



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Uncorrected Proof

2018

Cilt/Volume 56

Sayı/Issue 3

Eylül/September

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yayın Kurulu / Editorial Board

Baş Editör / Editor-in-Chief

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: savasozturkdr@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0961-3810



Yardımcı Editörler / Associate Editors

Reşit Murat Açıklan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: magiacikalin@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8080-3134

Özgür Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

E-mail: dr.ozgur.tanriverdi@gmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0598-7284

İstatistik Editörü / Statistical Editor

Ahmet Dirican

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mustafa Velet

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: mustafavelet@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5030-799X

Esma Yücetaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

E-mail: esmayucetas@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4329-7268

İngilizce Dil Editörü / English Language Editor

İlke Erkeskin

İstanbul, Türkiye

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Requirements for Permanence) National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence). The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

Dergide yayınlanan makalelerin, dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce makale ve özetlerin, kaynakların kontrolü, düzeltilmesi ve kaynaklara link verilmesi derginin yayına hazır hale getirilmesi ve baskısı GALENOS Yayınevi Tic. Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Reviewing the articles' conformity to the publishing standards of the Journal, typesetting, reviewing and editing the manuscripts and abstracts in English, creating links to source data, and publishing process are realized by Galenos.

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Haseki Tıp Bülteni'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/Galenos Publishing House Owner and Publisher
Erkan Mor

Genel Yayın Yönetmeni/Publication Director
Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar

Web Asistanı/Web Assistant
Büşra Başak Yılmaz

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Eda Kolukısa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants
Esra Semerci
Günay Selimoğlu
Sedat Sert

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Deniz Slepšov

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Basım Yeri/Printing at: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent, İstanbul, Turkey

Phone: +90 (212) 280 00 09

Basım Tarihi/Printing Date: Eylül 2018/September 2018

ISSN: 1302-0072 E-ISSN: 2147-2688

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Bülent Acunaş

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Süleyman Ahabab

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ali Osman Akdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Muzaffer Akıncı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fadullah Aksoy

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Aydın Alper

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hayriye Esra Ataoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doğan Atılhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mesut Ayer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Semih Ayta

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Saime Gül Barut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Binbay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Mustafa Can

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Adrian Covic

G. I. Popa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Iasi, Romanya

Evrin Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Çetin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mahmut Ercan Çetinus

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mahmut Çivilibal

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ayşe Özlem Çokar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cem Dane

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Banu Dane

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hayrettin Daşkaya

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Emine Derviş

Gaziosmanpaşa Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

H. Nilgün Selçuk Duru

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Soner Duru

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Süleyman Teflik Ecder

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Murat Erel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Zehra Zerrin Erkol

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Halil Ertürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

David Goldsmith,

Renal Unit at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Hastanesi, Londra, İngiltere

Deniz Göksedef

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Richard J Johnson

Colorado Üniversitesi Anschutz Tıp Fakültesi, Böbrek Hastalıkları ve Hipertansiyon Bölümü, Colorado, ABD

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mehmet Kanbay

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Zeynep Karaali

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Rümeysa Kazancıoğlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ahmet Kocakuşak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Celalettin İbrahim Kocatürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Macit Koldaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Kadir Kotil

İstanbul Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board



Abdulkaki Kumbasar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Meral Mert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadı Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nahide Onsun

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gökçen Orhan

Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Feyza Önder

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ejder Özenç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Haluk Özkul

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Vahit Özmen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Orhan Öztüran

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Filiz Pehlivanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Jose L. Peiró,

Cincinnati Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Pediatri ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Cincinnati, ABD

Şule Poturoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nilüfer Sansoy

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yıldray Savaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fatih Selçukbiricik

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özlem Selçukbiricik

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dilşad Sindel

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özgür Söğüt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fuat Şar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Salih Şenel

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gönül Şengöz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özgür Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

Lütfi Telci

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Zafer Türkoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fikriye Uras

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hüsamettin Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mustafa Yenigün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

Alaaddin Yıldız

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı İstanbul, Türkiye



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Amaç ve Kapsam

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin süreli yayın organı olup, genel tıp içerikli, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik ilkelerine dayanan uluslararası periyodik bir dergidir. Haseki Tıp Bülteni Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda dört sayı çıkmaktadır.

Haseki Tıp Bülteni'nin hedefi uluslararası düzeyde nitelikli, sürekli ve genel tıp konusunda özgün, periyodik olarak klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde orijinal araştırmaları yayınlamaktır. Bununla birlikte eğitim ile ilgili temel yenilikleri kapsayan derlemeler, editöre mektuplar, olgu sunumları da yayımlar.

Haseki Tıp Bülteni, **Gale/Cengage Learning, Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, Reaxys, Engineering Village, Academic Keys, Emerging Sources Citation Index (ESCI), TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ, J-Gate ve Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "İhakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün, İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Abone İşlemleri

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki üyelerine ücretsiz gönderilir. Adres değişiklikleri bağlı olduğu şube ve yazı işleri sorumlusuna derhal bildirilmelidir. Ait olduğu dönemler içinde dergi eline ulaşmamış aboneler, yazı işleri sorumlusuna müracaat etmelidirler. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.hasekidergisi.com adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği'ne başvurmalıdır.

Yazışma Adresi

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği

Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.

Dergimizde "acid-free" kağıt kullanılmaktadır.

Editör: Doç. Dr. Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editor yardımcısına yapılmalıdır

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği

Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Findıkzade - İstanbul - Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi, dergi sayfalarında ve www.hasekidergisi.com web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Haseki Tıp Bülteni'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Aims and Scope



The Medical Bulletin of Haseki is the official scientific journal of the University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. It covers subjects on general medicine, published both in Turkish and English, and is independent, peer-reviewed, international periodical and is published quarterly (March, June, September and December).

The aim of The Medical Bulletin of Haseki is to publish original research papers of highest scientific and clinic value on general medicine. Additionally, educational material reviews on basic developments, editorial short notes and case reports are published.

The Medical Bulletin of Haseki is **indexed in Gale/Cengage Learning, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, Reaxys, Engineering Village, Academic Keys, Emerging Sources Citation Index (ESCI), TUBITAK/ULAKBIM, CINAHL, DOAJ, J-Gate, and Türkiye Citation Index** databases.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>

<http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Subscription Information

The Medical Bulletin of Haseki is distributed free of charge to the subscribers in University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. All notice of change of address should be sent to the editorial officer as immediate as possible. Subscribers, who did not receive an issue within the related period, should inform the editorial officer accordingly. All published volumes in full text can be obtained free of charge at www.hasekidergisi.com. Nonmembers who wish to subscribe to the journal should apply to the secretariat of The Medical Bulletin of Haseki, University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital.

Address

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Our Journal is printed on "acid-free" paper.

Permissions

Request for permission for reproduction of the published materials should be made to the editorial office.

