassion Fatigue / high risk % (n)	15.6 \pm 8.5 (2-43) / 29.7
MAF total	27.9 \pm 10.5 (0-48.7)
Beck Depression Inventory	9.2 \pm 7.9 (0-41)

Each of the ProQOL subscales based on cut scores were compared with the study variables including age, gender, occupation, specialty, duration of healthcare experience and presence of musculoskeletal symptoms. No statistically significant relationship was found between age and ProQOL subscales. Male gender was found to be significantly related with increased burnout and compassion fatigue. Physicians had significantly higher risks scores for compassion satisfaction, burnout and compassion fatigue in comparison with other healthcare providers. A significantly negative relationship was found between work experience under 10 years and burnout. Musculoskeletal symptoms were related with compassion satisfaction cut scores of high risk. Table-2 shows comparison of between high and low risk of ProQOL R-IV Subscales values and demographics, occupational variables.

MAF total scores were found to be significantly higher in young healthcare providers and in the physicians. Presence of musculoskeletal problems and duration of health care experience were found to be significantly related with MAF total score. BDI mean scores were found to be significantly higher in participants under 35 years of age, in participants with smoking history, with <10 years of healthcare experience, and with musculoskeletal symptoms. Table-3 shows the comparison of MAF and Beck Depression Inventory.

Discussion

In this study, we aimed to investigate the physical and mental health related conditions in healthcare professionals by using the ProQOL R-IV. Although our healthcare providers had burnout levels lower than the average levels, it was seen that compassion satisfaction was lower and compassion fatigue was higher than the average levels. In our hospital, 45.5% of our healthcare providers suffered from high risk scores for compassion satisfaction, 21.5% for burnout and 29.7% for compassion fatigue, similar to another study which reported high rates of risk for compassion fatigue, burnout, and low rates of compassion satisfaction among healthcare providers (11). It was also seen that, especially physicians suffered from significantly lower levels of compassion satisfaction and had higher risk scores for compassion fatigue and burnout when compared with other health workers. Compassion fatigue, burnout and compassion satisfaction have significant impacts on healthcare professionals well-being and hence on the quality of patient care given. Studies suggest that there are several factors contributing to these problems including age, gender, culture and ethnicity, training, personnel ideology and environmental factors (12). In our study, no significant relationship was found between the age and the compassion satisfaction, burnout, and compassion fatigue of ProQOL subscales. Physicians had significantly higher risk scores for compassion satisfaction, burnout and compassion fatigue in comparison to other healthcare providers. Male gender,

shorter duration of work experience, and the presence of musculoskeletal disorders were found to be significantly related with poor ProQOL in our study.

Table-2. Comparison Between High and Low Risk ProQOL R-IV Subscales Values and Demographics, Occupational Variables (n=209).

Variables	Compassion satisfaction			Burnout			Compassion fatigue		
	High risk n (%)	Low risk n (%)	p	High risk n (%)	Low risk n (%)	p	High risk n (%)	Low risk n (%)	p
Age (years)									
19-35	51 (47)	58 (53)	0.686	29 (73)	80 (27)	0.062	34 (31)	75 (69)	0.614
36-55	44 (44)	56 (56)		16 (16)	84 (84)		28 (28)	72 (72)	
Gender									
Male	34 (53)	30 (47)	0.139	22 (34)	42 (66)	0.003*	27 (42)	37 (58)	0.008*
Female	61 (42)	84 (58)		23 (16)	122 (84)		35 (24)	110 (76)	
Occupation									
Physicians	61 (52)	57 (48)	0.039*	36 (30)	82 (70)	0.001*	43 (36)	75 (64)	0.015*
Nurses and others	34 (37)	57 (63)		9 (10)	82 (90)		19 (21)	72 (79)	
Working department									
Medical clinics	62 (48)	67 (52)	0.336	31 (24)	98 (76)	0.264	43 (33)	86 (67)	0.140
Surgical clinics	33 (41)	47 (59)		14 (17)	66 (83)		19 (24)	61 (76)	
Duration of work experience									
1-10 years	54 (49)	55 (51)	0.215	30 (27)	79 (73)	0.028*	38 (35)	71 (65)	0.086
11-38 years	41 (41)	59 (59)		15 (15)	85 (85)		24 (24)	76 (76)	
Musculoskeletal symptoms									
Yes	85 (49)	90 (51)	0.040*	40 (23)	135 (77)	0.290	54 (31)	121 (69)	0.392
No	10 (29)	24 (71)		5 (15)	29 (85)		8 (24)	26 (77)	

*Statistically significant

Table-3. Comparison of MAF and Beck Depression Inventory in Healthcare Providers.

Variables (n=220)	MAF Total		Beck Depression Inventory	
	median±SD (min-max)	p	median ±SD (min-max)	p
Age (years)				
19-35	30.9±10.0 (0-46)	0.028*	9.0±7.6 (0-27)	0.004*
36-55	27.1± 10.7 (2.2-48.7)		6.0±7.8 (0-41)	
Gender				
Male	30.3±11.3 (2.2-48.7)	0.686	7±8.2 (0-41)	0.365
Female	29.6±10.2 (0-48.1)		7±7.7 (0-30)	
Occupation				
Physicians	31.6±10.7 (0-48.7)	0.003*	7±8 (0-41)	0.942
Nurses and others	25.4±10.0 (0-48.1)		7±7.8 (0-30)	
Working department				
Medical clinics	29.3±10.9 (0-48.7)	0.701	8±7.4 (0-30)	0.248
Surgical clinics	30.0±9.7 (2.2-44)		6±8.5 (0-41)	
Duration of work experience				
1-10 years	30.9±10.3 (0-48.1)	0.001*	9±8.1 (0-41)	0.001*
11-38 years	26.5±10.2 (0-48.7)		5±7.1 (0-37)	
Smoking history				
Present	30.0±10.5 (6.5-48.1)	0.772	12±8.9 (0-41)	0.002*
Absent	29.2±10.5 (0-48.7)		6±7.3 (0-30)	
Musculoskeletal symptoms				
Yes	30.0±9.4 (0-48.7)	0.002*	8±8.1(0-41)	0.009*
No	21.5±11.1 (0-43.1)		5±6.1(0-21)	

*Statistically significant

Additionally, we investigated the depression status in our study population with BDI, and observed that 18.2% of our participants suffered from depression. The presence of MSD, young age (<35 years), shorter duration of work experience and smoking history were found to be significantly associated with depression in healthcare providers. In a previous study it was reported that healthcare professionals, including physicians and nurses, had higher risks for depressive disorders than the general population (13). Similarly, it was also

suggested in another study that mental health status is poor among healthcare professionals (14).

It was previously reported that being a healthcare worker comprises high risk for MSD (15-17). Researchers determined that back pain and lower limb pain occur frequently in healthcare workers (15,18). In the current study, 82.8% of healthcare professionals reported MSD in at least one part of their bodies. Myalgia was seen in 26.4% (58), low back pain in 24.1% (53), neck pain in 20.9% (46), and leg pain in 11.4% (25) of participants.

Most likely, biomechanical risk factors combined with psychosocial stress contribute to the development and progression of MSD. Our study suggests that MSDs are among the most common problems in healthcare professionals and they certainly will have negative impacts on quality of lives of the sufferers, especially on the compassion satisfaction. Therefore, it is of particular importance to predetermine the risk factors for MSD and to take preventive measures in healthcare professionals. We assume that ergonomic work environment should be provided and regular exercises/sports activities may be conducted in healthcare professionals to reduce MSD and increase the quality of life.

We also aimed to determine the work-related fatigue among the healthcare providers. The MAF total score was found as 27.98 ± 10.5 (0-48.7). MAF total scores were found to be significantly higher in young healthcare providers and in physicians. Presence of musculoskeletal problems and shorter duration of healthcare experience were found to be significantly correlated with MAF total score.

Similarly, it was also reported that young physicians encounter a large amount of work related stress and

fatigue which has unfavorable effects on their quality of life and satisfaction of patient (19-22)

There are few limitations of our study. Major limitation of all, our study group is relatively small and includes caregivers of only one hospital. Studies which will be conducted others hospital on larger group of subjects will yield more accurate results.

Conclusion

Being a healthcare provider, especially a physician, constitutes a high risk factor for poor QoL. Young age, shorter duration of work experience, and existence of musculoskeletal problems comprises important risks for depression and self-reported fatigue among healthcare providers. We recommend that an ergonomic work environment should be provided and in-service training, social or sports activities may be conducted in healthcare professionals to reduce regional pain, stress, depression and increase QoL in health care providers.

Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

References

1. Stam BH. The ProQOL Manuel 2005. www.compassionfatigue.org
2. Figley CR. Treating compassion fatigue. New York 2002, NY: Brunner-Routledge.
3. Zander M, Hutton A, King L. Coping and resilience factors in pediatric oncology nurses CE. J Ped Oncol Nursing 2010;27(2):94-108.
4. OSH in figures: Work-related musculoskeletal disorders in the EU; Facts and figures. Luxembourg 2010.
5. Punnet L, Wegman DH. Work-related musculoskeletal disorders: the epidemiologic evidence and the debate. J Electromyogr Kinesiol 2004;14(1):13-23.
6. Fahrenkopf AM, Sectish TC, Barger LK, et al. Rates of medication errors among depressed and burnout residents: Prospective cohort study. BMJ 2008;336(7642):488-91.
7. Helvacı İ, Turhan M. Tükenmişlik düzeylerinin incelenmesi: Silifke'de görev yapan sağlık çalışanları üzerinde bir araştırma. İşletme ve İktisat Çalışmaları Dergisi 2013;1(4):58-68.
8. Yeşil A, Ergün Ü, Amasyalı C, Er F, Olgun NN, Aker T. Validity and reliability of Turkish version of the professional quality of life scale. Arch Neuropsychiatry 2010;47(2):111-7.
9. Beck AT, Steer R A, Brown G K. BDI-II manual. Psychological Corporation, San Antonio, TX 1996.
10. Neuberger GB. Measures of fatigue. Arthritis Rheum 2003;49(5):175-83.
11. Elbar N, Levy A, Wald H, Biderman A. Compassion fatigue, burnout, and compassion satisfaction among family practitioners in the Negev area: A cross sectional study. Isr J of Health Policy Res 2013;2:31 doi: 10.1186/2045-4015-2-31.
12. Rosenstein AH. Addressing physician stress, burnout, and compassion fatigue: The time has come. Isr J of Health Policy Res 2013;2(1):32 doi:10.1186/2045-4015-2-32.
13. Alpert JS. Physician depression. Am J Med 2008;121:643 doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.013.
14. Thommasen H, Lavanchy M, Connelly I, Berkowitz J, Grzybowski S. Mental health, job satisfaction and intention to relocate. Opinions of physicians in rural British Columbia. Can Fam Physician 2001;47(4):737-44.
15. Mehrdad R, Dennerlein JT, Morshedizadeh M. Musculoskeletal disorders and ergonomic hazards among Iranian physicians. Arch Iran Med 2012;15(6):370-4.
16. Campo M, Weiser S, Koenig KL, Nordin M. Work-related musculoskeletal disorders in physical therapists: A prospective cohort study with 1-year follow-up. Phys Ther 2008;88(5):608-19.
17. Lorusso A, Bruno S, L'Abbate N. Musculoskeletal complaints among Italian X-ray technologists. Ind Health 2007;45(5):705-8.
18. Dhimitri KC, McGwin G, McNeal SF. Symptoms of musculoskeletal disorders in ophthalmologists. Am J Ophthalmol 2005;139(1):179-81.
19. Tong SC, Tin AS, Tan DMH, Lim JFY. The health related quality of life of junior doctors. An Acad Med Singapore 2012;41(10):444-50.
20. Butterfield PS. The stress of residency. A review of the literature. Arch Intern Med 1988;148(6):1428-35.
21. Firth Cozens J. Doctors their wellbeing and their stress. BMJ 2003;326(7391):670-1.
22. Collier VU, McCue JD, Markos A, Smith L. Stress in medical residency; status quo after a decade of reform? Arch Intern Med 2002;136(5):384-90.

Comparison of visual results of RGP contact lenses in keratoconus subgroups: Cone type, cone location, severity of the disease

RGP kontakt lenslerin görsel sonuçlarının keratokonus alt gruplarında karşılaştırılması: Kon tipi, kon lokasyonu, hastalığın şiddeti

İhsan Yılmaz Ferah Özçelik Gökhan Demir Gönül Karataş Başak Saraçoğlu Muhittin Taşkapılı Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, Clinic of Ophthalmology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: It is aimed to evaluate the visual performance of Rose K and Conflex Air rigid gas-permeable (RGP) contact lenses in keratoconus subgroups according to cone types, cone location, and severity of keratoconus.

Materials and Methods: Seventy-five eyes of 75 participants were included in this retrospective study. Each participant received a full ophthalmologic examination involving refraction, uncorrected visual acuity (UCVA), best spectacle corrected visual acuity (BCVA), slit-lamp biomicroscopy-fundoscopy, break-up time (BUT), corneal topography, best contact lens corrected visual acuity (BCLCVA).

Results: The mean age was 25.9±8.3 years (range 18-53). Rose K was fitted for 36 eyes and Conflex Air was fitted for 39 eyes. In Rose K group; the mean logMAR UCVA, BCVA, BCLCVA were 0.90±0.33 (range 0.30-1.30), 0.55±0.28 (range 0.22-1.30), 0.14±0.12 (range 0-0.40). In Conflex Air group; the mean logMAR UCVA, BCVA, BCLCVA were 0.89±0.38 (range 0.30-1.30), 0.47±0.24 (range: 0-1.30), 0.08±0.09 (range 0-0.40). There were significant increases in visual acuities with contact lenses in both groups (p<0.05).

Conclusion: Both contact lenses may improve visual acuity in patients with all subtypes of keratoconus. Rose K contact lens may be better in globus type of keratoconus than oval type.

Keywords: Contact lens, rigid gas permeable contact lens, keratoconus.

Öz

Amaç: Rose K ve Conflex Air sert gaz geçirgen kontakt lenslerinin görsel performansını keratokonus alt gruplarındaki kon tipi, kon lokasyonu, hastalık şiddetinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yetmiş beş hastanın 75 gözü geriye dönük çalışmaya dahil edildi. Her hastaya refraksiyon, düzeltilmemiş görme keskinliği, gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, yarıklı-lamba biyomikroskopisi-fundoskopisi, göz yaşı kırılma zamanı, korneal topografi, kontakt lens ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı.

Bulgular: Ortalama yaş 25.9±8.3 (aralık 18-53) idi. Otuz altı göze Rose K, 39 göze Conflex Air uygulandı. Rose K grubunda; ortalama logMAR UCVA, BCVA, BCLCVA 0.90±0.33 (aralık 0.30-1.30), 0.55±0.28 (aralık 0.22-1.30), 0.14±0.12 (aralık 0-0.40) idi. Conflex Air grubunda; ortalama logMAR UCVA, BCVA, BCLCVA 0.89±0.38 (aralık 0.30-1.30), 0.47±0.24 (aralık 0-1.30), 0.08±0.09 (aralık 0-0.40) idi. Tüm hasta gruplarında görme keskinliğinde kontakt lensler ile anlamlı artış tespit edildi (p<0.05).

Sonuç: Her iki kontakt lens belki de tüm keratokonus altgruplarında görme keskinliğini arttırmaktadır. Rose K lensi belki de globus tipi keratokonusta oval tipe göre daha başarılıdır.

Anahtar Sözcükler: Kontakt lens, sert gaz geçirgen kontakt lens, keratokonus.

Corresponding Author: İhsan Yılmaz
Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, Clinic of
Ophthalmology, İstanbul, Turkey

Received: 18.03.2016 Accepted: 20.05.2016

Introduction

In the management of visual symptoms of keratoconus there are several options such as spectacles, contact lenses, and surgical options (1). In early stage of the disease, spectacles are enough for many cases. However, when the progression of the disease elevated levels of aberrations makes it difficult for subjects to achieve excellent optical and visual performance with traditional spectacles(2).