Editor in Chief: Assoc. Prof. Savaş Öztürk

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital,
Clinic of Nephrology

Phone: +90 212 529 44 00/1133

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the Associate Editor:

Haseki Training and Research Hospital

Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Fındıkzade - İstanbul - Türkiye

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

Instructions for Authors

Instructions for authors are published in the journal and may be obtained from www.hasekidergisi.com

Material Disclaimer

The opinions and reports published in The Medical Bulletin of Haseki are those of the author(s), and not of the Editor, Editorial Publishing Directors or the Publisher. The author(s) is (are) responsible from the articles published in the Haseki Medical Bulletin. The Editor, Editorial Board and the Publisher do not accept any responsibility.



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yazarlara Bilgi

Haseki Tıp Bülteni, genel tıp alanlarını ilgilendiren tüm konulardaki yazıları yayımlar. Dergide orijinal makalelerin dışında derleme yazıları, orijinal olgu sunumları, editöre mektuplar, ve kongre/toplantı duyuruları da yayımlanır.

Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı ölörler arasından seçilir. Yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır. İngilizce yazılan yazılar özellikle desteklenmektedir.

Editör veya yardımcıları tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi talep edilecektir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti verilmelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeli geçmeyen özet sunumlarının yayınları, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm ölörler bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren formu doldurarak yayına katılmaktadırlar.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcıların düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdırlar.

Makalelerin formatı 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication' (<http://www.icmje.org>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Anahtar kelimelerin Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com>)'nden seçilmelidir.

Dergi kaynaklarda kullanılırken Med Bull Haseki şeklinde kısaltılmalıdır.

Haseki Tıp Bülteni makale başşuru özet veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Genel Kurallar

Yazılar sadece online olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için web sayfasına (<http://hasekitip.dergisi.org>) kayıt olup şifre almalı gereklidir. Bu sistem on-line yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Makale gönderimi yapılırken sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher ve Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sansatol resimler hariç geriye yollanmaz. Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla, Arial/Times new roman karakteri ve kenarlarda 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır.

Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün 1), 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (Onbeş yaşında bir kız hasta) yazıyla yazılmalıdır. Yazının tümünün 5000 kelimeden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayı ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

Hastalar mahremiyet hakkına sahiptir. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bildirilmiş bir onay verilmemiş süreçte yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bildirilmiş onay, hastanın yayınlanacak belirli bir taslağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur, ancak eğer bir şüphe varsa, bildirilmiş onay alınmalıdır. Örneğin, hasta fotoğraflarında göz bölgesini maskelemek, yetersiz bir gizlilik sağlanmasdır.

Haseki Tıp Bülteni'ne yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Deneysel hayvan çalışmalarında ise "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurullarından etik kurul onay raporu almalıdırlar. Etik kurul onayı (onay numarası ile birlikte) ve "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alındığı araştırmanın "Yöntemler" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışması ve maddi destekleri bildirmelidirler.

Orijinal Makaleler

1) Başlık Sayfası (Sayfa 1): Yazı başşının, yazarların bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başşıkların yer aldığı ilk sayfadır.

Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başşığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dildeki yayınlarda ise yazının Türkçe başşığı da bulunmalıdır. Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazarın adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi ve mobil telefon kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi ve mobil telefon mutlaka belirtilmelidir. Buna ek olarak sabit telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özeti yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiyeye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa

belirtilmelidir.

2) Özet (Sayfa 2): İkinci sayfada yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

Özet Bölümü: Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, olgu sunumu ve eğitim yazılarında özet bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özet bölümü, 200 kelimeli geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindekilerden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

3) Metin (Özetin uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)

Genel Kurallar bölümüne uyunuz.

Metinde Ana Başlıklar Şunlardır: Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Sonuç. Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Yöntem bölümü çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulguları ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları bölümünde çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmelidir. Sonuç bölümünde çalışmadan elde edilen sonuç, gelecek çalışmalara ilişkin öneriler ile vurgulanmalıdır.

Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Çalışma için bir destek verilmişse bu bölümde söz edilmelidir. (Teşekkür yalnızca "Başlık Sayfası" içerisinde gönderilmelidir.)

Metinde fazla kısaltma kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özetle ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmalıdır.

4) Kaynaklar: Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

Kişisel görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: (isimler), yayınlanmamış veri, 19...]

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altıdan fazla yazarın yer aldığı kaynaklarda 3. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sisteminde göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

a) Standart Makale: Intiso D, Sanilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Kitap: Gelzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Kitap Bölümü: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

d) Toplantıda Sunulan Makale: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Plemme TE, Reinhoff Q, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Elektronik Formatta Makale: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):24 screens. Available from-s: URL:<http://www/cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tablolar-Grafikler-Şekiller-Resimler: Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar altı kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır. Başka bir yayından alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

Özet Bölümler

1) Derlemeler: Derginin ilgi alanına giren tüm derlemeler editörlerce değerlendirilir; editörler ayrıca konusunda uzman ve deneyimli otoritelerden dergi için derleme talebinde bulunabilir.

2) Olgu Sunumları: Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

3) Editöre Mektuplar: Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirmeye yazılabilir. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt isteyebilir. Metnin bölümleri yoktur.

Yazışma

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Haseki Tıp Bülteni Editörlüğü

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Instruction to Authors



The Medical Bulletin of Haseki publishes papers on all aspects of general medicine. In addition to original articles, review articles, original case reports, letters to the editor and announcements of congress and meetings are also published. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal consists of elected experts of the journal and if necessary, is selected from national and international authorities.

Turkish language institution dictionary and orthography guide should be taken as a basis for the literary language. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

Ethical committee approval may be requested by the Editor or Associate Editors for clinical research studies. Authors are responsible for the contents of the manuscripts and for the accuracy of the references.

The authors should guarantee that the manuscripts have not been previously published and/or are under consideration for publication elsewhere. Only those data presented at scientific meetings in form of abstract which do not exceed 200 words may be accepted for consideration, however, the date, name and place of the meeting in which the paper was presented should be stated. The signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors, and statement on the absence of conflict of interests are required. All manuscripts are reviewed by the editor, related associate editor and at least three experts/referees. The authors of the accepted for publication manuscripts should agree that the editor and the associate editors can make corrections on condition that there are no changes in the main text of the paper. Manuscript format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication [available at <http://www.icmje.org/>].

The Medical Bulletin of Haseki does not charge any article submission or processing charges.

The journal should be abbreviated as Med Bull Haseki when referenced.

General Guidelines

Manuscripts are accepted only online and can be submitted electronically through web site (<http://hasekitip.dergisi.org>) after creating an account. This system allows online submission and review.

The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can create at <http://orcid.org>.

The manuscripts gathered with this system are archived according to ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) and Ulakbim-Turkish Medicine Index Rules. Rejected manuscripts, except artworks are not returned.

Articles sent to the editor for publication should be written single-sided on A4 pages, double-spaced in 12-point, arial/times, new roman font and with 2.5 cm margins. Abbreviations must be explained clearly in parentheses in their first instance within the text and custom abbreviations should not be used. Numbers 1 to 10 should be given as text (In the two treatment groups the second day) and numbers 11 or bigger given as numbers. However, numbers 1-10 with a descriptive suffix should be given with numbers (1 year) while numbers that start sentences (Fifteen-year-old female patient) should be given as text. The manuscript should not exceed 5000 words in total. All pages of the manuscript should be numbered at the top right-hand corner, except for the title page. Papers should include the necessary number of tables and figures in order to provide better understanding.

The rules for the title page, references, figures and tables are valid for all types of articles published in this journal.

Patients have a right to privacy. When not essential, identifying information, patient names and photographs should not be published, unless the written informed consent of the patient (parent or guardian) has been given.

The patient should, therefore, be given a draft of the paper in order to obtain written informed consent. When not necessary, any identifying details of the patient should not be published. Complete anonymity is difficult to attain, however, informed consent should be obtained if any doubt exists. For example, masking the eye region of a patient's photograph provides incomplete anonymity.

For the experimental, clinical and drug studies having the obligation of being approved by ethical committee and being sent in order to be published in The Medical Bulletin of Haseki, ethical committee approval report being in accordance with the international agreements with Helsinki Declaration revised 2013 is required (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. (<https://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>)) and they should obtain animal ethics committee approval. The approval of the ethical committee including approval number and the fact that the "informed consent" is given by the patients should be indicated in the "Methods" section. Authors should declare the conflict of interest concerning their articles and the financial supports.

Original Articles

1) Title Page (Page 1): This page should include the titles of the manuscripts, information about the author(s), key words and running titles.

For papers in Turkish language, a title in English should be included. Similarly, articles in English should include a title in Turkish. Key words in English and Turkish, and running titles should also be included in the title page.

The names, affiliated institutions and full addresses of the authors should be given. The author to whom correspondence is to be addressed should be indicated separately. As e-mail addresses will be used preferentially for communication, the e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, and if the summary has been published, the time and place of the conference should be denoted on this page.

If any grants or other financial support has been given by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

2) Summary (Page 2): In the second page, summaries of the manuscripts (maximum 200 words for each) and the key words in Turkish and English language should be given.

The Summary Should Consist of the Following Sub Sections: Aim, Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries of the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and include the scope and aims of the study, the salient findings and conclusions.

The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. Any abbreviations used must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

3) Text (From the Page 3 or 4, according to the length of the summaries)

Please follow the instructions in "general guidelines."

The Main Headings of the Text Should be as Follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, Study Limitations and Conclusion.

The introduction should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the study should not be discussed in this part.

"Materials and methods" section should be presented in sufficient details to permit the repetition of the work. The statistical methods used should be clearly indicated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study.

The Discussion section should provide a correct and thorough interpretation of the results. The references should be directly related to the findings of the authors.

Study Limitation should be detailed in the section.

Conclusion section should provide highlighted and interpreted with the study's new and important findings.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any support should be acknowledged in this section. (Acknowledgements should be only send with the "Cover Page".)

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and in the text are taken into consideration separately. Abbreviations of the full terms stated in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

4) References:

Accuracy of reference data is the author's responsibility. References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated in brackets in the text.

Personal communications, unpublished data and submitted manuscripts must be cited, not in this section, but in the text as "(name(s), unpublished data, 19)".

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript. If there are more than 6 authors, abbreviation of "et al." should be used for the authors out of the first three. Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

a) Standard Journal Article: Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:189-92.

b) Book: Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Chapter of a Book: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Kalzurg BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

If more than one editor, editors.

d) Conference Papers: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff Q, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Journal on the Internet: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):124 screens. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/nidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tables, Graphics, Figures and Pictures: All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively according to their place in the text and a brief descriptive caption should be given. Abbreviations used should be explained further in the figure's legend. The text of tables especially should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations already published are acceptable if supplied by permission of the authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper. Figures should be done professionally and no grey colors should be used.

Special Sections

1) Reviews: All reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related to the scope of the journal from any specialist and experienced authority in the field.

2) Case Reports: Case reports should present important and rare clinical experiences. They should consist of the following parts: introduction, case, discussion.

3) Letters to the Editor: These are views about articles published in this journal. The editor may request responses to the letters. There are no separate sections in the text.

Correspondence

For all correspondence with the editorial board, mail or e-mail addresses given below may be used.

Editor of The Medical Bulletin of Haseki

Haseki Training and Research Hospital, Department of Nephrology

Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

İçindekiler

Özgün Araştırmalar

- 175 Türk Myelodisplastik Sendrom Hasta Grubunda Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri Klonu Sıklığı**
Mesut Ayer, Merve Öztürk Çiloğlu, Fuat Şar, Esra Hayriye Ataoğlu, Fatma Aylin Ayer, Tayfun Elibol, Onur Hakkı Kırkızlar; İstanbul, Türkiye
- 181 Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarında Hipogamaglobulineminin Olumsuz Prognostik Faktörler ile İlişisinin Değerlendirilmesi**
Mesut Ayer, Çağan M. Akay, Fatma Aylin Ayer, Deniz Özmen, Tayfun Elibol; İstanbul, Türkiye
- 187 Adneksiyal Torsiyon: Tanı ve Tedavide Zorluk**
Emre Erdem Taş, Ayşe Filiz Yavuz; Ankara, Türkiye
- 192 Çocuklarda İşeme Bozukluklarında Ürodinamik Çalışmalar Gerçekten Gerekli mi?**
Seçil Conkar, Sevgi Mir; İzmir, Türkiye
- 197 İntermittan Hematokezya ile Başvuran Genç Erişkin Hastalarda Kolonoskopik İnceleme Gerekli midir?**
İnanç Şamil Sarıcı; İstanbul, Türkiye
- 203 Plasenta Dekolmanının Risk Faktörleri ve Sonuçları: 53 Olgunun Değerlendirmesi**
Mehmet Şükrü Budak, Mehmet Baki Şentürk, Yusuf Çakmak, Mesut Polat, Ozan Doğan, Çiğdem Pulatoğlu; Diyarbakır, İstanbul, Batman, Bayburt, Türkiye
- 209 Proksimal Femur Çivisi Cerrahisinde C-Kollu Skopi Kullanımı ile İlgili Sorunlar**
Osman Nuri Özyalvaç, Sadettin Çiftçi, Atakan Telatar, Barış Özkul, Ali Güleç, Mustafa Aşansu, Evren Akpınar; İstanbul, Konya, Türkiye
- 213 Postmenopozal Osteoporoz Olmayan Kadınlarda Vitamin D ve Leptin İlişkisi**
Hakan Yavuzer, Afrodita Zeynep Taşkın, Filiz Demirdağ, İbrahim Murat Bolayırılı, Alper Döventaş, Deniz Suna Erdinçler; İstanbul, Türkiye
- 218 Hirschsprung Hastalığında Laparoskopik Seviyelendirmenin Tedavi ve Yönetime Katkısı**
Ufuk Ateş, Kutay Bahadır, Gülnur Gölü, Nil Yaşam Taştekin, Ergun Ergün, Melfem Bingöl-Koloğlu, Murat Çakmak, Tanju Aktuğ, Hüseyin Dindar, Aydın Yağmurlu; Ankara, Türkiye
- 222 İnfertil Kadınlarda Miyomektomi Sonrası Klinik Gebelik Oranlarını Etkileyen Faktörler: Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma**
Meryem Kuru Pekcan, Esra İşçi Bostancı, Aytekin Tokmak, Dilek Şahin Uygur, Yasemin Taşçı; Ankara, Türkiye
- 228 Miyokardiyal İskemi Sonrası Gelişen Akut Böbrek Hasarı Üzerine Nebivolol'un Etkisi: Preklinik Bir Çalışma**
Güldem Mercanoğlu, Semen Yeşil Önder, Çağlar Macit, Fehmi Mercanoğlu; İstanbul, Türkiye