Contact lenses have some advantages over spectacle corrections (3,4). There are several options such as rigid gas-permeable (RGP) contact lenses (5), hybrid contact lenses (6), piggyback lenses (7) and scleral contact lenses (8). RGP lenses are traditionally first choice because of their success in improving visual acuity (9) RGP lenses improve visual acuity by their refractive power and also by flattening the anterior cornea, increasing the thinnest corneal thickness, and reducing anterior surface high-order aberrations(3,4). Previous studies showed that RGP contact lenses provide a significant improvement in visual acuity compared to spectacles-corrected visual acuity in patients with high corneal astigmatism (10), and keratoconus (11). Previous studies also showed that an appropriate use of RGP contact lenses contributes to good vision-related quality of life for keratoconic patients (9).

Clinical characteristics of Keratoconus are not the same in every patient. Patients may be divided according to cone type (oval, nipple, globus), cone location (central, paracentral), and severity of the disease (mild, moderate, advance). Since visual results of RGP contact lenses have not yet been compared in different subtypes of keratoconus, with the present research we aimed to present visual results of two different RGP contact lenses, Rose K (Menicon Co. Ltd., Nagoya, Japan) and Conflex Air 100 UV (Wöhlik Contactlinsen GmbH, Schönkirchen, Germany), and compare the results in subtypes of the disease.

Materials and Methods

In this retrospective study, we reviewed the records of patients with keratoconus who were fitted RGP lenses between June 2014 and December 2015. Written informed consent was obtained from all patients before the contact lenses fit. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and local ethic committee approval was obtained. To be included in the study, each patient was required to have all of the following criteria: age ≥ 18 years, a diagnosis of keratoconus detected by thorough topographic evaluation in conjunction with the clinical examination.

Patients were not included in the study if they had a history of ocular surgery, history of ocular trauma, any ocular disease (e.g., active ocular infection, clinically significant nuclear sclerosis/cataract, retinal diseases) that

might affect the results, and break-up time BUT under 10 seconds.

Data collected from the patients' records included; age, gender, refractive errors, BUT, mean-steep-flat keratometric measurements and cone type-location from Sirius (Schwind eye-tech-solutions GmbH & Co. KG, Kleinostheim, Germany) scan, uncorrected visual acuity (UCVA), best spectacle corrected visual acuity (BCVA), best contact lens corrected visual acuity (BCLCVA), base curve (BC), and prescribed contact lens diopter.

All participants underwent a standardized ophthalmologic examination including refraction, visual acuity (Bailey-Lovie chart from 4 meters under photopic (85 cd/m^2) luminance), slit-lamp biomicroscopy-fundoscopy, BUT, and corneal topography via Sirius.

After UCVA and BCVA were measured, contact lens was fitted as provided in its technical fitting guide and manufacturer's specifications were followed. A dedicated set of lenses is needed for this purpose in different base curves and different peripheral radii with power. The lens was allowed to settle for approximately 30 min. and then the movement, rotation, and centration were checked with a slit-lamp. After correct fit and patient comfort were achieved, residual refractive error was measured via retinoscopy. Then over-refraction was performed with correcting spectacle lenses and contact lenses were prescribed. BCLCVA was measured a week later at the first visit of patients.

In this study, according to the topographic map, cone location was classified as central (if the highest power was located in central 2 mm) and paracentral (if the highest power was located out of central 2 mm). Keratoconus was classified based on the mean K reading on corneal topography, the patients were classified as mild in cases with K value less than 45 D, moderate in cases with K value between 45 and 52 D, and advance in cases with K value more than 52 D (12). Cone type was classified as oval, nipple or globus according to the topographic map (its size and location). Nipple cone is characterized by its small size (5 mm) and steep curvature. The apical center is often either central or paracentral and commonly displaced inferonasally. Oval cone is larger (5–6 mm), ellipsoid, and commonly displaced inferotemporally. Globus cone is the largest (>6 mm) and may involve over 75% of the cornea (13).

Primary outcome measures included UCVA, BCVA, BCLCVA.

Statistical Analysis

Visual acuity was converted to the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) for statistical analysis. Categorical variables were presented as numbers and percentages, while numerical variables were expressed as the mean and standard deviation. The Kolmogorov–Smirnov test was applied to assess the normal distribution of data. The outcomes were compared

using appropriate tests (paired-samples *t* test, independent-samples *t* test, and one-way ANOVA). The Statistical Package for the Social Sciences version 23 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for data analysis, for which values of *p* < .05 were considered to be statistically significant.

Results

Demographic Characteristics

The study sample consisted of 75 eyes of 75 participants (30 females and 45 males), all of whom were Caucasian. The mean age was 25.9±8.3 years (range: 18 to 53).

Rose K was fitted for 36 eyes of 36 participants (15 females and 21 males). The mean base curve (BC) was 6.78±0.40 (range: 5.60 to 7.50). The mean spherical power (D) of prescribed contact lens was -5.56±3.57 (range: -18 to 1).

Conflex Air was fitted for 39 eyes of 39 participants (15 females and 24 males). The mean base curve (BC) was 7.38±0.55 (range: 6.00 to 8.60). The mean spherical power (D) of prescribed contact lens was -2.37±2.63 (range: -11 to 4).

Table-1 shows participants' demographic characteristics.

Table-1. Demographic Information of the Population Enrolled in the Study.

Parameter	Rose K	Conflex Air 100 UV
Age (mean±sd) (min./max.)	27.4±8.8 18 / 53	24.6±7.8 18 / 51
Refractive error (D)	n=29	n=33
Spherical (mean±sd) (min./max.)	-4.13±3.17 -11 / 1.50	-3.40±4.01 -11 / 4.50
Cylindrical (mean±sd) (min./max.)	-4.17±3.06 -10 / 3.75	-4.13±2.05 -8.50 / -0.50
Keratometry (D)	n=36	n=39
Flat (mean±sd) (min./max.)	47.60±2.68 41.62 / 55.43	46.76±3.50 42.30 / 59.11
Steep (mean±sd) (min./max.)	51.96±4.06 42.79 / 61.11	50.33±4.17 44.10 / 61.73
SimK (mean±sd) (min./max.)	49.68±3.14 43.62 / 58.08	48.48±3.71 43.47 / 60.39

D: diopter, sd: standard deviation

Visual Acuity

Table-2 and 3 shows the visual acuities. BCLCVA with Rose K and with Conflex Air were better than BCVA in all cone types, cone location subgroups, and severity of keratoconus subgroups (Table-2,3).

In Rose K group; when we divided the patients to subgroups according to cone type; there was a significant difference in BCLCVA between groups (*p*=.034, one-way ANOVA). Post hoc Tukey test showed that BCLCVA was

significantly better in globus type than oval type (*p*=.026). When we divided the patients to subgroups according to cone location; there was no significant difference in BCLCVA between groups (*p*=.559). When we divided the patients to subgroups according to severity of keratoconus; there was no significant difference in BCLCVA between groups (*p*=.904).

Table-2. Visual Acuity Results of Rose K Contact Lens (logMAR, mean±sd, min./max.)

	UCVA	BCVA	BCLCVA	<i>p</i> values (BCVA vs BCLCVA)
All eyes that Rose K fitted (n=36)	0.90±0.33 0.30/1.30	0.55±0.28 0.22/1.30	0.14±0.12 0.00/0.40	.000*
Cone Types				
Oval (n=8, 22.2%)	0.89±0.32 0.40/1.30	0.47±0.35 0.22/1.30	0.22±0.15 0.00/0.40	.046*
Nipple (n=20, 55.6%)	0.86±0.35 0.30/1.30	0.64±0.27 0.22/1.30	0.14±0.09 0.00/0.30	.000*
Globus (n=8, 22.2%)	1.05±0.31 0.50/1.30	0.44±0.13 0.30/0.70	0.07±0.10 0.00/0.22	.000*
Cone Location				
Central (n=25, 69.4%)	0.93±0.34 0.30/1.30	0.58±0.27 0.22/1.30	0.14±0.10 0.00/0.30	.000*
Paracentral (n=11, 30.6%)	0.85±0.34 0.40/1.30	0.49±0.30 0.22/1.30	0.16±0.15 0.00/0.40	.003*
Severity of Keratoconus				
Mild (n=2, 5.6%)	0.85±0.64 0.40/1.30	0.76±0.76 0.22/1.30	0.11±0.16 0.00/0.22	.020*
Moderate (n=27, 75%)	0.88±0.33 0.30/1.30	0.50±0.24 0.22/1.30	0.14±0.13 0.00/0.40	.000*
Advanced (n=7, 19.4%)	1.04±0.27 0.70/1.30	0.71±0.23 0.40/1.00	0.15±0.09 0.00/0.22	.001*

*Significant difference (paired-samples *t* test)

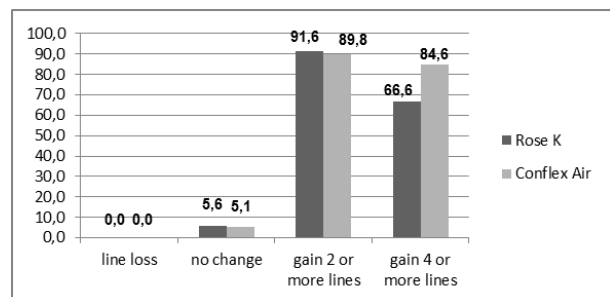


Figure-1. Line gains in Snellen with contact lenses (BCLCVA vs BCVA).

In Conflex Air group; When we divided the patients to subgroups according to cone type; there was no significant difference in BCLCVA between groups (*p*=.058). When we divided the patients to subgroups according to cone location; there was no significant difference in BCLCVA between groups (*p*=.294). When

we divided the patients to subgroups according to severity of keratoconus; there was no significant difference in BCLCVA between groups ($p=.316$).

The mean line gain was 4.22 ± 2.10 (range: 0-9) in Rose K group and it was 4.79 ± 2.16 (range: 0-9) in Conflex Air group (Figure-1).

Table-3. Visual Acuity Results of Conflex Air contact lens (logMAR, mean \pm sd, min./max.)

	UCVA	BCVA	BCLCVA	p values (BCVA vs BCLCVA)
All eyes that Conflex Air fitted (n=39)	0.89 \pm 0.38 0.30/1.30	0.47 \pm 0.24 0.00/1.30	0.08 \pm 0.09 0.00/0.40	.000*
Cone Types				
Oval (n=13, 33.3%)	0.82 \pm 0.40 0.30/1.30	0.44 \pm 0.13 0.20/0.70	0.05 \pm 0.05 0.00/0.10	.000*
Nipple (n=19, 48.7%)	0.87 \pm 0.35 0.40/1.30	0.40 \pm 0.21 0.00/0.70	0.08 \pm 0.10 0.00/0.40	.000*
Globus (n=7, 17.9%)	1.06 \pm 0.41 0.40/1.30	0.76 \pm 0.30 0.30/1.30	0.15 \pm 0.12 0.00/0.30	.007*
Cone Location				
Central (n=30, 76.9%)	0.81 \pm 0.36 0.30/1.30	0.53 \pm 0.22 0.20/1.30	0.07 \pm 0.07 0.00/0.22	.000*
Paracentral (n=9, 23.1%)	1.13 \pm 0.34 0.40/1.30	0.30 \pm 0.23 0.00/0.70	0.11 \pm 0.15 0.00/0.40	.044*
Severity of Keratoconus				
Mild (n=7, 17.9%)	1.17 \pm 0.34 0.40/1.30	0.41 \pm 0.35 0.00/0.90	0.07 \pm 0.08 0.00/0.22	.039*
Moderate (n=25, 64.1%)	0.76 \pm 0.34 0.30/1.30	0.43 \pm 0.16 0.10/0.70	0.07 \pm 0.09 0.00/0.40	.000*
Advanced (n=7, 17.9%)	1.06 \pm 0.34 0.50/1.30	0.69 \pm 0.30 0.40/1.30	0.13 \pm 0.10 0.00/0.30	.005*

*Significant difference (paired-samples *t* test)

Discussion

Contact lenses have an important role in the management of visual symptoms of patients with keratoconus. The purpose of fitting contact lenses in such patients is to improve visual acuity with comfort (6). It is well known that RPG contact lenses produce good visual acuity results and improve patients' quality of life (9). Nejabat et al. (14) fitted Conflex RGP contact lens to 156 eyes and reported that visual acuity with contact lens was improved 0.3 logMAR over best-spectacle corrected visual acuity. The

number of eyes with 20/40 or better corrected vision was 153 eyes (98.1%) with RGP fitting (14). Fernandez-Velazquez (15) fitted Rose K2 RGP contact lens to 77 eyes and reported that visual acuity with contact lens was improved to 0.40 ± 0.26 logMAR from 0.04 ± 0.07 logMAR with spectacles. Similarly in this study, visual acuity was improved to 0.14 ± 0.12 logMAR with contact lens from 0.55 ± 0.28 logMAR with spectacles in Rose K group. Visual acuity was improved to 0.08 ± 0.09 logMAR with contact lens from 0.47 ± 0.24 logMAR with spectacles in Conflex Air group. The visual acuities significantly improved with both contact lenses over standard spectacles corrections.

Nejabat et al (14). reported that cone location has no effect on the RGP corrected visual acuities in patients with keratoconus. Similarly, in our study there was no difference in BCLCVA with Conflex Air between cone types subgroup. However; our study showed that Rose K contact lens was more successful in globus type keratoconus than oval cone type. BCLCVA with Rose K was higher in globus cone than oval cone. There was no difference between other subtypes for both lenses (cone location and severity of keratoconus).

The mean line gain was higher in Conflex Air group. Also 84.6% of eyes gains 4 or more lines in Conflex Air group over 66.6% of eyes gains 4 or more lines in Rose K group. However there were more advance keratoconic patients in Rose K group than Conflex Air group. There were 7 mild cases (17.9%) in Conflex Air group over only 2 mild cases (5.6%) in Rose K group.

The limitation of this study is that the study does not show the lens behaviors over the long term. The strongest aspect of the study is that being first report in the literature that examines the visual results of Rose K and Conflex Air RGP contact lens in different subtypes (cone type, cone location, severity of keratoconus) of keratoconus.

Conclusion

In sum, both contact lenses may improve visual acuity in patients with all subtypes of keratoconus. Rose K contact lens may be better in globus type of keratoconus than oval type. Further studies with long follow-up period that compared the different contact lenses are needed.

Acknowledgements: The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

1. Sahebjada S, Xie J, Chan E, Snibson G, Daniel M, Baird PN. Assessment of anterior segment parameters of keratoconus eyes in an Australian population. *Optom Vis Sci* 2014;91(7):803-9.
2. Marsack JD, Parker KE, Applegate RA. Performance of wavefront-guided soft lenses in three keratoconus subjects. *Optom Vis Sci* 2008;85(12):1172-8.
3. Acar BT, Vural ET, Acar S. Effects of contact lenses on the ocular surface in patients with keratoconus: piggyback versus ClearKone hybrid lenses. *Eye Contact Lens* 2012;38(1):43-8.

4. Sengor T, Kurna SA, Aki S, Ozkurt Y. High Dk piggyback contact lens system for contact lens-intolerant keratoconus patients. *Clin Ophthalmol* 2011;5:331-5. doi: 10.2147/OPHTH.S16727.
5. Tuncer Z, Soyulu T. İleri keratokonuslu olgularda kontakt lens uygulaması: Uzun süreli takip sonuçlarımız. *Turk J Ophthalmol* 2012;42(3):202-6.
6. Rathi VM, Mandathara PS, Dumpati S. Contact lens in keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(8):410-5.
7. Altun A, Kurna SA, Sengor T, Altun G, Olcaysu OO, Simsek MH. Success of hydrocone (TORIS-K) soft contact lens for keratoconus and traumatic keratopathy. *Pak J Med Sci* 2015;31(4):995-8.
8. Uzunel UD, Kusbeci T, Yuce B, Yüksel B. Effects of rigid contact lenses on optical coherence tomographic parameters in eyes with keratoconus. *Clin Exp Optom* 2015;98(8):319-22.
9. Wu Y, Tan Q, Zhang W et al. Rigid gas-permeable contact lens related life quality in keratoconic patients with different grades of severity. *Clin Exp Optom* 2015;98(2):150-4.
10. Carracedo G, González-Méijome JM, Lopes-Ferreira D, Carballo J, Batres L. Clinical performance of a new hybrid contact lens for keratoconus. *Eye Contact Lens* 2014;40(1):2-6.
11. Piñero DP, Pérez-Cambrodí RJ, Ruiz-Fortes P, Blanes-Mompó FJ. New-generation hybrid contact lens for the management of extreme irregularity in a thin cornea after unsuccessful excimer laser refractive surgery. *Eye Contact Lens* 2014;40(3):16-20.
12. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus: Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea* 1996;15(2):139-46.
13. Agarwal S. Rigid gas-permeable (RGP) contact lenses. In: *Text Book of Ophthalmology Volume 1, Chapter 32*. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd 2002:229.
14. Nejabat M, Khalili MR, Dehghani C. Cone location and correction of keratoconus with rigid gas-permeable contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35(1):17-21.
15. Fernandez-Velazquez FJ. Kerasoft IC compared to Rose-K in the management of corneal ectasias. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35(4):175-9.