Olgu Sunumları

- 235 Paget Hastalığı ile İlişkili Erkek Meme Kanseri: Olgu Sunumu**
Türkan İkizceli, Gökçe Gülşen, Aykut İnsan, Yıldırım Savaş, Fazilet Erözgen; İstanbul, Türkiye
- 238 Menenjitin Nadir Bir Komplikasyonu: Fuji Dağı Belirtisi**
Gönül Şengöz, Filiz Pehlivanoglu, Mustafa Ali Akçetin; İstanbul, Türkiye
- 240 Parietal Bölgede Sağlı Deride Şişlik ve Litik Kemik ile Presente Olan Primer Tüberküloz Olgusu: Bir Olgu Sunumu**
Aykut Akpınar, Uzun Erdoğan, Murat Koçyiğit; İstanbul, Türkiye
- 244 Bebek Hastanın Büyüyen Kafatası Kırığı: Bir Olgu Sunumu**
Aykut Akpınar, Mehmet Nihat Dinçbal, Bekir Mahmut Kılınç; İstanbul, Türkiye
- 248 Primary Ewing's Sarcoma of the Nasal Cavity: A Rare Case Report**
Deniz Avcı, Kerem Kökoğlu, Sedat Çağlı, İmdat Yüce, Şerife Seçil Karabulut; Ağrı, Kayseri, Türkiye
- 252 Psikiyatrik Bozuklukların Ayırıcı Tanısında Sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı: İki Olgu Sunumu**
Fettah Eren, Ahmet Hakan Ekmekçi, Şerefur Öztürk; Konya, Türkiye
- 256 Prostatın Transüretral Rezeksiyonunda Nadir Bir Komplikasyon Olan Mesane Patlaması: İki Olgu Sunumu**
Ömer Koraş, Sinan Avcı, Ali Erhan Eren, Mehmet Erhan Aydın; Bursa, İzmir, Türkiye
- 259 Göz ardı Edilmemesi Gereken Bir Akut Batın Nedeni: Sol Paraduodenal Herni**
Mehmet Uluşahin, Etem Alhan, Mehmet Arif Usta; Trabzon, Türkiye

The Medical Bulletin of Haseki

Haseki Tıp Bülteni



Contents

Original Articles

- 175 Frequency of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clone in Turkish Myelodysplastic Syndrome Group**
Mesut Ayer, Merve Öztürk Çiloğlu, Fuat Şar, Esra Hayriye Ataoğlu, Fatma Aylin Ayer, Tayfun Elibol, Onur Hakkı Kırızlar; İstanbul, Turkey
- 181 Evaluation of Hypogammaglobulinemia in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients and Its Relation to Poor Prognostic Factors**
Mesut Ayer, Çağan M. Akay, Fatma Aylin Ayer, Deniz Özmen, Tayfun Elibol; İstanbul, Turkey
- 187 Adnexal Torsion: Difficulty in Diagnosis and Management**
Emre Erdem Taş, Ayşe Filiz Yavuz; Ankara, Turkey
- 192 Are Urodynamic Studies Really Necessary in Voiding Dysfunction in Children?**
Seçil Conkar, Sevgi Mir; İzmir, Turkey
- 197 Is a Colonoscopic Evaluation Required in Young Adult Patients with Intermittent Hematochezia?**
İnanç Şamil Sarıca; İstanbul, Turkey
- 203 Risk Factors and Outcomes of Placental Abruption: Evaluation of 53 Cases**
Mehmet Şükrü Budak, Mehmet Baki Şentürk, Yusuf Çakmak, Mesut Polat, Ozan Doğan, Çiğdem Pulatoğlu; Diyarbakır, İstanbul, Batman, Bayburt, Turkey
- 209 Problems About the Use of C-Arm Fluoroscopy in Proximal Femoral Nailing Surgery**
Osman Nuri Özyalvaç, Sadettin Çiftçi, Atakan Telatar, Barış Özkul, Ali Güleç, Mustafa Aşansu, Evren Akpınar; İstanbul, Konya, Turkey
- 213 The Relationship Between the Leptin and Vitamin D Levels in Postmenopausal Women**
Hakan Yavuzer, Afrodita Zeynep Taşkın, Filiz Demirdağ, İbrahim Murat Bolayırılı, Alper Döventaş, Deniz Suna Erdinçler; İstanbul, Turkey
- 218 Contribution of Laparoscopic Level Determination on Hirschsprung Disease Diagnosis and Management**
Ufuk Ateş, Kutay Bahadır, Gülnur Göllü, Nil Yaşam Taştekin, Ergün Ergün, Meltem Bingöl-Koloğlu, Murat Çakmak, Tanju Aktuğ, Hüseyin Dindar, Aydın Yağmurlu; Ankara, Turkey
- 222 Factors Influencing Clinical Pregnancy Rates After Myomectomy Among Infertile Women: A Single Center Retrospective Study**
Meryem Kuru Pekcan, Esra İşçi Bostancı, Aytekin Tokmak, Dilek Şahin Uygur, Yasemin Taşçı; Ankara, Turkey
- 228 The Effect of Nebivolol on Acute Renal Injury Developed After Myocardial Ischemia: A Preclinical Study**
Güldem Mercanoğlu, Semen Yeşil Önder, Çağlar Macit, Fehmi Mercanoğlu; İstanbul, Turkey

Case Reports

- 235 Male Breast Cancer Associated with Paget's Disease: A Case Report**
Türkan İkizceli, Gökçe Gülşen, Aykut İnsan, Yıldırım Savaş, Fazilet Erözgen; İstanbul, Turkey
- 238 Mount Fuji Sign: A Rare Complication of Meningitis**
Gönül Şengöz, Filiz Pehlivanoğlu, Mustafa Ali Akçetin; İstanbul, Turkey
- 240 Primary Calvarial Tuberculosis Presenting with Scalp Swelling and Lytic Bone Lesion: A Case Report**
Aykut Akpınar, Uzun Erdoğan, Murat Koçyiğit; İstanbul, Turkey
- 244 Growing Skull Fracture in an Infant: A Case Report**
Aykut Akpınar, Mehmet Nihat Dinçbal, Bekir Mahmut Kılınç; İstanbul, Turkey
- 248 Nazal Kavitenin Primer Ewing Sarkomu: Nadir Bir Olgu Sunumu**
Deniz Avcı, Kerem Kökoğlu, Sedat Çağlı, İmdat Yüce, Şerife Seçil Karabulut; Ağrı, Kayseri, Turkey
- 252 Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in the Differential Diagnosis of Psychiatric Disorders: Two Case Reports**
Fettah Eren, Ahmet Hakan Ekmekçi, Şerefur Öztürk; Konya, Turkey
- 256 Bladder Explosion, A Rare Complication of Transurethral Resection of the Prostate: Two Case Reports**
Ömer Koraş, Sinan Avcı, Ali Erhan Eren, Mehmet Erhan Aydın; Bursa, İzmir, Turkey
- 259 A Cause of Acute Abdomen that Should not be Neglected: Left Paraduodenal Hernia**
Mehmet Uluşahin, Etem Alhan, Mehmet Arif Usta; Trabzon, Turkey



Frequency of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clone in Turkish Myelodysplastic Syndrome Group

Türk Myelodisplastik Sendrom Hasta Grubunda Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri Klonu Sıklığı

✉ Mesut Ayer, ✉ Merve Öztürk Çiloğlu*, ✉ Fuat Şar*, ✉ Esra Hayriye Ataoğlu*,
✉ Fatma Aylin Ayer*, ✉ Tayfun Elibol**, ✉ Onur Hakkı Kırkılar***

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İstanbul, Turkey

*University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, İstanbul, Turkey

**Marmara University, Pendik Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İstanbul, Turkey

***Medeniyet University, Göztepe Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: Retrospective, cross-sectional, observational study to examine the frequency and features of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) clones in patients with myelodysplastic syndrome (MDS).

Methods: Data were analyzed from the medical files of 41 MDS patients diagnosed and followed up in the hematology department at a referral center between 2006 and 2017. Descriptive data, cytogenetic and hematologic characteristics, prognostic features and PNH clone sizes were assessed. PNH clone sizes were evaluated using the fluorescently labeled inactive toxin aerolysin method.

Results: The study population comprised 22 (53.7%) female and 19 (46.3%) male patients with confirmed MDS; the mean age of the patients was 68.20±9.84 years (range, 45-85). PNH clones were detected in eight (19.5%) patients. The number of patients with a PNH clone size of >10%, >1%, >0.1% and >0.01% was one, one, one and eight, respectively (p<0.001 for all subgroups).

Conclusion: These data indicate that PNH clones exist in approximately one-fifth of MDS patients. Further studies on a more extensive cohort are required to better understand the pathophysiological and clinical relationships between MDS and PNH.

Keywords: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, myelodysplastic syndrome, FLAER

Öz

Amaç: Türk miyelodisplastik sendrom (MDS) hasta grubunda retrospektif, kesitsel, gözlemsel çalışma ile paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) klon sıklığı ve özellikleri araştırılmıştır.

Yöntemler: Hematoloji bölümümüzde 2006-2017 yılları arasında takip edilen 41 MDS hastasının verileri analiz edildi. Sitogenetik, hematolojik ve prognostik ve karakteristik özellikler, PNH klon varlığı değerlendirildi. PNH klonu taraması için floresan ile işaretlenmiş inaktif toksin aerolizin metodu kullanıldı.

Bulgular: Çalışma grubu teyit edilmiş MDS tanılı 22 (%53,7) kadın ve 19 (%46,3) erkek hastadan oluşmaktaydı, ortalama yaş 68,20±9,84 (aralık, 45-85) idi. Sekiz hastada (%19,5) PNH klonu saptandı. PNH klon genişliği >%10, >%1, >%0,1, >%0,01 olarak sırasıyla; bir, bir, bir ve sekiz hastada (p<0,001 tüm alt gruplarda) saptandı.

Sonuç: MDS hasta grubumuzun yaklaşık 1/5'inde PNH klonu saptanmıştır. MDS ve PNH arasındaki klinik ve patofizyolojik ilişkinin daha iyi anlaşılması için geniş olgu serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, miyelodisplastik sendrom, FLAER

Introduction

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal disease of hematopoietic stem cells characterized by cytopenias due to ineffective hematopoiesis. It occurs more commonly

in advanced age and can transform into acute myeloid leukemia. Even though an etiologic factor cannot be identified in the vast majority of patients, exposure to benzene, chemotherapeutics, topoisomerase inhibitors

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mesut Ayer
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İstanbul, Turkey
Phone: +90 532 326 69 36 E-mail: mesutayerdr@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1977-0104

Received/Geliş Tarihi: 08 July 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 23 November 2017

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

and radiation are among predisposing factors for MDS (1). Refractory anemia (RA) with erythroid dysplasia, ring sideroblasts or cytopenias with multiple dysplasia as well as blastic changes in bone marrow can be observed in MDS, and common clinical symptoms include increased bleeding, frequency of infections, fatigue and weakness. However, some cases can stay dormant without any symptoms. A diagnosis of MDS is confirmed by peripheral smear, bone marrow aspiration and biopsy. Cytogenetic analysis and fluorescence *in situ* hybridization can also assist in estimating prognosis and determining disease subgroups.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a chronic, progressive, life-threatening, rare, and multi-systemic disease, developing as a result of somatic mutation of hematopoietic stem cell, and characterized by clonal, complement-mediated intravascular hemolysis (2).

PNH is caused by a somatic mutation of the phosphatidylinositol glycan A gene, which results in a partial or complete absence of synthesis of glucosylphosphatidylinositol cell membrane anchors and a subsequent deficiency (or total lack) of CD55 and CD59 cell-surface proteins of progeny cell populations (3). Clinically, PNH manifests with chronic intravascular hemolysis, bone marrow insufficiency and thrombosis, with patients generally grouped according to hemolytic or hypoplastic subtypes. The hemolytic type presents with chronic intravascular hemolysis, while pancytopenia is the most common symptom in the hypoplastic type.

Classical PNH may exist individually or may be accompanied by aplastic anemia (AA) or MDS. The gold standard technique for the diagnosis of PNH is based on the determination of proteins, such as CD55 and CD59 by flow cytometry, using two surface antibodies in at least two cell groups, including granulocytes.

There are no widely accepted evidence-based indications for the treatment of PNH. In classic PNH, eculizumab is recommended for patients with disabling fatigue, thromboses, transfusion dependence, frequent pain paroxysms, renal insufficiency, or other end-organ complications of the disease. Watchful waiting is appropriate for asymptomatic patients or those with mild symptoms. In patients with AA/PNH, therapy should be directed toward the underlying bone marrow failure with careful monitoring of the PNH clone using flow cytometry. Patients who meet criteria for severe AA should be managed with either allogeneic bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy depending on the age of the patient and the availability of a suitable human leukocyte antigen-matched sibling donor (4).

Investigations for PNH are recommended in MDS patients with RA, and an increased incidence of PNH (10-

17%) has been reported among patients with MDS (5-12). We report data from a study that evaluated the frequency of PNH in our MDS patients with RA.

Methods

Study Design

This retrospective, cross-sectional, observational study was based on clinical chart data from patients treated in the hematology department at a tertiary care center in Istanbul, Turkey between 2006 and 2017. All patients with a confirmed diagnosis of MDS based on relevant diagnostic tests and classified according to the World Health Organization (WHO) and French-American-British (FAB) criteria were included.

Study assessments and methods were approved by the local institutional review board (Haseki Training and Research Hospital Ethic Committee, no: 75/date: 03.01.2014) and were conducted in accordance with the current version of the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from all patients for inclusion and publication of anonymized data.