Lafora hastalığı

Lafora disease

Yusuf Ehi¹ Hatice Köse Özlece² İnan Gezgin³ Yasemen Adalı⁴ Ürfettin Hüseyinoğlu⁵

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

²Edirne Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Edirne Türkiye

³Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

⁴Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

⁵Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Öz

Lafora hastalığı, miyoklonik nöbetler, serebellar ataksi, hızlı ilerleyici demans ve kötü prognoz ile karakterize, progresif miyoklonik epilepsi sendromlarının nadir görülen, otozomal resesif bir formudur. Semptomlar, tipik olarak öncesinde motor ve mental gelişim açısından normal olan çocuklarda, 12- 17 yaşlar arasında başlar. Hastalığın tanısı klinik özellikler, elektroensefalografi bulguları, kas ve deri biyopsileri ile konulmaktadır. Çalışmamızda, Lafora hastalığı tanısı konulan, 17 yaşında bayan hasta literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Lafora hastalığı, progresif miyoklonik epilepsi.

Abstract

Lafora disease is a rare, autosomal recessive form of progressive myoclonic epilepsy, characterized by myoclonic seizures, cerebellar ataxia, rapidly progressive dementia and poor prognosis. The symptoms typically start between the ages of 12 and 17 years in a previously normal mental and motor developing child. The diagnosis is made by clinical signs, electroencephalographic findings and muscle and skin biopsies. In our case a 17-year-old woman who was diagnosed as Lafora disease presented in light of the literature.

Keywords: Lafora disease, progressive myoclonic epilepsy.

Giriş

Lafora hastalığı (LH), nadir görülen, progresif miyoklonik epilepsi (PME) sendromları arasında yer alan, otozomal resesif geçişli, nörometabolik bir hastalıktır. Karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle, Lafora cisimcikleri adı verilen inklüzyon cisimciklerinin, merkezi sinir sistemi, kalp, karaciğer ve ter bezleri gibi organlarda birikmesi sonucu gelişir (1). Hastalık sıklıkla, geç çocukluk ve adolesan dönemlerde ortaya çıkmakta ve her iki cinsi de eşit olarak etkilemektedir (2). İlk semptomlar genellikle miyoklonik, tonik-klonik, atonik ya da absans nöbetlerdir. Nöbetler genellikle tedaviye dirençlidir. Nöbetlere bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve miyokloniler eklenebilir (3). Tanı, klinik bulgular, elektroensefalografi (EEG) bulguları, kas ve deri biyopsilerinde inklüzyon cisimciklerinin saptanması ve genetik analiz ile konulmaktadır. Hastalığa spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamakla beraber nöbet kontrolünün sağlanması ilk hedefdir (4).

Çalışmamızda, epilepsi tanısı ile takip edilen, klinik, EEG bulguları ve biyopsi bulgularıyla LH tanısı konulan ve progresif bir seyir gösteren olgu, yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınarak literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

On yedi yaşında kadın hasta, son 3 aydır ellerinde ve ayaklarında ani sızamalar, yüzde çekilme tarzında hareketler ve şuurda uykuya meyil şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde hastanın epilepsi tanısı aldığı ve bu nedenle 3 yıldır düzenli olarak valproik asit 1000 mg/gün kullandığı ve tedaviden kısmi fayda gördüğü, ancak son 3 aydır düzenli ilaç kullanmasına rağmen miyoklonik nöbetlerde artış ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma olduğu öğrenildi. Ailesinde benzer öykü bulunmayan hastanın, anne ve babası 2.dereceden akraba idi. Çekilen EEG'de jeneralize diken/diken-yavaş dalga aktiviteleri izlendi (Şekil-1a). Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) patoloji saptanmadı.

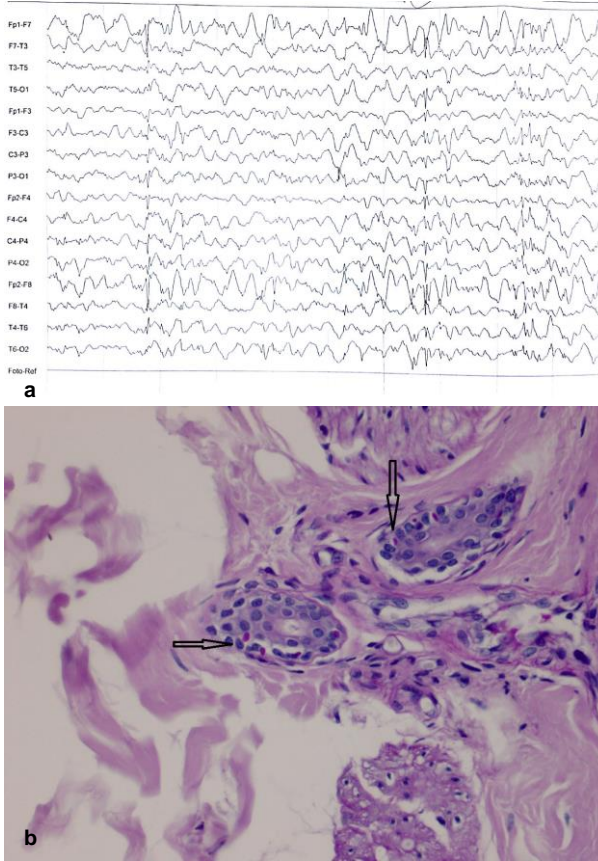
Hastalığın, hızlı progresyon göstermesi, miyoklonusların belirgin olması ve kognitif yıkımın ön planda olması nedeni ile tanı da PME sendromları düşünüldü. Ayırıcı

Yazışma Adresi: Hatice Köse Özlece

Edirne Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Edirne Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 09.12.2015 Kabul Tarihi: 06.01.2016

tanı için kas ve deri biyopsisi alındı. Patolojik inceleme sonucu deri kesitlerinde, ter bezi yumağında bazal membrana komşu Periyodik Asit Schiff (PAS) pozitif globüller saptandı (Şekil-1b) ve bu görünüm LH ile uyumlu olarak değerlendirildi.



Şekil-1. a. EEG de jeneralize diken, diken -yavaş dalga aktiviteleri görülmektedir b. Deri kesitlerinde, ter bezi yumağında bazal membrana komşu PAS pozitif globüller izlenmektedir.

Valproik asit 3000 mg/gün dozuna çıkılmasına rağmen miyoklonilerin sıklık ve şiddetinde azalma izlenmedi. Tedaviye levetirasetam 10 mg/kg/gün eklendi. Haftalık 10-20 mg/kg artışla 2 haftada 3000mg/gün dozuna çıkıldı. İkili antiepileptik tedaviye rağmen nöbetlerinde değişiklik gözlenmeyen, EEG de sık epileptiform aktivite izlenen hastanın tedavisine zonisamid eklendi. 1-2 mg/kg/gün dozda başlandı, haftalık 1-2 mg/kg/gün artışla 12mg/kg/gün maksimum doza çıkıldı. Yaklaşık 45 günlük takip sonunda nöbetleri kontrol altına alınamayan ve bilişsel fonksiyonları ileri derecede bozulan hasta yoğun bakım servisine alındı. Bu sırada hastanın EEG'sinde temel zemin aktivitesinde yavaşlama ve sık epileptiform aktivite izlenmekteydi. Tedaviye klonozepam eklenerek, dozlar tedricen 12 mg/gün'e çıkıldı. Yoğun bakımda takibinin 5.gününde miyoklonik status devam ettiği için sodyum tiyopental ile nöbet kontrolü sağlandı. Sonrasında, hasta yoğun bakımda yaklaşık 2 ay takip edildi. Klinik olarak düzelmeye göstermeyen hasta, başvurusundan yaklaşık 4 ay sonra kaybedildi.

Tartışma

LH, mitokondriyal ensefalopatiler, nöronal seroid lipofuksinoz ve sialidoz ile birlikte, PME sendromları arasında en sık görülen hastalıklardandır (4). İlk olarak Lafora ve Glueck tarafından 1911 yılında tanımlanmıştır. En sık Kanada ve Akdeniz ülkelerinde görülmekte olup, otozomal resesif kalıtıma sahip olduğundan Türkiye'de akraba evlilikleri nedeniyle göreceli olarak sıktır (5).

Yaşamın ilk 10 yılında hastalar, motor ve mental gelişim bakımından normaldir. Birçok hasta, erken çocukluk çağında izole febril ya da febril olmayan nöbetler geçirebilir. Hastaların çoğunluğunda nöbetler 12-17 yaşlar arasında başlar. Bizim olgumuzda da hasta 14 yaşından itibaren epileptik nöbetler geçirmiş, bu nedenle medikal tedavi başlanmış ve fayda görmüş, ancak 17 yaşında progresif miyoklonik ataklar başlamıştır.

Miyoklonuslar ve oksipital nöbetler, LH'nın en belirgin semptomlarıdır. Miyokloniler, simetrik ya da multifokal özellikte olabilir. LH'de görsel semptomlu parsiyel nöbetlerin tanı için önemli olduğu ve bunların ayırıcı tanıda primer jeneralize epilepsilerden ve diğer PME'lerden farklı olarak görüldüğü bilinmektedir (6). Vakamızda, multifokal miyoklonuslar gözlenmiş, ancak görsel semptomlu parsiyel nöbetlere rastlanmamıştır.

Hastalığın tanısında ve diğer epilepsilerden ayırıcı tanısının yapılmasında EEG sık olarak kullanılan bir yöntemdir. Hastalarda semptomlar öncesinde EEG sıklıkla normaldir. Anomaliler ise sıklıkla posterior serebral bölgede belirgindir ve focal, multifokal ya da jeneralize tipte olabilir. Zemin ritmi de başlangıçta normal olup, hastalığın progresyonu ile birlikte giderek yavaşlama gösterebilir (4). Olgumuzda, EEG'de jeneralize diken-diken yavaş dalga aktiviteleri izlendi ve takip EEG'lerinde zemin aktivitesinde yavaşlama gözlemlendi.

Hastalığın başlangıcında çoğunlukla kraniyal MRG normal iken, hastalığın ilerlediği durumlarda atrofi tespit edilebilir. Yapılan otopsi incelemelerinde demiyelinizasyon ve inflamasyonun olmadığı nöron kaybı tespit edilmiştir. Özellikle serebral ve serebellar korteks, bazal ganglionlar, serebellar çekirdekler, talamus, hipokampus, retina ve spinal kordun ön ve arka boynuzlarda nöronal kayıplar belirgindir (7). Ancak olgumuzdaki gibi ilerlemiş vakalarda bile kraniyal MRG bulgularının normal olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Deri, kas biyopsileri ve genetik analiz ile hastalığın kesin tanısı konmaktadır. Biyopsilerde Lafora cisimcikleri adı verilen, PAS pozitif inklüzyon cisimciklerinin görülmesi ve genetik analizde 6. Kromozomun 24. lokusunda EPM2A geninde ve 22. lokusunda EPM2B geninde delesyonların tespit edilmesi LH'na spesifiktir (5). Olgumuzda yapılan deri biyopsi sonucunda da ter bezlerinde Lafora cisimcikleri saptanmıştır. Ancak

genetik araştırmanın bu vaka için yapılmamış olması çalışmamızın en büyük kısıtlamasıdır.

Fatal olan ve progresif seyir gösteren bu hastalık için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavi palyatif ve nöbet kontrolü sağlanarak semptomatik iyileşme amaçlanmaktadır. Valproik asit, levetirasetam, topiramet ve benzodiyazepinler nöbet sıklığını azaltmak için önerilmektedir. Ancak bu ilaçların kognitif disfonksiyon üzerine etkileri yoktur (8). Olgumuzda da valproik asit, levetirasetam, klonezepam ve zonisamid kombinasyonları kullanılmış, ancak nöbet kontrolü sağlanamamış ve genel anestezi altında nöbet kontrolu sağlanmıştır.

Dirani ve ark. (8), rapor ettiği bir olguda ise, LH'nda perampanel monoterapisi ile kognitif ve serebellar fonksiyonlarda önemli ölçüde iyileşme sağlanmış ve nöbet sıklıkları azaltılmıştır. Yapılacak klinik araştırmalar

ile hastalığın tedavisinde aşama kaydedilebilir. Pederson ve ark. (9), fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, LH olan farelerde genetik olarak beyin glikojen sentezini elimine etmişler, uzun dönem takipte Lafora cisimciği oluşumunu önleyerek, nörodejenerasyonu azaltmışlardır.

Sonuç olarak, uygun medikal tedaviye rağmen klinik iyileşme gözlenmeyen adölesan çağdaki hastalarda PME akla gelmeli, EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama ve kognitif bozulma saptanan vakalarda LH ayırıcı tanısı için deri biyopsileri yapılmalıdır. Genetik analiz, kesin tanı ve gelecekte hastalığın tedavisi için gerekli verilerin oluşturulmasında önemli olduğu hatırlanmalı ve tedavi arayışları için genetik çalışmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Ismihanoglu B, Yalcin D, Tanik C, Forta H. Lafora body disease: Report of two cases. *Epilepsi* 2006;12(2):78-84.
2. Busard BL, Renier WO, Gabrels FJ, Jaspar HH, van Haelst UJ, Slooff JL. Lafora's disease. Comparison of inclusion bodies in skin and in brain. *Arch Neurol* 1986;43(3):296-9.
3. Striano P, Zara F, Turnbull J, et al. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type: A case report. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(2):106-11.
4. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. 2nd ed., Springer, 2007.
5. Baykan B, zemir ZA. Progresif myoklonik epilepsiler: In: Bora I, Yeni N, Grses C, (eds). *Epilepsi*; İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi 2008:271-90.
6. Acharya JN, Satishchandra P, Asha T, Shankar SK. Lafora's disease in south India: A clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Epilepsia* 1993;34(3):476-87.
7. Gomceli YB, Erdal A, Kutlu G, Inan LE. Two siblings diagnosed as Lafora disease . *Turk Norol Derg* 2010;16(1):40-6.
8. Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, Beydoun A. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy Behav Case Reports* 2014;2:164-6.
9. Pederson BA, Turnbull J, Epp JR, et al. Inhibiting glycogen synthesis prevents Lafora disease in a mouse model. *Ann Neurol* 2013;74(2):297-30.

A case of angiomyolipoma associated with severe hypertension

Şiddetli hipertansiyon ile birlikte olan anjiomiyolipom olgusu

Seçil Conkar Betül Sözeri Sevgi Mir

Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, İzmir, Turkey

Abstract

Hypertension incidence in adolescent age has been increasing recently. One of the causes of this increase is the increase in obesity incidence. The main cause of hypertension in adolescent age group is primary essential hypertension. However other rare causes of hypertension should be discriminated prior to diagnosing primary essential hypertension. Renal masses are benign or malignant formations that are not commonly seen in childhood. Renal masses are a rare cause of hypertension in childhood. Angiomyolipoma (AML) is one of the rare renal mesenchymal tumors in childhood. AML usually coexists with tuberous sclerosis (TS) and TS cases are clinically in the foreground. Here we present a case of AML case emerging as malignant HT without TS. In adolescence, it should be kept in mind that renal AML may cause malignant hypertension.

Keywords: Angiomyolipoma, renovascular hypertension in adolescence, renal neoplasms.