Sampling and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clone Analysis

Blood samples were collected in ethylenediaminetetraacetic acid tubes by peripheral venipuncture and were kept at room temperature. PNH clone analyses were conducted within 24 hours of sampling. Clones were analyzed in granulocytes according to the fluorescently labeled inactive toxin aerolysin (FLAER) method using commercially available kits (Becton Dickinson, New Jersey, USA, Cedarlane Labs, Burlington/Ontario, Canada).

Outcome Measures

Demographic data, including age, gender, and co-existing systemic diseases were collated to characterize the patient cohort. Flow-cytometry-derived PNH clone sizes were evaluated to assess the extent of PNH. Other outcomes measures included the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale (13), the International Prognostic Scoring System (IPSS) score, patient survival periods, and the magnitude of cytopenia (12).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences Program version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive data were expressed in terms of frequency and percentages, mean $\pm$ standard deviation and/or median $\pm$ interquartile range.

Results

Patients and Disease Characteristics

The study population comprised 22 (54%) female and 19 (46%) male patients with a confirmed diagnosis of MDS. The mean age of the subjects was 68.2 ± 9.8 (range, 45-85) years. The most frequent concurrent systemic diseases accompanying MDS were hypertension, diabetes mellitus and ischemic heart disease, observed in 22% of patients each.

The distributions of MDS patients categorised with respect to the FAB and WHO classifications, and the presence of PNH clones, are shown in Tables 1, 2, Figures 1, 2 respectively. Based on the FAB system, MDS was recorded as most frequently classified as RA, with five

Table 1. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones according to French-American-British-classified myelodysplastic syndrome type

FAB MDS type	PNH clone		Total
	No	Yes	
MDS-U	1	0	1
RA	19	5	24
RAEB	4	1	5
RAEB-2	1	0	1
RAEB-t	1	0	1
RARS	7	2	9
Total	33	8	41

MDS-U: Myelodysplastic syndrome unclassified, PNH: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, RA: Refractory anemia, RAEB: Refractory anemia excess blast, RAEB-t: Refractory anemia with excess blasts in transformation, RARS: Refractory anemia with ring sideroblasts, FAB: French-American-British

Table 2. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones according to World Health Organization-classified myelodysplastic syndrome type

WHO MDS type	PNH clone		Total
	No	Yes	
MDS-U	1	0	1
RA	12	1	13
RAEB-1	5	0	5
RAEB-2	1	1	2
RA-isolated del5q	0	2	2
RARS	3	1	4
RCMD	11	2	13
RCUD	0	1	1
Total	33	8	41

MDS-U: Myelodysplastic syndrome unclassified, PNH: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, RA: Refractory anemia, RAEB: Refractory anemia excess blast, RARS: Refractory anemia with ring sideroblasts, RCMD: Refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCUD: Refractory cytopenia with unilineage dysplasia, WHO: World Health Organization

patients confirmed as having PNH clones. Using the WHO system, equal numbers of patients overall were classified with RA or refractory cytopenia with multilineage dysplasia; but together these classifications contributed only three patients to the overall total; PNH-positive patients were therefore spread over a wider range of categories under the WHO system.

Cytogenetic Characteristics

Cytogenetic findings in this cohort are summarized in Table 3. The percentage of myeloblasts in bone marrow biopsy were <5% in 36 patients (88%), 5-10% in three (7%), and 10-20% in three patients (5%). PNH clones were detected in eight (20%) patients overall.

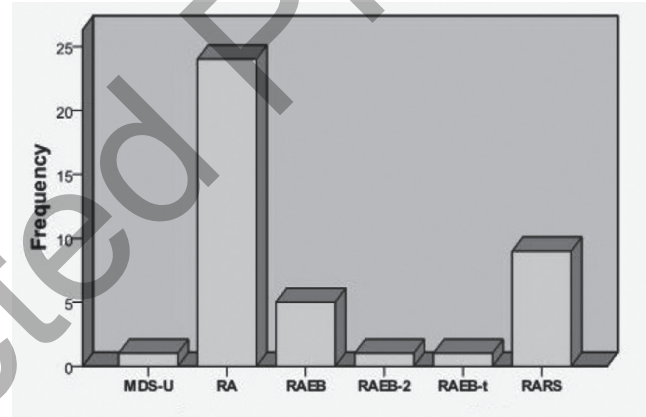


Figure 1. French-American-British classification of patients
MDS-U: Myelodysplastic syndrome unclassified, RA: Refractory anemia, RAEB: Refractory anemia excess blast, RAEB-t: Refractory anemia with excess blasts in transformation, RARS: Refractory anemia with ring sideroblasts

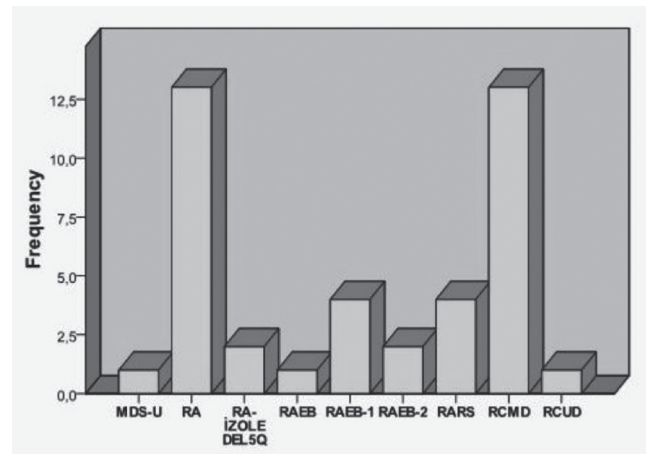


Figure 2. World Health Organization classification of patients
MDS-U: Myelodysplastic syndrome unclassified, RA: Refractory anemia, RAEB: Refractory anemia excess blast, RARS: Refractory anemia with ring sideroblasts, RCMD: Refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCUD: Refractory cytopenia with unilineage dysplasia

Outcome Measures

Results from evaluations of all patients according to the IPSS are summarized in Figure 3. Twenty-four cases were identified in the Int-1 risk group (59%), three patients

Table 3. Cytogenetic profile of myelodysplastic syndrome patients

	Frequency and percent (%)
11q23 (del)	1 (2.4)
46 XX	16 (39)
46 XY	16 (39)
47 XX+8	1 (2.4)
add (1) p32-36 [18]	1 (2.4)
del (11) (q13q23), der5, der12, der18	1 (2.4)
del (20) (q11,2)	1 (2.4)
del (5) (q31q35) +8, -18	1 (2.4)
del 5 (q12q33)[16]	1 (2.4)
del5q	1 (2.4)
Insufficient metaphase	1 (2.4)

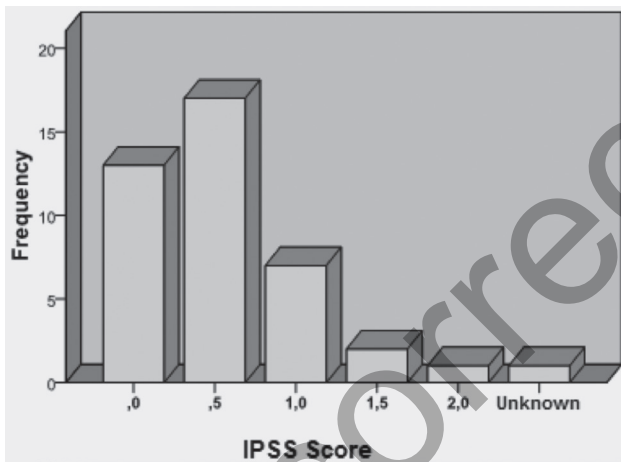


Figure 3. Distribution of International Prognostic Scoring System scores in myelodysplastic syndrome patients
IPSS: International Prognostic Scoring System

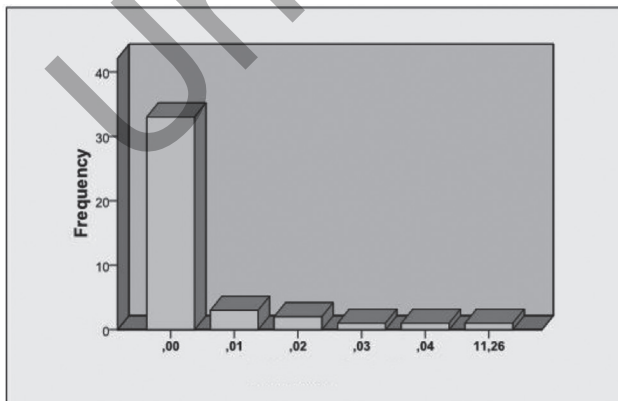


Figure 4. Frequency of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone size

were diagnosed with Int-3 (7%) and 13 MDS patients were in the low-risk group (32%). Performance status on the ECOG scale revealed a score of 1 in 30 patients (73%), 1.5 in one patient (2%), 2 in six patients (15%), and 3 in one patient (2%). Median survival times were 3.5 years in 24 patients (59%), 5.7 years in 12 (29%) and 1.2 years in three patients (7%).

As illustrated in Table 4 and Figure 4, it can be postulated that PNH clone size in MDS patients is most frequently very low (<1%).

Discussion

Based on these data, we estimate that PNH, which has previously been linked with MDS and other bone marrow failure syndromes (2,5), occurs in approximately one-fifth of patients with MDS in Turkey.

Due to small PNH clone sizes, patients with MDS may not display obvious signs of hemolysis. However, PNH clone sizes can now be conveniently and accurately determined using modern flow cytometry methods (5,8,14). The pathogenesis of PNH leaves red cells, platelets and neutrophils vulnerable to attack by the complement system, with subsequent hemolysis and platelet activation resulting in severe end-organ damage and a high risk of thrombosis (15). In particular, thrombosis, a major cause of mortality in PNH, is thought to originate from both activation of the complement system and adenosine diphosphat (16).

The link between the immune system and PNH has not yet been fully elucidated. In addition to deficiencies of CD55 and CD59, immune selection for PNH stem cell proliferation may play a crucial role in PNH pathogenesis (14). Interestingly, PNH cells have been found to be equivalent to normal cells in terms of their capability to elicit an immune response in tissue cultures (15).

Despite a general agreement that PNH clonal expansion occurs in some MDS patients, some controversial issues exist, including: 1) the type of MDS associated with PNH; 2) techniques adopted for routine laboratory measurement of PNH clones; and 3) the pathophysiological interpretation of PNH clones in MDS. Previously reported data indicate that PNH, as opposed to leukemia, is more likely to exist in MDS patients presenting with bone marrow failure (17,18). However, the prognostic significance of PNH in MDS

Table 4. Distribution of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone sizes

Clone size	Number (%) of patients	p value
>0.1	1 (2.4)	<0.001
>0.01	1 (2.4)	<0.001
>0.001	1 (2.4)	<0.001
>0.0001	8 (19.5)	<0.001

patients requires further investigation (5,6). Dysregulation of apoptosis may be involved in pathogenesis of PNH, and the resistance of leukocytes to apoptosis in bone marrow may contribute to selection of a PNH clone. Expansion of the selected (PNH) clone may subsequently lead to clinical manifestations (14).

In a previous prospective multicenter study of PNH in patients with bone marrow failure, PNH clones were detected in 17% of MDS patients based on findings from high sensitivity flow cytometry (19). The detection of even small clone sizes can now be accomplished using the FLAER method, as adopted in the current study. Patients with MDS categorized to the RA group, according to the FAB classification, have been associated with a higher risk of PNH (20). Even though the number of patients in our cohort was too limited to postulate such a relationship, patients with a clone size >0.1%, >1% and >10% were categorized into the RA subgroup. We therefore suggest that the prognostic significance and correlation of RA associated with PNH should be investigated in further studies.

According to the National Comprehensive Cancer Network guidelines, the detection of PNH clones >10% in size is sufficient for the confirmation of a diagnosis of PNH, and a positive result for PNH clones in an MDS patient constitutes an indication for immunosuppressive treatment (21). While we assume that findings from the current study can be extrapolated to the wider MDS patient population, the interpretation of these data is subject to limitations owing to the cohort size and study methodology. Our observations were based on a relatively small number of patients, irrespective of the rarity of PNH in MDS, which makes it difficult to assess pathophysiological links between these two conditions. Moreover, the influence of ethnic or socio-economic factors on our findings cannot be fully assessed. Despite these restrictions, we believe that these data provide an overview of MDS and PNH in Turkey, and serve as a reminder for increased awareness of the possible occurrence of PNH in patients with MDS.

Conclusion

This study indicates that PNH clones exist in approximately one-fifth of MDS patients. The pathophysiological association between MDS and PNH needs to be investigated in further clinical studies based on larger, possibly international patient populations.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.A. Concept: M.A. Design: M.A. Data Collection or Processing: M.A., M.Ö.Ç. Analysis or Interpretation: M.A., M.Ö.Ç., E.H.A., F.Ş., F.A.A., T.E., O.H.K. Literature Search: M.Ö.Ç., T.E., O.H.K. Writing: M.A., M.Ö.Ç., O.H.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112:45-52.
2. Sahin F, Akay OM, Ayer M, et al. PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res* 2016;6:19-27.
3. Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86:3277-86.
4. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009;113:6522-7.
5. Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and myelodysplastic syndromes: clonal expansion of PIG-A-mutant hematopoietic cells in bone marrow failure. *Haematologica* 2009;94:3-7.
6. Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H, Hillmen P, Hill A. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol* 2009;46(Suppl 1):1-16.
7. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253-8.
8. Nakakuma H, Nagakura S, Iwamoto N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in bone marrow of patients with pancytopenia. *Blood* 1995;85:1371-6.
9. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699-709.
10. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123-8.
11. Iwanaga M, Furukawa K, Amenomori T, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998;102:465-74.
12. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
14. Horikawa K, Nakakuma H, Kawaguchi T, et al. Apoptosis resistance of blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1997;90:2716-22.
15. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2007;137:181-92.
16. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102:3587-91.