Öz

Son zamanlarda adölesan yaşta hipertansiyon görülme sıklığı artmaktadır. Bu artış obezite sıklığında artış ile paralellik göstermektedir. Adölesan yaş grubunda hipertansiyonun ana nedeni esansiyel hipertansiyondur. Ancak hipertansiyonun diğer nadir nedenlerinin esansiyel hipertansiyon teşhisi öncesinde ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Böbrek kitleleri çocuklarda sık görülmeyen iyi veya kötü huylu oluşumlardır. Böbrek kitleleri çocukluk çağında hipertansiyonun nadir nedenidir. Anjiomiyolipom (AML), çocukluk çağında nadir böbrek mezankimal tümörlerinden biridir. AML genellikle tubero skleroz (TS) ile bir arada olup TS klinik olarak ön plandadır. Burada TS'nin eşlik etmediği malign HT olarak ortaya çıkan bir AML olgusunu sunduk. Adölesan dönemde malign hipertansiyon nedeni olarak böbrek anjiomiyolipomu olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Anjiomiyolipom, adölesan dönemdeki renovasküler hipertansiyon, böbrek tümörleri.

Introduction

Primary hypertension prevalence is increasing owing to recent global epidemic childhood obesity (1). Renal masses are rare cause of hypertension in childhood. Tumors may cause compression of the renal vasculature, with renin increase, in which radiotherapy and postoperative fibrosis may result in renin-angiotensin system (RAS) or urethral stricture resulting hypertension (2). Angiomyolipomas (AML) is rare benign mesenchymal tumors composed of various amounts of fat tissue, smooth muscle fibres and thick wall blood vessels. The most common site for location is the kidneys (3,4). AML can rarely cause hypertension.

Tuberousclerosis complex (TSC) is an inherited multisystem neurocutaneous disease with multiple benign hamartomas of the brain, eyes, heart, lung, liver, kidney, and skin. TSC commonly associated with renal angiomyolipomas. Many patients with TSC have epilepsy, cognitive deficits (5). Our case diagnosed having only AML without TSC. The physical evaluation did not reveal any clinical features of TSC.

Case Report

A 17-year-old male patient was admitted to Pediatric Emergency Department with blurred vision. Anthropomorphic measurements were as following: Weight 45 kg (25-50 p), height 160 cm (25-50 p) and body mass index (BMI) was 17.5 kg/m² (25-50 p). Blood pressure was measured at resting sitting position was 200/120 mmHg (stage 2). Retinal examination revealed bilateral papilla edema. Other systemic examinations were remarkably normal. There was no history of incipient drug use that could lead to hypertension.

Corresponding Author: Seçil Conkar

Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, İzmir, Turkey

Received: 12.11.2015

Accepted: 06.01.2016

Tests were performed towards hypertension causes and target organ injury. Renal function tests, blood gas analysis, electrolytes; urinary findings were detected to be normal. A significant obliteration was not detected in renal artery on renal doppler ultrasonography. His fundus examination findings were consistent with grade 2 hypertensive retinopathy. Echocardiographic increase was detected in left ventricle wall thickness as 40.9 g/m². Microalbuminuria level was found as 600 µg/min. Hypertensive end organ damage were at ocular and renal and cardiac system. Plasma renin (1.1 ng/mL/h) and aldosterone (120 pg/mL) levels were in normal levels. Endocrine causes of hypertension were excluded. Diurnal ACTH, cortisol, thyroid function tests, VMA were in normal range. Thorax computed tomography was performed in order to obtain a more detailed imaging of thoracic aorta, as gradient increase was detected at juxtaductal region on echocardiography. There was 4 mm of nonspecific nodule in anterior mediastinum and was interpreted as thymic hyperplasia. After consultation by an oncologist, thoracoscopic biopsy was performed. Cranial MRG and abdominopelvic dynamic tomography was performed for the causes of secondary hypertension. Kidneys and renal arteries were detected to be normal. On dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan, bilateral activity uptake of kidneys was lower than normal and non-homogenous. Right kidney cortex was significantly thinned and had contour defects with hypoactive areas. Cortical functions were found as 64% in the left kidney and 36% in the right kidney. Vesicoureteral reflux was not detected at voiding cystourethrography.

Hypertension treatment was started with angiotensin converting enzyme blocker (ramipril, 6 mg/m²/day) and angiotensin receptor blocker (losartan, 0.7 mg/kg/day). Ocular, cardiac and renal examinations were performed for target organ injury at every 6 months during clinical follow up. While micro albuminuria was regressed to 60 µg/min, left ventricle mass index was not decreased. Hypertensive retinopathy was not progressed.

For three years his blood pressure was normal. Afterwards he admitted with stage 2 hypertension (170/100 mmHg), he was hospitalized. In abdominal computed tomography a solid nodular formation measuring 1.6x0.8 cm was detected in the left kidney. It was considered to be a benign soft tissue tumor. At MRG, a 23 mm angiomyolipoma in diameter was

revealed at left kidney (Figure-1). Angiomyolipoma was small in size and blood pressures are under control with combination therapy of ACEI and ARB. We decided to follow up the patient with diagnosis of angiomyolipoma-related hypertension after discussing with oncologists.

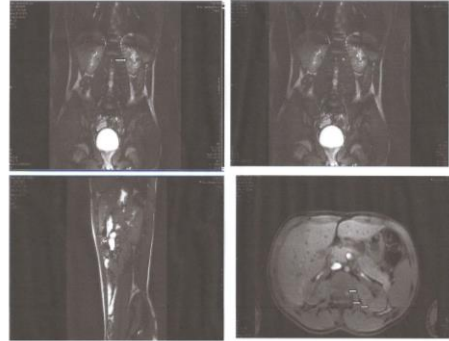


Figure-1. A magnetic resonance scan shows a 23-mm mass lesion (angiomyolipoma) at left kidney.

Written informed consent was obtained from the patient's legal custodian for publication the individual medical reports.

Discussion

Secondary hypertension is more common in early childhood (6). The prevalence of angiomyolipomas increases with age. While isolated renal AML are found in about half of cases, other half is together with TBC (3). Our case was diagnosed as isolated angiomyolipoma not accompanied by TBC.

Angiomyolipomas are rarely the cause of hypertension but may occasionally result in compression of renal tissue or damage from hemorrhage. Renal AMLs are usually benign tumors. Tchaprassian et al. (7) described three isolated AML cases without TSC aged 11, 13, 15 years. Malignant hypertension was reported only in a 15-month-old child in the literature (8).

AML enlarges in time and lead to end stage renal disease. Dialysis treatment is required especially in patients with bilateral renal involvement accompanied by TBC (9). Although most AMLs 4 cm and above in diameter are asymptomatic (82-94%) , there is a risk for spontaneous hemorrhage in 50-60% (10). In our case AML was under 4 cm in diameter. Angiomyolipoma-related hypertension was under control with medications. Hemorrhage and malignancy were not developed. AML should also be kept in mind in secondary hypertension cases.

References

1. Lever AF, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? *J Hypertens* 1992;10(2):101-20.
2. Geller E, Smergel EM, Lowry PA Renal neoplasms of childhood. *Radiol Clin North Am* 1997;35(6):1391-413.
3. Tamboli P, Ro JY, Amin MB, Ligato S, Ayala AG Benign tumors and tumor-like lesions of the adult kidney. Part II: benign mesenchymal and mixed neoplasms, and tumor-like lesions. *Adv Anat Pathol* 2000;7(1):47-66.
4. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345-56.
5. O'Hagan AR, Ellsworth R, Secic M, Rothner AD, Brouhard BH Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *Clin Pediatr* 1996;35(10):483-9.

6. Rimon U, Duvdevani M, Garniek A, et al. Ethanol and polyvinyl alcohol mixture for transcatheter embolization of renal angiomyolipoma. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(3):762-8.
7. Tchaprassian Z, Mognato G, Paradias G, D'Amore ES, Tregnaghi A, Cecchetto G Renal angiomyolipoma in children: Diagnostic difficulty in 3 patients. *J Urol* 1998;159(5):1654-6.
8. Springer AM, Saxena AK, Willital GH. Angiomyolipoma with hypertension mimicking a malignant renal tumor. *Pediatr Surg Int* 2002;18(5-6):526-8.
9. John J, Bissler J, Kingswood C. Renal angiomyolipomata. *Kidney International* 2004;66(3):924-34.
10. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma current status. *Clinical Radiology* 2010;65(2):99-108.

Charcot-Marie-Tooth disease and bilateral abducens nerve palsy

Charcot-Marie-Tooth hastalığı ve bilateral abducens sinir felci

Ebru Demet Aygıt Osman Bulut Ocak Aslı İnal

Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, Strabismus Clinic, İstanbul, Turkey

Abstract

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is the most common hereditary degenerative disorder of the peripheral nervous system. It is generally inherited in an autosomal dominant pattern. Clinical diagnosis is based on family history and characteristic findings on physical examination. Cranial nerve involvement is rare. In this paper, it is aimed to report bilateral abducens nerve palsy involvement in CMT disease.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth disease, hereditary neuropathy.

Öz

Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı, periferik nervöz sistemin en sık görülen dejeneratif bir hastalığıdır. Genellikle otozomal dominant olarak kalıtılır. Tanı, aile öyküsü ve fizik muayenedeki karakteristik bulgulara dayanır. Kranial sinir tutulumu nadir görülür. Bu yazıda, bilateral altıncı sinir tutulumu olan CMT hastalığının sunulması amaçlandı.

Anahtar Sözcükler: Charcot-Marie-Tooth hastalığı, herediter nöropati.

Introduction

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), known as hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) or peroneal muscular atrophy, comprises a group of disorders that affect peripheral nerves. The peripheral nerves lie outside the brain and spinal cord and supply the muscles and sensory organs in the limbs. Disorders that affect the peripheral nerves are called peripheral neuropathies, first described in 1886 (1). The main signs and symptoms of Charcot-Marie-Tooth disease are muscle weakness and decreased muscle size. You may also notice decreased sensation in affected areas. Foot deformities such as hammer toes and high arches are common in Charcot-Marie-Tooth disease. Cranial nerve involvement has been included infrequently in descriptions of CMT disease. In this study we describe CMT disease with clinical sixth cranial nerve involvement.

Case Report

Twenty five year-old man was referred because of a five months history of diplopia. Diplopia present in the primer position and to the left gaze. Patient had a year ago the same complaint.

The patient's had a CMT disease of diagnosed with neurological.

The ocular examination revealed a best corrected visual acuity was 10/10 in both eyes. Intraocular pressure, biomicroscopy, fundoscopy were normal. The ocular motility examination evaluated in nine diagnostic gaze position; abduction, adduction, elevation, depression normal in the right eye and abduction (-3) restricted were in the left eye. 30 PD (prism diopter) esotropia was found in prism cover test near and distance. He had abnormal head posture of turn to face on left. Bilateral abducens palsy (worse in his left eye) found in Hess screen test (Figure-1A).

In this case report for the bilateral abducens nerve palsy, patient was received botulinum type A toxin (2.5 U) injection for his paralytic esotropia. The injection was performed under local anesthesia in the patient. Botulinum type A toxin was injection by grasping the medial rectus muscle both eyes belly through the conjunctiva and then injecting the muscle. After the first injection the symptoms of the patient was decreased but full recovery was not achieved. Then second and third injections were performed. After the last injection the symptoms was better and there was a diplopia in only left gaze on minimal (not in up-left and down-left gaze). After we showed the positive results from botox injections (Figure-1B). Surgery was recommended to the patient (resection of left lateral rectus) for permanent

Corresponding Author: Ebru Demet Aygıt
Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, Strabismus
Clinic, İstanbul, Turkey
Received: 06.01.2016 Accepted: 09.02.2016

result but the patient has not accepted surgical treatment yet.

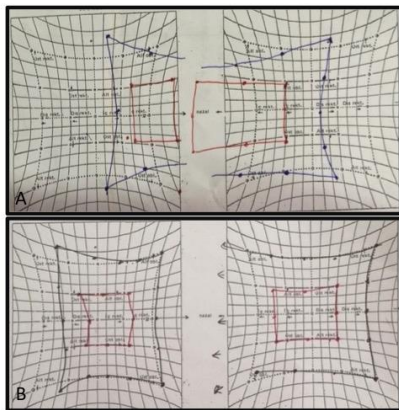


Figure-1. A. Before botulinum toxin A injection.
B. After botulinum toxin A injection.

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

Discussion

CMT diseases are the most common degenerative disorders of the peripheral nervous system. In these disease in generally inherited autosomal dominant pattern but also is inherited in recessive or an X-linked pattern. The disease onset usually occurs in the first two decades of life and subsequently shows a slow progression over decades. Interestingly, central nervous system (CNS) involvement has been also observed in X-linked form of the disease (2).

Symptoms and signs indicative of CMT include: pes cavus (or pes planus, often later progressing to cavus deformity); hammer toes; difficulty in running; twisting of the ankle and tripping; difficulty in walking; foot drop; steppage gait; wasting, weakness, and sensory loss of distal segments of lower and then upper limbs; difficulties in hand manipulation; and reduced or absent deep-tendon reflexes (1,3). Other common symptoms and signs are hand tremors, muscle cramps (particularly of the foot and leg), cold feet, foot callosities, and acrocyanosis. Positive sensory symptoms such as paraesthesias are rare, but pain is common, particularly in the feet, lower limbs, and lumbar spine. Onset can sometimes occur so early that it causes hypotonia (floppy baby syndrome), delayed motor development, and toe walking, whereas in other cases, the onset can occur late in life.

On the basis of nerve-conduction studies and nerve pathology, CMT is subdivided into two main groups: 1) a demyelinating form (CMT1 if autosomal dominant, if autosomal recessive), characterized by slowed nerve-conduction velocities (>38 m/s) and prominent myelin abnormalities at nerve biopsy; and 2) an axonal form (CMT2), with preserved or only mildly slowed nerve-

conduction velocities (>38 m/s) and pathological evidence of chronic axonal degeneration and regeneration (3,4). CMT3 (HMSN III) is the term sometimes used to indicate Déjèrine-Sottas neuropathy, which was once used to describe severe early-onset hereditary neuropathy with motor delay, very low nerve-conduction velocities, increased concentrations of proteins in the cerebrospinal fluid, nerve hypertrophy, and severe dysmyelination at nerve biopsy; today, Déjèrine-Sottas neuropathy is considered the most severe form of demyelinating CMT (1,3). In the literature, concerning the involvement of cranial nerves in this disorder are rare, although clinical experience has demonstrated an association between CMT and trigeminal neuralgia of uncertain etiology and most often associated with normal nerve size (5). Aho et al. (4) found extensive cranial nerve involvement on neuroimaging in a 64-year-old patient with, including cranial nerves III, V and VII. and Glocker et al. (6) reported a patient with facial nerve involvement. Our case report suggest bilateral abducens nerve palsy involvement in CMT disease.

Koros and coauthors (2) represented the patient a history of CMT1A who developed CNS involvement mimicking multiple sclerosis. The patient was initially referred to their because of a 3-day history of diplopia, present in horizontal gaze positions. Examination in this patient of the cranial nerves showed a right intranuclear ophthalmoplegia with dissociative nystagmus along with right abducens nerve paresis. Our patient was admitted with diplopia history of five months and there were other signs of CMT disease. At present, there is no drug therapy for Charcot-Marie-Tooth disease, and rehabilitation therapy and surgical procedures for skeletal deformities are the only available treatments, although best practice has not been defined. Our approach in our case recurrent botox injection was performed for abducens nerve palsy.

A case report by Shizuka et al. (7) demonstrated thickening of the cisternal trigeminal nerves bilaterally on MR images in a patient with CMT. Interestingly, this patient had no clinical symptoms referable to these nerves. Our patient had bilateral abducens palsy and we were reported Hess Screen test. We found no other reports concerning sixth cranial nerves in this disorder in the literature. Duarte et al (8) in 1999 demonstrated significant enlargement of the orbital segments of the oculomotor nerves in a case report, as well as enlargement of all three divisions of the trigeminal nerves bilaterally on MR images in a patient with CIDP. Aho et al. (4) presented a case, weakness had progressed over time and was associated with significant muscle wasting of both lower extremities and hands. The patient also had bilateral deafness and severe right facial pain diagnosed as trigeminal neuralgia. The trigeminal neuralgia had been treated in the past with radio-frequency ablation and alcohol injection, but the patient had recurrent and severe

symptoms (4). And more rarely, familial trigeminal neuralgia has been described in the setting of hereditary peripheral neuropathy, especially Charcot-Marie-Tooth disease. Coffey et al., describe patients from two different families with Charcot-Marie-Tooth disease and medically intractable trigeminal neuralgia suggests.

In summary, CMT is a predominantly distal sensory and motor neuropathy and the clinical presentation of cranial

nerve involvement and asymmetry in a small number of CMT patients. This finding is particularly important for ophthalmologist.

Conflict of Interests

There is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

References

1. Høyer H, Braathen GJ, Eek AK, Nordang GBN, Skjelbred CF, Russell MB. Copy number variations in a population-based study of Charcot-Marie-Tooth disease. *Biomed Res Int* 2015; 960404. doi: 10.1155/2015/960404
2. Koros C, Evangelopoulos M, Kilidireas C, Andreadou E. Case report central nervous system demyelination in a Charcot-Marie-Tooth type 1A patient. *Case Rep Neurol Med* 2013;243652. doi: 10.1155/2013/243652
3. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009;8(7):654-67.
4. Aho TR, Wallace RC, Pitt AM, Sivakumar K. Charcot-Marie-Tooth disease: Extensive cranial nerve involvement on CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(3):494-7.
5. Testa D, Milanese C, Mantia L, Mastrangelo M, Crenna P, Negri S. Familial trigeminal neuralgia in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol* 1981;225(4):283-7.
6. Glocker FX, Rösler KM, Linden D, Heinen F, Hess CW, Lücking C. Facial nerve dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy type I and III. *Muscle and Nerve* 1999;22(9):1201-8.
7. Shizuka M, Ikeda Y, Watanabe M, et al. A novel mutation of the myelin P(o) gene segregating Charcot-Marie-Tooth disease type 1B manifesting as trigeminal nerve thickening. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(2):250-1.
8. Duarte J, Martinez AC, Rodriguez F, Mendoza A, Sempere AP, Claveria LE. Hypertrophy of multiple cranial nerves and spinal roots in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(5):685-7.

Antifosfolipid antikor ilişkili adrenal hemorajiye bağlı gelişen akut adrenal yetmezlik

Antiphospholipid antibody associated adrenal hemorrhage causing acute adrenal insufficiency

Banu Şarer Yürekli¹ Hatice Özışık¹ Nilüfer Özdemir Kutbay¹ Gökçen Ünal Kocabaş²
Mehmet Erdoğan¹ Şevki Çetinkalp¹ Gökhan Özgen¹ Kenan Aksu³ Füsün Saygılı¹¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye²Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye**Öz**

Antifosfolipid antikor (AFA) varlığında arteriyel ya da venöz tromboz görülebilir. Antifosfolipid sendromunda görülen tromboza yönelik değişik patogenetik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Burada 62 yaşında AFA'nın eşlik ettiği adrenal hemorajiye bağlı adrenal yetmezlik vakası sunulmaktadır. AFA sendromlarında daha sık görülen pulmoner emboli ve derin ven trombozunun yanı sıra adrenal venlerde de trombotik sürecin olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Antifosfolipid antikor, adrenal yetmezlik, adrenal hemoraji.

Abstract

Arterial or venous thrombosis can be seen in the presence of antiphospholipid antibody. Various pathogenetic mechanisms are put forward in case of antiphospholipid syndrome. Herein a case of 62-year-old male patient who developed adrenal hemorrhage leading to adrenal insufficiency was presented. It should be kept in mind that thrombotic process of antiphospholipid syndrome could be seen in adrenal veins in addition to pulmonary and deep vein thrombosis.

Keywords: Antiphospholipid antibody, adrenal insufficiency, adrenal hemorrhage.

Giriş

Antifosfolipid antikorlar (AFA), protein-fosfolipid komplekslere karşı gelişen heterojen otoantikorlardandır. AFA varlığında görülen arteriyel ya da venöz tromboza yönelik değişik patogenetik mekanizmalar ileri sürülmüştür. AFA, protein C ve protein S inhibitör sistemini bozabilmektedir. Endotel hücreleri tarafından prostosiklin sentezini azaltmaktadırlar. Doku faktör aktivitesini arttırabilmektedirler (1). Primer adrenal yetmezlik 100.000'de 0.8 oranında görülmektedir. Otoimmün adrenalit tüm hipoadrenalizm vakalarının %70'ini oluşturmaktadır. AFA ve akut adrenal yetmezlik arasındaki ilişki literatürde belirtilmiştir (1). Sürrenaldeki AFA'ya bağlı tromboz sürrenalde hemorajiye yol açabilir. Bu yazıda, AFA ilişkili adrenal hemorajisi olan akut adrenal yetmezlik vakasını ve yetmezliği yaratan patogenetik mekanizmaları irdelemek istedik.

Olgu Sunumu

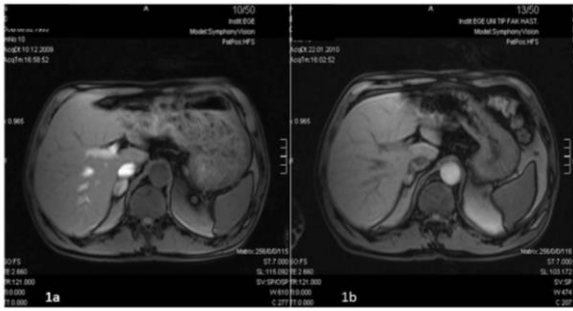
Halsizlik, bilinç bulanıklığı ve tansiyon düşüklüğü ile 2009'da Nefroloji Bölümü'ne başvuran 62 yaşında erkek hastaya çekilen kraniyal MR'da subakut infarkt tespit edildi. 2004'ten bu yana kronik böbrek hastalığı ile takip edilmekteydi. Geçmiş medikal öyküsünde hipertansiyon ve tekrarlayan venöz tromboemboli vardı. Ancak hastanın trombofili paneli bakılmadığı için trombofili ekarte edilemedi. Kreatinin değerlerindeki progresif artış nedeniyle yapılan renal biyopside tubulo interstisyel nefrit tespit edildi. Tansiyon düşüklüğü, Na:121meq/L (136-145 meq/L) ve K:6.2 meq/L (3.5-5 meq/L) olan hastada akut adrenal yetmezlikten şüphelenilerek bakılan kortizol değeri 4 µg/dL (5-25 µg/dL), ACTH değeri 341 pg/mL (10-46 pg/mL) olarak saptandı. Akut adrenal yetmezlik tanısı nedeniyle çekilen abdomen MR'da her iki sürrenal bezde sinyal karakteristikleri ve belirgin kontrast tutmaması nedeniyle hematoma düşünülürdü (Şekil-1a). Tekrarlayan venöz tromboemboli, kreatinin progresyonu göz önüne alınarak yapılan laboratuvar tetkiklerinde aPTT 36.4 sn (23.2-34.7), C3 88 mg/dL (90-180 mg/dL), ANA:1/160 homojen pozitif granüler, anti-dsDNA:28 IU/mL (<20 IU/mL),

Yazışma Adresi: Banu Şarer Yürekli

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

Makalenin Geliş Tarihi: 09.12.2015 Kabul Tarihi: 16.02.2016

antikardiyolipin IgG (ELISA):282 GPL U/mL (<10 GPL U/mL), antikardiyolipin IgM (ELISA):12 MPL U/mL (<7 MPL U/mL) tespit edildi. İlk ölçümden 12 hafta sonra bakılan antikardiyolipin antikorları da yüksek saptandı. Tam idrar tetkiki normal geldi. Hasta ANA pozitifliği, anti-dsDNA pozitifliği, kompleman düzeyi düşüklüğü olması ve klinik bulgu olarak skar bırakmayan alopesisi olması nedeniyle sistemik lupus eritematozis (SLE) tanısı aldı. Tekrarlayan tromboemboli öyküsü ve AFA pozitifliği olan hastada SLE'e sekonder AFA sendromu düşünüldü. SLE için hidrokortizon 200 mg 1x1 başlandı. Adrenal hemorajiye bağlı adrenal yetmezlik düşünülen hastaya stres dozunda steroid tedavisi (80 mg/gün metilprednizolon) başlandı. Derin ven trombozu nedeni ile warfarin kullanmakta olan hastanın INR değeri hastaneye başvurusunda 1.6 olması nedeniyle adrenal hemorajinin ilaca bağlı olmadığı düşünüldü. Tekrarlayan trombozu olması nedeniyle warfarine devam edilen hastada INR hedefi 2-3'tü. Hastamızdaki adrenal hemoraji AFA ilişkili infarktın yarattığı hemorajiye bağlandı. Hastanın takipte 1.5 ay sonra çekilen MR'larında hemorajik görünümde gerileme oldu (Şekil-1b). Hastanın yapılan son kontrollerinde çekilen sürrenal MR görüntüleri tamamen normale dönmesine rağmen sürrenal yetmezliği kliniği devam etmekte ve hasta halen 30 mg/gün hidrokortizon ile izlenmeye devam etmektedir.



Şekil-1.a. MR'da adrenal hemoraji görünümü. **b.** Adrenal hemorajide gerileme

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

AFA sendromu trombotik bir süreç olmasına rağmen, antifosfolipid sendromunun adrenal hemorajiye nasıl yol açtığı henüz anlaşılamamıştır. İki olası mekanizmadan bahsedilmektedir. Birincisi, adrenal bezin kendine özgü vaskularizasyonunun olmasıdır. Adrenal bez zengin arteriyel kanlanmaya sahiptir ancak sınırlı venöz drenaja sahiptir. Kan akımı, küçük arterleri oluşturmak için dallanan 3 ana arterden sağlanır. Bu küçük arterler bezin yüzeyine penetre olur ve zona glomerulosa ve zona reticularise kadar uzanır. Adrenal korteksin en içteki bölgesi olan zona reticulariste, kapiller pleksus medüller sinusoide ve oradan büyük santral vene dökülür.

Arterden kapiller pleksusa geçiş ani bir şekilde olmakta, bu durum kanın göllenmesine ve stazına neden olmaktadır (1-3). Sürrenal bez kısıtlı venöz drenajı, venöz tromboz olması halinde bez içi hidrostatik basıncı artırarak kanamaya neden olabilir. İkinci bir faktör olarak, santral venin kas sistemi eksantrik ve longitudinal dallardan oluşur. Dallandığı zaman türbülans olmakta ve lokal staz gelişmektedir (2). Bu iki faktör primer venöz trombotik olaya yol açmakta, lokal arteriyel kan basıncını artırmaktadır. Bu durum tromboz sonrası kanamaya yol açmaktadır (3).

Literatürde adrenal infarkt ve hemoraji ile ilgili olarak bir tartışma söz konusudur. Hemorajiye infarkt mı neden oluyor yoksa infarkt hemorajiden mi kaynaklanıyor net anlaşılamamıştır. 1976'da yapılan bir çalışmada, venöz trombozun bezde oluşmuş önceki hemorajiden olması muhtemel olduğu belirtilmiş ve bu durumun mikrovasküler seviyede ya da ana adrenal vende olabileceğinden bahsedilmiştir (4).

AFA pozitifliği olması durumunda her iki adrenal bezin etkilenmesi ile ilgili olarak bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Hücrelerdeki endosom ve lizozomların hücrelerde kolesterol transportuna ve protein sınıflandırmasına katkı sağlayan önemli organeller olduğu gösterilmiştir. Bu organellerin membranlarının, kolesterol depolanmasında ve transportunda önemli role sahip lizobifosfatidik asid (LBPA) içeriğinin yüksek olduğu gösterilmiştir (5). AFA için LBPA'nın hedef olduğu gösterilmiştir. LBPA'ya karşı gelişen antikorlar hücrelerde kolesterol birikimine neden olur. Endotel hücrelerinde aynı mekanizma katepsin D gibi lizozomal proteinazların sekresyonuna neden olan C1-M6PR (Cation-Dependent Mannose 6-Phosphate Receptor) gibi düzenleyici proteinlerin yeniden dağılımına yol açar (6). Proteinazlar lokal olarak endotel hücrelerini aktive edebilir ve prokoagulan bir duruma yol açabilir (7). Anatomik olarak zona fascicularis adrenal korteksin %75'ini oluşturur ve hücreleri kolesterolden zengindir. Yüksek miktarda endosom ve LBPA içerirler. Böylece AFA özellikle bu lokalizasyonu tutar. AFA lokal olarak yükselir ve yukarıda bahsedilen mekanizmalarla hemostatik mekanizmaları etkiler ve lokal mikrotromboz ve postinfarkt hemorajiye yol açar.

AFA sendromu, SLE hastalarının %30'unda görülebilir (8). Hastamızda da tekrarlayan venöz trombotik komplikasyonlarla birlikte SLE'e sekonder AFA sendromu düşünüldü. AFA sendromunda protrombotik olayları açıklamak için birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bu durumun AFA'nın protrombin, anneksin V, plazmin ve endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerinin aktivasyonu ile etkileşimi nedeniyle olması olasıdır (9). Kanama, AFA sendromunun nadir bir komplikasyonudur. Büyük prospektif çalışmalarda, bilateral adrenal hemoraji-adrenal infarktın, AFA sendromu olan hastaların %1'inden azında görüldüğü

gösterilmiştir (10). Primer adrenal yetmezlik, antifosfolipid sendromunda nadir görülür, katastrofik APS hastalarının %13'ünde bildirilmiştir, ölümcül seyredebilir. Vakamızda, erken tanı konularak steroid replasmanına başlandığı için bu durum mortal seyretmemiştir. Adrenal hemoraji görünümünü tamamen regrese olduğu halde adrenal yetmezlik hastamızda devam etmektedir.

AFA sendromunda görülen adrenal yetmezliğin patogenetik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; bu hastalardaki artmış koagülasyon durumu sorumlu tutulmaktadır. Adrenal yetmezliğin, ana adrenal ven ya da mikrovasküler düzeyde oluşan venöz tromboz sonrası hemorajiye bağlı olduğu düşünülmektedir. AFA

sendromlarında daha sık görülen pulmoner emboli ve derin ven trombozunun yanı sıra adrenal venlerde de trombotik sürecin olabileceği akılda tutulmalıdır. Tromboz geçirmemiş (asemptomatik) AFA pozitif (özellikle IgG-AKA veya LA) hastalarda öncelikle tromboza yatkınlık yaratan diğer risk faktörlerinin (sigara, östrojen kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi) ortadan kaldırılması veya azaltılması gereklidir. Uzun süreli aktivesiz kalmaktan kaçınılmalıdır. AFA ilişkili adrenal yetmezlik genellikle kalıcı olup, nadiren düzelebilmektedir. Bu nedenle bu hastaların uzun dönem takibi gerekmektedir. Bilateral adrenal hemorajiyle gelen hastalarda AFA varlığı araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Berneis K, Buitrago-Téllez C, Muller B, Keller U, Tsakiris D. Case Report. Antiphospholipid syndrome and endocrine damage: Why bilateral adrenal thrombosis? Eur J Haematol 2003;71(4):299-302.
2. Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M. Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: Report of a case and review of the literature. Eur J Endocrinol 2005;153(4):507-14.
3. Espinosa G, Santos E, Cervera R, et al. Adrenal Involvement in the Antiphospholipid Syndrome: Clinical and immunologic characteristics of 86 patients. Medicine 2003;82(2):106-18.
4. Fox B. Venous infarction of the adrenal glands. J Pathol 1976;119(2):65-89.
5. Kobayashi T, Beuchat MH, Lindsay M, et al. Late endosomal membranes rich in lysobisphosphatidic acid regulate cholesterol transport. Nat Cell Biol 1999;1(2):113-8.
6. Galve-de Rochemonteix B, Kobayashi T, Rosnoblet C, et al. Interaction of anti-phospholipid antibodies with late endosomes of human endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20(2):563-74.
7. Dunoyer-Geindre S, Kruithof EK, Galve-de Rochemonteix B, et al. Localization of beta 2-glycoprotein 1 in late endosomes of human endothelial cells. Thromb Haemost 2001;85(5):903-7.
8. Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 1999;10(2):413-24.
9. Esmon NL, Smirnov MD, Esmon CT. Lupus anticoagulants and thrombosis: The role of phospholipids. Haematologica 1997;82(4):474-7.
10. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P. Reduced cortisol metabolism during critical illness. N Engl J Med. 2013;368(16):1477-88.

Unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn mimicking acute abdomen in an adolescent

Adolesanda akut batın tablosunu taklit eden non-komunikan rudimenter horn ile birlikte uterus unikornis

Özlem Dural Cenk Yaşa Funda Güngör Uğurlucan Ercan Baştu Samet Topuz
İstanbul University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, İstanbul, Turkey

Abstract

Unicornuate uterus with a rudimentary horn is the rarest anomaly of the Müllerian system, causing many gynecologic and obstetrical complications and symptoms such as abnormal bleeding, severe dysmenorrhea, and pain. We aimed to report a case of a 17-year-old adolescent presenting with acute abdomen and diagnosed with non-communicating functional rudimentary horn during emergency minilaparotomy and treated afterwards.

Keywords: Unicornuate uterus, rudimentary horn, acute abdomen, dysmenorrhea, Müllerian anomaly, endometriosis.

Öz

Rudimenter horn ile birlikte uterus unikornis en nadir karşılaşılan mülleryan anomalidir ve birçok obstetrik ve jinekolojik komplikasyona ve anormal kanama, dismenore ve ağrı gibi semptomlara neden olabilmektedir. Biz, akut batın tablosu nedeni ile yapılan acil laparotomi sırasında non-komunikan rudimenter horn ile birlikte uterus unikornis tanısı konulan ve definitif tedavisi ikinci bir seansta uygulanan 17 yaşındaki bir adolesan hastayı sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Uterus unikornis, rudimenter horn, akut batın, dismenore, mülleryan anomali, endometriozis.

Introduction

Congenital uterine anomalies may develop due to abnormal development or fusion of the Müllerian ducts or failure of resorption of the septum and canalization early in the embryonic period (1). In the general population, the incidence of Müllerian anomalies is uncertain and most of the cases are asymptomatic until childbearing age. However, approximately 7% of girls will have a Müllerian anomaly, diagnosed before or after puberty (1). Diagnosis of Müllerian anomalies should be considered in any patient who complains of increasingly severe dysmenorrhea since menarche. Unicornuate uterus with a rudimentary horn is the rarest congenital anomaly of the Müllerian system. It has an estimated prevalence of 1 in 100.000 among women of reproductive age. An estimated 75% of such horns do not communicate with the unicornuate uterus. Overall, approximately 25% of horns are both functional and non-communicating (2).

In the presence of functional endometrium, this anomaly may lead to hematometra, endometriosis and infertility due to retrograde menstruation. When pregnancy occurs in a rudimentary horn, there is a high rate of rupture associated with high morbidity. These horns usually require surgical resection for symptomatic relief and to prevent rudimentary horn pregnancy (3). Most patients present during or after the third decade of life, with abdominal pain or dysmenorrhea (2). Here we report a case of a 17-year-old adolescent presenting with acute abdomen and diagnosed with non-communicating functional rudimentary horn.

Case Report

A 17-year-old girl was admitted to the emergency department of a small center with severe abdominal pain in the left hypogastric area accompanied by nausea and vomiting. Abdominal examination revealed guarding and rebound tenderness at the left iliac (inguinal) area. Her past medical history was unremarkable except for severe dysmenorrhea, which was minimally relieved by analgesics since menarche at age 13. Transabdominal ultrasound revealed a large irregular complex mass resembling an endometrioma of 5.3x6.3 cm in the left hemi-pelvis. White blood cell count was 15.000/mm³.

Corresponding Author: Özlem Dural
İstanbul University Faculty of Medicine, Department of
Gynecology and Obstetrics, İstanbul, Turkey
Received: 07.02.2016 Accepted: 07.03.2016

Because there was no access to laparoscopy, emergent mini laparotomy was performed and revealed severe endometriosis involving the left ovary and posterior cul-de-sac, a left rudimentary horn, left hematosalpinx and a ruptured endometrioma involving the entire left ovary. A normal right unicornuate uterus, tube, and ovary were seen. Ovarian cystectomy was performed. The ruptured endometrial cyst was considered as the main cause of acute abdominal pain. The patient was referred to our tertiary care center for further evaluation prior to definitive surgery while on continuous use of oral contraceptive pills.

During assessment of the patient at our institution, magnetic resonance imaging (MRI) was performed and revealed a right-sided unicornuate uterus with a functional left-sided uterine horn and a single cervix; no renal anomalies were identified (Figure 1A). Four months after the initial surgery, she was taken to the operating room for vaginoscopy and hysteroscopy; single cervix was seen and a single tubal ostium on the left side was observed. Laparotomy was performed for the resection of the rudimentary uterine horn at the same session. On the left side, a rudimentary uterine horn and hematosalpinx were observed (Figure 1B). The left tube and ovary were densely adherent to the pelvic sidewall and colon. Excision of the left rudimentary uterus and the left tube with extensive adhesiolysis was performed.

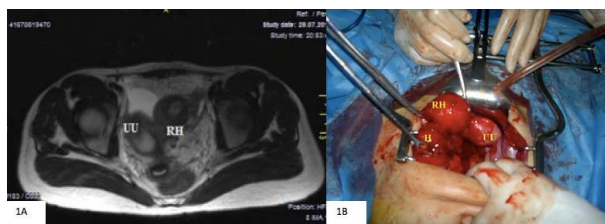


Figure-1. A. Magnetic resonance imaging showing the unicornuate uterus (UU) and the rudimentary horn (RH) **B.** The unicornuate uterus (UU), the rudimentary horn (RH), and the hematosalpinx (H)

Histopathologic examination revealed a rudimentary uterine horn with endometrial tissue. The left tube showed

changes consistent with hematosalpinx. The postoperative course was uneventful. The patient anonymity was preserved and an informed consent form was signed by the patient agreeing with the publication of data.

Discussion

A unicornuate uterus with a non-communicating rudimentary horn develops due to normal development and maturation of one of the Müllerian ducts along with hypoplasia of the contralateral Müllerian duct, resulting in a spectrum of anomalies (4). Congenital uterine anomalies (CONUTA) common ESHRE/ESGE Working Group has classified unicornuate uterus as Class U4 (hemiuterus) with and without rudimentary cavity (5).

Obstructive anomalies of the Müllerian system are an uncommon cause of adolescent dysmenorrhea. Onset of dysmenorrhea soon after menarche with an increase in symptom severity should raise clinical suspicion of these anomalies. In the presence of a non-communicating horn with functional endometrium, menstrual collection leads to cyclic abdominal pain. Another cause of pain in these patients is endometriosis, which is thought to result from transtubal menstrual reflux (6).

In these cases, while a specific diagnosis can be obtained clinically following menarche in many patients, they may rarely present with an acute abdomen and the condition may be diagnosed during emergency surgery, as in our case (7,8). Pelvic ultrasound can be used for screening but has a sensitivity of only 26% in detecting these anomalies (9). Our patient presented with acute abdomen and a preoperative diagnosis was not made correctly by ultrasound in the emergency department of a small center. MRI seems to be gold standard for diagnosis of these anomalies (10). This imaging modality allows surgeons to plan their procedures. Surgical resection often necessary if the diagnosis of a non-communicating rudimentary horn with functional endometrium is made for symptomatic relief and preventing possible complications.

References

1. Breech LL, Laufer MR. Mullerian anomalies. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2009;36(1):47-68.
2. Atmaca R, Gemen AT, Burak F, Kafkasli A. Acute abdomen in a case with noncommunicating rudimentary horn and unicornuate uterus. *JLS* 2005;9(2):235-7.
3. Kuscu NK, Lacin S, Kartal O. Rupture of rudimentary horn pregnancy at the 15th week of gestation: A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102(2):209-10.
4. Junqueira B, Allen L, Spitzer R, et al. Müllerian duct anomalies and mimics in children and adolescents: Correlative intraoperative assessment with clinical imaging. *Radiographics* 2009;29(4):1085-103.
5. Grimbizis GF, Gordts S, Sardo ADS, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod* 2013;28(8):2032-44.
6. Matalliotakis IM, Koumantakis G, Koumantakis EE. Pulmonary endometriosis in a patient with unicornuate uterus and noncommunicating rudimentary horn. *Fertil Steril* 2002;78(1):183-5.

7. Graziani M, Carnevale E, Cacchione O, Fassanelli S. Hematometra in urogenital malformation: A rare cause of postmenarchal acute abdomen. *Radiol Med* 1995;89(1-2):168-71.
8. Kinjo K, Kasai T, Ogawa K. Hematometra and ruptured hematosalpinx with ipsilateral renal agenesis presenting as diffuse peritonitis. *Intensive Care Med* 1997;23(3):354.
9. Jayasingue Y, Rane A, Harry S, et al. The presentation and early diagnosis of the rudimentary uterine horn. *Obstet Gynecol* 2005;105(6):1456-67.
10. Letterie GS, Haggerty M, Lindee G. A comparison of pelvic ultrasound and magnetic resonance imaging as diagnostic studies for mullerian tract abnormalities. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40(1):34-8.

Human papilloma virus (HPV) negatif verrusiform ksantom: Skrotumda nadir görülen benign tümör

Verruciform xanthoma with negative human papilloma virus (HPV): Rare benign tumor of scrotum

Alev Ok Atılgan¹ Merih Tepeoğlu¹ Eda Yılmaz Akçay¹ Hakan Özkardeş² B.Handan Özdemir¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Verruciform ksantom oldukça nadir görülen ve genellikle oral mukozayı tutan benign bir neoplazidir. Mukoza dışında az sayıda vaka ile vulva, skrotum, penis, anal bölge ve ekstremitelerde yerleştiği bildirilmiştir. Makroskopik görünümü nedeniyle klinik olarak kondiloma aküminatum, verrüköz karsinom ve skuamöz hücreli karsinom ile karışabilir. Ayırıcı tanı için mutlaka lezyonun eksizyonu ve histopatolojik incelemesi gereklidir. Bu lezyonun etyopatogenezi hala tartışmalıdır. Literatürde HPV enfeksiyonu pozitif vakalar bildirilmiştir. Ancak HPV ile ilişkisi net açıklanamamıştır. Bu yazıda, skrotumda yerleşim gösteren bir verruciform ksantom olgusunu, nadir görülmesi, HPV negatif olması ve klinik olarak malignite ile karışması sebebiyle sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Verruciform ksantom, ksantom, verrüköz karsinom, skrotum.

Abstract

Verruciform xanthoma is a very rare benign neoplasia that usually involves the oral cavity. It was reported that arises on vulva, scrotum, penis, the anal region and the extremities with a small number of cases outside the mucosa. The macroscopic appearance of the lesion lead to a clinical misdiagnosis of condyloma accuminatum, verrucous carcinoma or squamous cell carcinoma. The excision of the lesion and histopathological examination is required for differential diagnosis. The etiopathogenesis of this lesion is still controversial. HPV positive cases was reported in the literature. But the relationship between HPV and verruciform xanthoma could not be explained. In this report, we aimed to present verruciform xanthoma of the scrotum because of its rarity, HPV negativity and mimics malign lesion, clinically.

Keywords: Verruciform xanthoma, xanthoma, verrucous carcinoma, scrotum.

Giriş

Verruciform ksantom (VK) ilk olarak 1971 yılında Shafer tarafından tanımlanan oldukça nadir görülen mukokutanöz bir benign neoplazidir (1). Genellikle oral kavitede bukkal mukozada görülmekte olup mukoza dışında vulva, skrotum, penis, anal bölge ve ekstremitelerde yerleşen az sayıda olgu bildirilmiştir (2). VK klinikte tek, asemptomatik, yüzeyi verrüköz görünümde olan papül veya plak şeklinde karşımıza çıkar. Makroskopik görünümü nedeniyle klinik olarak malign durumlardan ayırt etmek için mutlaka lezyonun eksizyonu ve histopatolojik incelenmesi gereklidir.

Bu nadir görülen lezyonun etyopatogenezi hala tartışmalı olmakla beraber literatürde Human Papilloma Virus (HPV) enfeksiyonu pozitif vakalar, transplantasyon sonrası immüsupresif tedavi gören hastalarda izlenen vakalar az sayıda da olsa bildirilmiştir (1,3). Bu sunumda, hastanın tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine dair aydınlatılmış onamı alınarak, skrotumda yerleşim gösteren ve HPV enfeksiyonu negatif olan bir verruciform ksantom olgusu literatür eşliğinde tartışılarak sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Üroloji polikliniğine skrotumda yaklaşık olarak 7-8 yıldır var olan ve son 1 yıldır da büyüme gösteren, ağrısız, akıntılı kitle şikayeti ile başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde hastanın sağ hemiskrotumunda saplı, papiller bir lezyonu olduğu

Yazışma Adresi: Alev Ok Atılgan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 07.03.2016 Kabul Tarihi: 14.04.2016

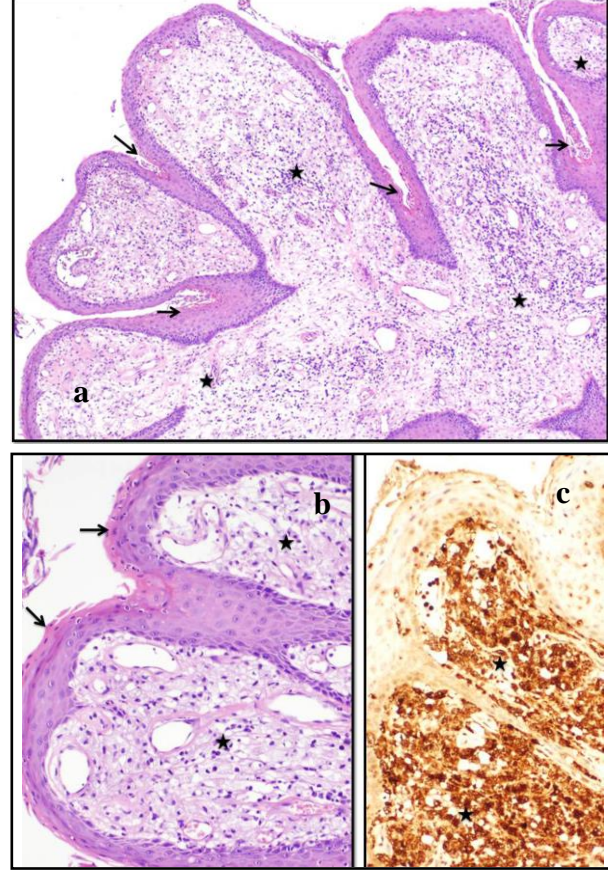
görüldü. Hastanın üriner sistem yakınması, sistemik hastalığı, bilinen alerjisi ya da düzenli kullandığı ilaç yoktu. Anamnez sorgusu devam ettiğinde ise hastanın şüpheli koitus öyküsü olmadığı, 12 yıldır sigara kullandığı, eşinin sık vajinal kandida enfeksiyonu geçirdiği ve bu şikayeti nedeniyle ilk kez doktora başvurduğu öğrenildi. Yapılan rutin biyokimya tahlilinde serum glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL seviyeleri normal sınırlarda bulundu. Hastanın sağ hemiskrotumundaki kitle eksize edilerek hastanemiz patoloji bölümüne gönderildi. Eksize edilen doku, makroskopik olarak yaklaşık 1cm uzunluğunda sapa sahip, 3x2.8x2cm boyutunda solid kıvamlı verrüköz görünümde lezyondan ibaretti. Lezyonun tümünden hazırlanan H&E boyalı kesitlerde epidermiste verrüköz hiperplazi, akantoz, yer yer parakeratoz ile bazı alanlarda nötrofil lökosit infiltrasyonu izlendi (Şekil-1a). Papiller dermiste sınırlı ve papiller dermisi tümüyle dolduran çok sayıda geniş, köpüksü sitoplazmalı hücreler ile artmış kapiller damarlar görüldü (Şekil-1b). Sitolojik atipi ya da mitoz izlenmedi. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada CD68 antikoruna ile köpüksü hücrelerde yaygın boyanma izlendi ve bu hücrelerin köpüksü makrofajlar olduğu anlaşıldı (Şekil-1c). Ki 67 proliferasyon indeksi epidermis bazal tabakasında ve köpüksü histiyositlerde %1'in altında izlendi. Bu bulgular ile lezyonun verrusiform ksantom olduğuna karar verildi. Lezyonu oluşturabilecek nedenleri saptanmaya yönelik mantar enfeksiyonu ve HPV enfeksiyonu varlığı araştırıldı. Yapılan *Periodic Acid-Schiff* (PAS) histokimyası ile mantar hifa ya da sporu görülmedi. Kontrollü olarak yapılan HPV in situ hibridizasyonunda lezyonda HPV antijeni saptanmadı. Hasta 4 yıl 10 aydır lezyonun tekrarı olmadan sağlıklı yaşamına devam etmektedir.

Tartışma

Skrotumda idiyopatik kalsinozis, dermoid kist, porokeratozis, anjiyokeratom, lipom ve VK oldukça nadir görülen benign patolojilerdir. VK sıklıkla oral mukozada görülmekle beraber kadın ve erkek genital sistemi ile deride de görülebilen mukokutanöz benign neoplazidir (2,4). Philipsen ve ark. (4) 2001 yılına kadar olan dünya literatürünü tarayarak yaptıkları çalışmada 282 adet oral VK olgusu ve bunun yanı sıra 46 adet skrotum derisinde VK olgusu bildirildiği tespit edilmiştir. Dünya literatüründe 2001 yılından sonra az sayıda olgu sunumları şeklinde oral ve ekstraoral VK olguları sunulmuştur.

VK makroskopik olarak verrüköz, papiller ya da düz yüzeyli olarak görülebilir (5). Makroskopik görüntüleri, kondiloma aküminatum, dev molloskum kontagiyozum, seboreik keratoz, verrüköz karsinom veya skuamöz hücreli karsinom ile benzerlik göstermesinden dolayı klinik olarak karışabilirler (2,5). Bu nedenle kesin tanı için, lezyonun total eksizyonu ve sonrasında mutlaka histopatolojik incelenmesi gereklidir. Histopatolojik olarak oral mukoza ve deri lezyonları benzer özelliktedir (6).

Histopatolojik incelemede epidermiste verrüköz hiperplazi, akantoz, hiperkeratoz, parakeratoz ve en karakteristik bulgu olarak papiller dermiste CD68 antikoruna pozitif köpüksü makrofajlar görülmektedir (1,2,6).



Şekil-1. a. Papiller konfigürasyon gösteren verrusiform ksantom (Epidermiste hiperkeratoz, parakeratoz alanları ok ile işaretli; dermisi tamamen dolduran köpüksü histiyositlerin bulunduğu alanlar yıldız ile işaretli) (H&E, x40). b. Papiller dermisi tamamen dolduran yuvarlak nükleuslu, geniş köpüksü sitoplazmalı, atipi ve mitoz içermeyen köpüksü histiyositler (yıldız ile işaretli) ile epidermis yüzeyinde hiperkeratoz ve parakeratoz ile beraber nötrofil lökosit infiltrasyonu (ok ile işaretli) (H&E, x200). c. Köpüksü histiyositlerde yaygın olarak izlenen sitoplazmik CD68 pozitifliği (CD68 antikoruna, x200).

Histopatolojik incelemede VK'nin ayırıcı tanısında verruka vulgaris, kondiloma aküminatum, granüler hücreli tümör, skuamöz hücreli karsinom ve verrüköz karsinom yer almaktadır (1,6). Köpüksü makrofajlar verrusiform ksantom tanısı için en önemli karakteristik ayırıcı özellik olsa da detaylı ve dikkatli bir histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Granüler hücreli tümörde izlenen granüllü makrofaj benzeri hücreler, verrusiform ksantomda görülen köpüksü makrofajlardan farklı olarak PAS pozitif granüllere sahiptirler ve de derin dermise kadar uzanırlar. Oysa VK'de lezyon genellikle papiller dermiste sınırlıdır (1). Sunulan olguda papiller dermiste sınırlı köpüksü histiyositler PAS histokimyası ile boyanma göstermemişlerdir. Kondiloma aküminatumda görülen

koilositik hücreler VK'de izlenmez. Yine köpüksü makrofajlar verrüköz karsinomda görülmezler. Skuamöz hücreli karsinomda izlenen bazal membran kaybı ve stromal invazyon ile hücre atipisi de mutlaka ekarte edilmelidir. Bunun hem VK tanısı koyabilmek için, hem de henüz literatürde bildirilmese de VK'den gelişebilecek olası skuamöz hücreli karsinomu ya da verrüköz karsinomu dışlayabilmek için gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

VK etyopatogenezi hala net olarak açıklanamamaktadır. Tekrarlayan kutanöz travma, lokal irritasyon ve inflamatuvar hastalıklara ikincil epidermiste başlayan dejeneratif değişiklikler sonucunda dejenere keratinositlerden salınan kemotaktik sitokinlerin papiller dermiste köpüksü makrofaj birikimine yol açabileceği ve bu lezyonun gelişimine neden olabileceği ileri sürülmüştür (2,3,6). Ayrıca epitelyal yüzeyde yerleşen bakteri kolonileri, mantarlar ve HPV gibi mikroorganizmaların da bu lezyonun oluşumuna neden olabilecek hücrel değişikliklere yol açabileceği düşünülmüştür. Literatürde birkaç sunumda VK'lerde HPV pozitifliği bildirilmektedir (1). Ancak bu sunumda sunulan lezyonda ve literatürdeki bazı sunumlarda da HPV negatif olarak bulunmuştur (3, 6). HPV virüsüne yaygın olarak rastladığımızı göz önüne alırsak pozitif sonuçların tamamen tesadüfi olabileceği de akla gelmektedir (2,6). Literatürde VK tanısı alan bazı olgularda ise parakeratotik tabakada PAS ile boyanan *Candida albicans* mikroorganizması gösterilmiştir (7). Bu sunumda sunulan hastanın hikayesinde, eşinde sık tekrarlayan vajinal kandida enfeksiyonu öyküsü olması nedeniyle biz de lezyondan hazırlanan kesitlerde PAS

histokimyası çalıştık. Ancak H&E boyalı kesitlerde şüpheli görünen ya da PAS histokimyası ile boyanan mantar hifa ya da sporuna rastlayamadık. Diğer bir yandan verrusiform ksantomun lipid metabolizma bozukluğuyla ilişkili olmadığı bilinmektedir (2).

İde ve ark. (8) oral mukoza yerleşimli verrusiform ksantomlu olgular üzerinde yaptıkları çalışmada köpüksü hücrelerinde immünohistokimyasal olarak makrofaj scavenger reseptör-1, monosit kemoatraktan protein-1, CCR2, HLA-DR ve okside LDL antikoru ile boyanma saptanmıştır. Ayrıca elektron mikroskopik incelemede köpüksü hücrelerin içinde değişen derecelerde lipid ve dense granüler materyal içeren lizozomal ve non-lizozomal sitoplazmik inklüzyonlar görülmüştür. Bu lezyonun oluşmasında tetikleyici faktörlerin sonucunda MCP-1/CCR2 aracılı makrofaj temini ve sonrasında lezyonda biriken makrofajlarda lizozomal lipid birikimi olduğu gösterilmiştir.

VK'nin tedavisi cerrahi eksizyondur (4). Literatürde skrotumda yerleşim gösteren VK olgularında rekürrens bildirilmemiştir. Bu sunumda sunulan olguda 4 yıl 10 aydır lezyon tekrarı olmadan sağlıklı yaşamına devam etmektedir. VK gibi papiller ve verrüköz görünüme sahip lezyonların histopatolojik tanısı, geniş rezeksiyondan kaçınmak için ve hastaların takipleri açısından oldukça önemlidir. Bu olgu, yerleşim yeri olarak oldukça nadir görülmesi, makroskopik olarak malign lezyonlar ile karışabilmesi ve tanısının mutlaka histopatolojik inceleme ile konulması gerektiğinden sunulmaya değer bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Khaskhely NM, Uezato H, Kamiyama T, et al. Association of human papillomavirus type 6 with a verruciform xanthoma. Am J Dermatopathol 2000;22(5):447-52.
2. Cumberland L, Dana A, Resh B, Fitzpatrick J, Goldenberg G. Verruciform xanthoma in the setting of cutaneous trauma and chronic inflammation: Report of a patient and a brief review of the literature. J Cutan Pathol 2010;37(8):895-900.
3. Kanitakis J, Euvrard S, Butnaru AC, Claudy A. Verruciform xanthoma of the scrotum in a renal transplant patient. Br J Dermatol 2004;150(1):161-3.
4. Philipsen HP, Reichart PA, Takata T, Ogawa I. Verruciform xanthoma-biological profile of 282 oral lesions based on a literature survey with nine new cases from Japan. Oral Oncol 2003;39(4):325-36.
5. Val-Bernal JF, Argueta L Val D, González-Vela MC, Garijo MF. Verruciform xanthoma is another condition associated with pseudoepitheliomatous hyperplasia. Am J Dermatopathol 2012;34(3):341-2.
6. Erşahin C, Szpaderska AM, Foreman K, Yong S. Verucciform xanthoma of the penis not associated with human papilloma virus infection. Arch Pathol Lab Med 2005;129(3):e62-4.
7. Mostafa KA, Takata T, Ogawa I, Ijuhin N, Nikai H. Verruciform xanthoma of the oral mucosa: A clinicopathological study with immunohistochemical findings relating to pathogenesis. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1993;423(4):243-8.
8. Ide F, Obara K, Yamada H, Mishima K, Saito I, Kusama K. Cellular basis of verruciform xanthoma: Immunohistochemical and ultrastructural characterization. Oral Dis 2008;14(2):150-7.

Radyoterapiye bağlı pelvik yetmezlik kırığında tanıdan tedaviye multidisipliner yönetim

Multidisciplinary management of radiotherapy induced pelvic insufficiency fractures from diagnosis to treatment

Senem Alanyalı¹ Özge Duran¹ Mehmet Argın² Funda Çalış Atamaz³ Burçin Keçeci⁴

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Pelvik yetmezlik kırığı (PYK), pelvik bölge malignitesi nedeniyle uygulanan radyoterapi (RT) sonrası %30'lara varan oranlarda ve de RT'den sonraki ilk 1-2 yıl içerisinde gözlenen bir klinik durumdur. İleri radyolojik incelemeler ile metastazın ekartasyonu ve tanının doğrulanması önem taşımakta olup, en duyarlı yöntem pelvik manyetik rezonans görüntülemidir. PYK'nin tanı ve tedavisinde radyasyon onkoloğu, radyolog, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı ve ortopedi hekiminin de dahil olduğu multidisipliner yönetim gerekmektedir. Olgular tümüyle asemptomatik olabileceği gibi ciddi kalça ağrısı ile de başvurabilirler. Tedavide ağrı tedavisi, yük vermemek, D vitamini replasmanını içeren konservatif yöntemler kullanılmaktadır. Bu yazıda, PYK risk faktörleri, RT ile ilişkisi, tanı ve tedavi yöntemlerine değinilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Pelvik yetmezlik kırığı, radyoterapi.

Abstract

Pelvic insufficiency fractures (PIF) is a clinical situation observed in approximately 30% of the patients who had received pelvic radiotherapy due to the pelvic region malignancy. The clinical onset of PIF is generally within 1-2 years after RT. Sophisticated radiological investigations are required among which pelvic magnetic resonance imaging stands out as the most sensitive method to rule out metastases and confirm the diagnosis. For the diagnosis and treatment of PIF, an approach consisting a multidisciplinary team formed by a radiation oncologist, a radiologist, a physical medicine and rehabilitation physician, and an orthopedic surgeon is required. Patients might be either asemptomatic or might have serious hip pain complaint. Therefore the treatment is basically conservative, mainly focusing on pain management, weight restriction and vitamin D replacement. This review summarizes the risk factors of PIF, especially its association with radiotherapy, as well as diagnostic interventions and treatment of PIF.

Keywords: Pelvic insufficiency fracture, radiotherapy.

Giriş

Pelvik yetmezlik kırığı (PYK), bir çeşit stres kırığıdır. Demineralizasyon ve elastik rezistans kaybı sonucu zayıflamış kemiğe uygulanan normal veya fizyolojik stres sonucu ortaya çıkar. Pelvik radyoterapi (RT), PYK'nin önemli nedenlerinden biri olsa da, genel olarak, azalmış kemik yapımı ve artmış kemik yıkımı ile seyreden bütün durumlar PYK'ye yol açmaktadır.

Pelvik Yetmezlik Kırığı Risk Faktörleri

PYK'nin en sık görülen nedeni osteoporozdur. Kadın cinsiyet, ileri yaş ve postmenopozal durumlarda osteoporoz daha sık görüldüğü için, dolaylı olarak insidansı artmaktadır. Uzun süre yüksek doz steroid kullanımı, hiperparatiroidizm, sigara kullanımı, Paget hastalığı gibi artmış kemik yıkımı ile seyreden durumlarda, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi sistemik hastalıklarda ve düşük vücut kitle indeksine (VKİ) sahip insanlarda PYK insidansı daha yüksektir. Genel popülasyonda VKİ'nin osteoporoz ve kemik fraktür riskini arttırdığı belirtilmiştir (1). Japonya'da yapılan bir çalışmada serviks kanseri nedeniyle RT uygulanan kadınlarda 49 kg altında olmanın sakral yetmezlik

Yazışma Adresi: Senem Alanyalı

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

Makalenin Geliş Tarihi: 14.07.2016 Kabul Tarihi: 21.09.2016

fraktürü ile ilişkili olduğu, benzer olarak Kore'de yapılan bir çalışmada da 55 kg altında olmanın yetmezlik fraktürü için belirgin bir predispozan faktör olduğu belirtilmiştir (2,3).

Pelvik Yetmezlik Kırığı ve Radyoterapi

RT'ye bağlı gelişen PYK'nın patofizyolojisi net olmamakla birlikte, matür kemik mikrovaskülaritesinde meydana gelen hasarın ve oklüzyonun, osteoblast ve osteoklastlarda oluşan stazın temel mekanizmalar olduğu düşünülmektedir.

Geçmiş dönemlerde RT'ye bağlı PYK'nın nadir gözlenen uzun dönem bir komplikasyon olduğu düşünülmekteyken, görüntüleme yöntemlerinin takip hastalarında günümüzde daha sık kullanılması PYK insidansının %10-30 arasında olduğunu göstermiştir. (2-4). Prostat kanseri gibi bir grup hastalıkta ise PYK insidansı daha düşük (<%10) olarak raporlanmakta ancak bunun nedeninin prostat kanserinin rutin takibinde görüntüleme yöntemlerine (BT/MRG) gerek duyulmaması ve de asemptomatik olguların saptanmaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (5,6). Bu durum aynı zamanda kadın cinsiyette osteoporoz eğiliminin yüksek olması nedeni ile sadece kadın popülasyon içeren gruplarda insidansın yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

RT dozu ile PYK insidansı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çok çalışma mevcuttur. Fu ve ark. (7), 45 Gy'lik sakrum dozunun PYK için eşik değer olduğunu belirtirken Oh ve ark. (3) göre de, 50.4 Gy'in üzerindeki dozlarda PYK riski artmaktadır. Eşzamanlı kemoterapinin riski artırdığına dair veri bulunamamıştır (8).

Oh ve ark. (3), RT tekniği ile PYK ilişkisini araştırmışlar, ve ön-arka teknik ile ışınlanmanın 4 alanlı kutu saha tekniğine göre PYK riskini artırdığını belirtmişlerdir. Yoğunluk ayarlı RT'nin (YART) pelvik kemiklerin dozunu azaltarak PYK riskini azaltabileceği düşünülmekle beraber, yapılan retrospektif çalışmalarda YART ile konvansiyonel teknik arasında fark bulunamamıştır.(9)

PYK, RT bitiminden ortalama 10-13 ay sonra görülmekte, asemptomatik olabileceği gibi genelde pelvik bölgede ağrı ile seyretmektedir. En sık görüldüğü alan, sakroiliak eklem ve çevresi olup ikinci sıklıkla pubik kemikte gözlenmektedir.

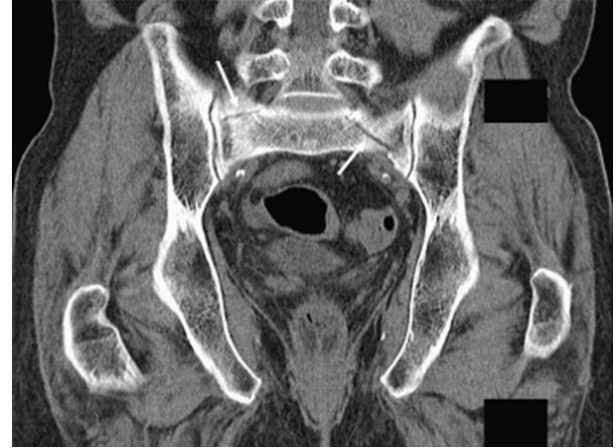
Pelvik Yetmezlik Kırığı Tanı Yöntemleri

Onkologlar açısından PYK, özellikle kemik metastazlarıyla karışma riski, dolayısıyla hastanın yanlış tanı ve gereksiz tedavilere yol açtığı için büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle PYK tanısının doğru olması hem hastanın yanlışlıkla metastatik hastalık olarak tanımlanmasının vereceği psikolojik stres, hem de metastatik olarak kabul edilen hastaya uygulanacak tedavilerin yan etkilerinden ve finansal yükünden kaçınmak açısından oldukça önemlidir.

PYK tanısında direk grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi, ve pozitron emisyon tomografisi (PET)-BT kullanılmaktadır. Ancak direk grafi, düşük tanı değeri ve

ayırıcı tanıdaki yetersizliği nedeniyle tercih edilmemektedir.

BT yüksek duyarlılığa sahiptir. Tanıda, kırık hattının veya sklerotik değişikliklerin gösterilmesi ve trabekülanın geri kalan kısmının intakt olması önemlidir. Tipik PYK, sakroiliak ekleme paralel seyretmektedir. Lineer kırık hatları çevresinde belli belirsiz sklerozis olması PYK için karakteristiktir (Şekil-1) (5).



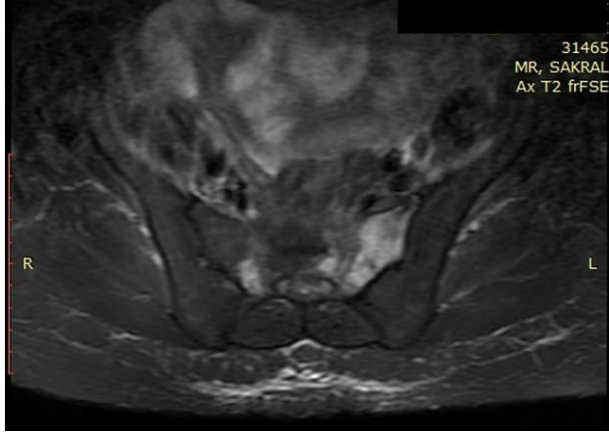
Şekil-1. Bilgisayarlı tomografi görüntülerinde pelvik yetmezlik kırığının kırık hatları (oklar).

Manyetik rezonans görüntüleme ise BT'ye göre daha yüksek duyarlılık göstermektedir. BT'ye göre avantajları, PYK'ını patolojik kırıklardan ayırmada daha iyi olması ve BT'de saptanamayan PYK'a bağlı reaktif kemik iliği değişiklikleri ve medüller ödemi gösterebilmesidir. T1 serilerde hipointens, T2 serilerde hiperintens kırık hattının görülmesi tipiktir. PYK'de metastatik durumdan farklı olarak yumuşak doku lezyonu kırığa eşlik etmemektedir. PYK lezyonlarında kırık hattı etrafındaki skleroza bağlı düşük sinyal intensitesi görülmekteyken, patolojik fraktürlerde yüksek sinyal intensitesi görülmektedir (Şekil-2,3).



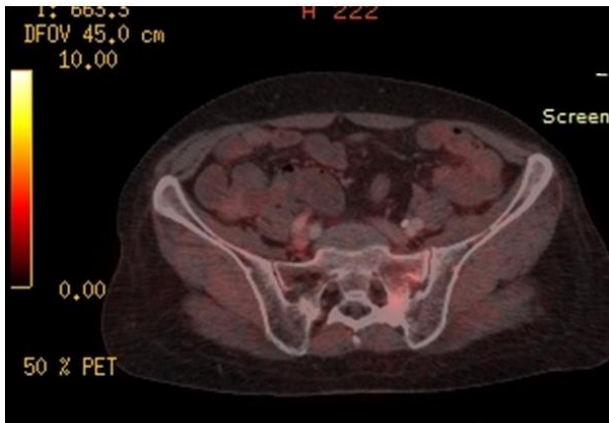
Şekil-2. Koronal STIR MRG'de sakrum sol yarısındaki yüksek sinyal intensitesi.

Kemik sintigrafisi de yüksek tanı değerine sahip bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle bölgesel artmış radionüklid tutulumu sonucu ortaya çıkan *H shape* (Honda belirtisi) veya *butterfly shaped*, PYK için patognomiktir.



Şekil-3. Koronal T2 MRG'de sakrum sol yarısındaki yüksek sinyal intensitesi

PET-BT'de, PYK'de diffüz tutulum tipiktir ve malign lezyonlara göre daha düşük FDG tutulumu ($SUV_{max} < 6$) mevcuttur (Şekil-4). Ancak PET-BT PYK'nin osteoblastik aktivitenin yüksek olduğu erken dönemde çekilirse FDG değerleri daha yüksek olarak saptanabilir. Benzer olarak sakroiliak ekleme paralel, diffüz ve lineer FDG uptake'i PYK için tipiktir. Shin ve ark. (10), 19 malign ve 15 benign fraktür üzerinde yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre, benign fraktürlerin 14'ünde kemik iliği tutulumu saptanmazken malign fraktürlerin hepsinde kemik iliği tutulumu bulunmaktadır.



Şekil-4. PET-BT'de sakrum sol yarısındaki fraktür bölgesinde orta derece FDG tutulumu (SUV_{max} : 2.7).

Pelvik Yetmezlik Kırığı Tedavisi

PYK tedavisinde radyasyon onkoloğu, jinekolog onkolog, genel cerrah, ortopedi ve fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanının yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Fraktürün yerleşimi ve derecesi tedavi kararını etkileyerek konservatif yaklaşım veya operasyon

hakkında karar verilmesini sağlamaktadır. Klinik olarak semptomu olmayan takip BT/MRG'lerinde okült PYK saptanan olguların konservatif yöntemler ile tedavisi gerekmektedir.

Klinik ve radyolojik olarak PYK ön tanısı olan hastada biyopsi yapılması ilave travmaya neden olacağı için kesinlikle önerilmemektedir.

RT'ye bağlı PYK sıklıkla stabil kırıklar şeklinde görülmekte olup tedavisi konservatif yaklaşımdır. Ağrı tedavisi, yaşam stili değişiklikleri (yük taşımamanın kısıtlanması, baston-walker kullanımı) gibi semptomatik tedaviler ile 6-12 ay içinde semptom palyasyonu sağlanmaktadır.

Ağrı Kontrolü ve Yük Vermemek

RT'ye bağlı PYK'de ağrı kontrolü için seçilecek olan analjezik ilacın tipi önem taşımaktadır. Non-steroid anti-inflamatuar ajanlar (asetil salisilik asid, naproksen, diklofenak, etodolak, vb) kemik iyileşmesinde görevli prostaglandin E2'yi bloke ettikleri için önerilmemektedir. Bu nedenle ağrı tedavisinde ilk basamakta parasetamol kullanılmakta, ağrı parasetamol ile kontrol altına alınamıyorsa tramadol önerilmektedir.

Pelvik yetmezlik kırıklı hasta kırık bölgesine yük vermemesini sağlayacak yaşam stili değişiklikleri açısından bilgilendirilmelidir. Bunun için erken dönemde yatak istirahati verilmeli, o ekstremiteye yük vermeden yürüteç (walker) yardımıyla kısa mesafeli ambulasyona izin verilmelidir. Takiplerde kallus formasyonu gelişmesinin ardından geç dönemlerde baston ve koltuk değneği de kullanılabilir. Ancak kırığın geliştiği andan itibaren kas kuvvetinin korunması için gluteal kaslara ve kuadrisepe izometrik egzersizler verilmeli, gerektiğinde eklem hareket açıklığı egzersizleri önerilmelidir.

Özellikle bu aşamada hastanın eğitimi ve egzersizlerin planlanması için fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı tedavi ekibinin içinde mutlaka yer almalıdır. (11)

D Vitamini Replasmanı

PYK gelişen hasta D vitamini seviyesi açısından kontrol edilmeli, eksiklik varsa oral destek (D vitamini ve kalsiyum) yapılmalıdır. İdeal 25 OHD seviyesi >75 nmol/L (30 ng/mL) olup bu seviyelerin altında olan değerlerde replasman önerilmektedir. (12)

Bifosfonat Kullanımı

RT'ye bağlı PYK'de kemik dokuda var olan osteonekrozu ortadan temizlemek için osteoklast aktivitesi gerekli olduğundan ve de bifosfonatlar osteoklast aktivitesini durdurduğu için PYK'de kullanımı tartışmalı olup kullanımı pek önerilmemektedir.

Diğer Tedaviler

Bir diğer ajan rekombinan PTH'dir. Rekombinan PTH osteoblast oluşumunu stimüle etmekte ve de oluşan osteoblastlardan salgılanan RANK ligandı da osteoklasti aktive etmektedir. Multidisipliner yaklaşım ile uygun

görülen PYK'li olgularda subkutan yolla uygulanmaktadır (13). Pulsed elektromanyetik dalgalar ve ekstrakorporeal şok dalga tedavisi alternatif tedaviler olup kullanımlarının etkin olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır.

Minimal İnvaziv İşlemler

Girişimsel radyolojide sakral yetmezlik fraktürlerinde sement ile sakroplastisi hızlı ağrı palyasyonu sağladığı için uygun vakalarda uygulanmaktadır (14).

Cerrahi

RT'ye bağlı PYK'leri sıklıkla stabil kırık şeklinde karşımıza çıkmakta olup bu tip kırıklarda konservatif yaklaşım tercih edilmektedir. Bu durumda cerrahi ilk seçenek olmamakta, ancak kırık instabil ise cerrahi düşünülür. Cerrahi uygulamasında cerrahi enstrümantasyon olarak iliosakral ve transiliak vidalar yerleştirilmekte olup iyileşme sağlanıp kallus oluştuğundan sonra ayrı bir seansta vidalar çıkarılmaktadır.

Özellikli bir fraktür bölgesi olan femur boynu fraktürlerinde ise cerrahi ön planda olup, total kalça protezi uygulamasının 24-48 saat içinde yapılması önerilmektedir. Femur boynu fraktüründe çimentolu kalça protezi kullanımının daha güvenli olduğu ve tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir (15).

Pelvik Yetmezlik Kırığının İzlemi

PYK'li olguların takibinde direk grafi kullanılmakta olup ilk 2-3 hafta boyunca haftada 1, daha sonra ise aylık elde edilen direk grafler ile kemik iyileşmesi kontrol edilmektedir. Uygulanan tedavilere rağmen 4-6 hafta sonra ağrı halen mevcutsa ve direk graflerde kallus oluşumu gözlenmediyse multidisipliner olarak değerlendirme yapılarak seçilmiş bir grup olgu cerrahi adayı olabilmektedir.

Sonuç

RT'ye bağlı PYK pelvik bölge RT'si uygulanan ve risk faktörleri olan hastalarda %30'lara varan sıklıkta gözlenmektedir. RT sonrası ilk 1-2 yılda kalça ağrısı nedeniyle elde edilen graflerde ya da onkolojik takip amacı ile istenen pelvik BT veya MRG'de saptanan PYK tanısı aşamasından itibaren multidisipliner olarak yönetilmesi gereken bir klinik durumdur. Klinisyenlerin PYK açısından uyanık ve bilgili olmaları yanlış tanı riskini azaltarak olguların etkin tedavi almalarını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Asomaning K, Bertone-Johnson ER, Nasca PC, Hooven F, Pekow PS. The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for a bone mineral density examination. *J Womens Health* 2006;15(9):1028-34.
2. Ogino I, Okamoto N, Ono Y, Kitamura T, Nakayama H. Pelvic insufficiency fractures in postmenopausal woman with advanced cervical cancer treated by radiotherapy *Radiother Oncol* 2003;68(1):61-7.
3. Oh D, Huh SJ, Nam H, et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic radiotherapy for cervical cancer: Analysis of risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1183-8.
4. Ikushima H, Osaki K, Furutani S, et al. Pelvic bone complications following radiation therapy of gynecologic malignancies: Clinical evaluation of radiation-induced pelvic insufficiency fractures. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1100-4.
5. İğdem S, Alço G, Ercan T, et al. Insufficiency fractures after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):818-23.
6. Kim HJ, Boland PJ, Meredith DS, et al. Fractures of the sacrum after chemoradiation for rectal carcinoma: Incidence, risk factors, and radiographic evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):694-9.
7. Fu AL, Greven KM, Maruyama Y. Radiation osteitis and insufficiency fractures after pelvic irradiation for gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1994;17(3):248-54.
8. Uezono H, Tsujino K, Moriki K, et al. Pelvic insufficiency fracture after definitive radiotherapy for uterine cervical cancer: Retrospective analysis of risk factors. *J Radiat Res* 2013;54(6):1102-9.
9. Shih KK, Folkert MR, Kollmeier MA, et al. Pelvic insufficiency fractures in patients with cervical and endometrial cancer treated with postoperative pelvic radiation. *Gynecol Oncol* 2013;128(3):540-3.
10. Shin DS, Shon OJ, Byun SJ, Choi JH, Chun KA, Cho IH. Differentiation between malignant and benign pathologic fractures with F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography. *Skeletal Radiol* 2008;37(5):415-21.
11. Higham CE, Faithfull S. Bone health and pelvic radiotherapy. *Clin Oncol* 2015;27(11):668-78.
12. Golden NH, Carey DE. Vitamin D in health and disease in adolescents: When to screen, whom to treat, and how to treat. *Adolesc Med State Art Rev* 2016;27(1):125-39.
13. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(17):1583-7.
14. Bayley E, Srinivas S, Boszczyk BM. Clinical outcomes of sacroplasty in sacral insufficiency fractures: A review of the literature. *Eur Spine J* 2009;18(9):1266-71.
15. Massin P, Duparc J. Total hip replacement in irradiated hips. A retrospective study of 71 cases. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(6):847-52.

YAZARLARA BİLGİ

AMAÇ ve KAPSAM

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

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

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

Gönderilen yazılar; Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi tarafından incelenir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelemek üzere danışman(lar)a gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp 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)a ait olup Editör, Editör Yardımcısı ve Yayın Kurulu'nun görüşlerini yansıtmaz.

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

Derginin Yazı Dili

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

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu"nu imzalamaları istenir: "*Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayımlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayımlanmadı veya yayımlanmak üzere gönderilmedi. Gerekmesi durumunda makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz. Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz. Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör, Editör Yardımcıları ve Yayın Kurulu'nun hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapıldırken 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 başlamadığından, "*Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayımlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı*" cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

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

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

YAZI TÜRLERİ

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

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

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

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

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

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayımlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

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

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikle olmalıdır.

Özetler

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

Anahtar Sözcükler

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

Metin

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

Kaynaklar

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

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

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

Dergilerdeki yazılar

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

Ek sayı (Supplement)

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

Henüz yayınlanmamış online makale

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

Kitap

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

Kitap bölümü

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

İnternet makalesi

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, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

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

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

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova 35100-İZMİR

Tel : 0 232 3903103 / 232 3903186
Faks : 0 232 3422142
E-posta : editor@egetipdergisi.com.tr
Web adresi : www.egetipdergisi.com.tr

Kontrol Listesi

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

INFORMATION FOR AUTHORS

AIMS AND SCOPE

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

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

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

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

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

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

Language of the Journal

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

Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" which states the following: "*We, all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the editors or associates if requested. In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and*

figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine. We also warrant that Editor, Associate Editors and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research."

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:

a) Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.

b) All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.

c) The title page should not include the names and institutions of the authors.

d) The manuscript should be presented in the following order: Title page, Abstract (English, Turkish), Keywords (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present), References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present) presented each on a separate page.

Title

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

Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. No abstract is required for the letters to the Editor.

Keywords

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

Checklist for Manuscripts

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

EGE TIP DERGİSİ
YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

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

Sorumlu yazarın;

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

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

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

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

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

**EGE JOURNAL OF MEDICINE
COPYRIGHT TRANSFER FORM**

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

Corresponding author's;

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

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

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

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

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