17. Nyland SB, Krissinger DJ, Clemente MJ, et al. Seroreactivity to LGL leukemia-specific epitopes in aplastic anemia, myelodysplastic syndrome and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a bone marrow failure consortium study. *Leuk Res* 2012;36:581-7.
18. Wang SA, Pozdnyakova O, Jorgensen JL, et al. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. *Haematologica* 2009;94:29-37.
19. Raza A, Ravandi F, Rastogi A, et al. A prospective multicenter study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure. *Cytometry B Clin Cytom* 2014;86:175-82.
20. Srivastava S, Naseem S, Gupta R, Kashyap R, Chaudhary R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in a case of myelodysplastic syndrome rapidly progressing to acute leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2009;25:33-5.
21. NCCN. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines (2014). [cited 2014 12 November]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site



Evaluation of Hypogammaglobulinemia in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients and Its Relation to Poor Prognostic Factors

Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarında Hipogamaglobulineminin ve Olumsuz Prognostik Faktörler ile İlişisinin Değerlendirilmesi

✉ Mesut Ayer, ✉ Çağan M. Akay*, ✉ Fatma Aylin Ayer*, ✉ Deniz Özmen**, ✉ Tayfun Elibol***

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İstanbul, Turkey

*University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, İstanbul, Turkey

**İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Hematology, İstanbul, Turkey

***Marmara University, Pendik Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İstanbul, Turkey

Abstract

Öz

Aim: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a heterogenous disease with variable clinical course. Rai staging system is used for at least 40 years to predict prognosis and need for treatment but more prognostic factors are needed. Infections have been known to have a significant impact on patients with CLL. It is postulated that hypogammaglobulinemia accounts for the high infection rate. The severity of hypogammaglobulinemia is correlated with disease stage and duration.

Methods: Data of patients who were diagnosed with CLL according to the the National Cancer Institute Working Group criteria were analyzed retrospectively. The patients were classified according to absolute lymphocyte count, immunoglobulin (Ig) levels, Rai stage, organomegaly, mass lymphadenopathy, lymphocyte doubling time (LDT), presence of B symptoms and treatment status.

Results: We found that low IgA levels were associated with LDT and splenomegaly indicating disease burden and activity. The patients with low IgA and IgM levels received more treatment than others with normal Ig levels.

Conclusion: In our study, we could not find a significant relationship between the stage and Ig levels but low IgA and IgM levels were significantly associated with need for treatment. Therefore, we suggest measuring IgA and IgM levels which is a simple and inexpensive test, to predict which patients may need treatment and should be observed closely.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, hypogammaglobulinemia, chronic lymphocytic leukemia prognosis, immunoglobulins

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) değişik klinik gidiş gösteren heterojen bir hastalıktır. Rai evreleme sistemi 40 yıldan uzun süredir prognozu ve tedavi ihtiyacını belirlemekte kullanılmakla beraber daha fazla prognostik faktöre ihtiyaç vardır. Enfeksiyonların KLL hastalarında önemli etkileri olduğu ve enfeksiyon sıklığındaki artışta hipogamaglobulineminin etkisi olduğu bilinmektedir. Hipogamaglobulineminin şiddeti ile hastalığın evre ve süresi ile ilişkilidir.

Yöntemler: Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu kriterlerine göre KLL tanısı almış olan hastaların verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastalar, mutlak lenfosit sayısı, immünoglobulin (Ig) düzeyleri, Rai evresi, organomegali, lenfadenopati durumu, lenfosit sayısı ikiye katlanma zamanı, B semptomlarının varlığı ve tedavi durumuna göre sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Düşük IgA düzeylerinin hastalık yükünü ve aktivitesini gösteren lenfosit sayısı ikiye katlanma zamanı ve splenomegali ile ilişkili olduğunu bulduk. Düşük IgA ve IgM düzeylerine sahip olan hastaların normal Ig düzeylerine sahip olanlara göre daha fazla tedavi aldıklarını saptadık.

Sonuç: Çalışmamızda, hastalık evresi ile Ig düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık fakat düşük IgA ve IgM düzeyleri ile tedavi ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Bu nedenle, hastaların tedavi ihtiyacını belirlemede basit ve ucuz birer test olan Ig düzeylerinin ölçülmesini ve yakın takibini öneriyoruz.

Anahtar Sözcükler: Kronik lenfositik lösemi, hipogamaglobulinemi, kronik lenfositik lösemi prognoz, immünoglobulinler

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mesut Ayer

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İstanbul, Turkey

Phone: +90 532 326 69 36 E-mail: mesutayerdr@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1977-0104

Received/Geliş Tarihi: 08 July 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 24 December 2017

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL), is characterized by accumulation of mature B lymphocytes in peripheral blood, bone marrow, spleen and lymph nodes (1,2). Lymphocytes are recognised by the expression of at least one of the B antigens which is accompanied by expression of T cell marker CD5 (3,4). Generally, lymphocytosis ($>5 \times 10^9$) is found, but in minority of cases, presence of lymphadenopathy is the major presentation (5). CLL is the most common form of leukemias. Annually, 1500 new cases are diagnosed in the United States of America (6,7). Average age at diagnosis is 65 years (1). Each year, 4500 Americans die from CLL complications (8).

Infections have been known to have a significant impact on clinical course of patients with CLL. 50-60% of patients are lost due to infections. It is postulated that hypogammaglobulinemia accounts for the high infection rate. The severity of hypogammaglobulinemia is correlated with the stage and duration of the disease. Hypogammaglobulinemia is probably related to non-clonal CD5 (-) B cell abnormality and down-regulation of B cell Ig synthesis by large granular lymphocytes found in CLL patients. There is no consensus about deficiency of which class of Igs causes susceptibility to infections (9-12).

In this study, we aimed to investigate the frequency of hypogammaglobulinemia in CLL patients and its relationship with poor prognostic factors.

CLL is a heterogeneous disease with variable clinical course. The Rai staging system has been used for at least 40 years to predict prognosis and need for treatment but more prognostic factors are needed. Conventional clinical prognostic factors are Rai or Binet stage, lymphocyte doubling time (LDT) and bone marrow infiltration pattern. Biological prognostic factors are elevated serum beta-2 microglobulin, thymidin kinase and soluble CD23 levels, presence of p53 expression, somatic mutations in immunoglobulin (Ig), variable heavy chain region, CLL cell surface expression of CD38, intracellular zeta-associated protein-70 (ZAP-70) positivity, some chromosomal abnormalities (e.g. del 17p), and more than 10% prolymphocytes in peripheral blood (13-23).

Methods

Data of patients, who were diagnosed with CLL according to the National Cancer Institute Working Group criteria, were analyzed retrospectively. Absolute lymphocyte, platelet counts, hemoglobin and IgG levels at the time of diagnosis were recorded. The patients were classified according to absolute lymphocyte count, Ig levels, Rai and modified Rai stage, organomegaly, mass lymphadenopathy (>7 cm LDT, presence of B symptoms, and treatment status).

IgA, IgG and IgM levels were analyzed by immunoturbidimetry (Beckman Coulter AU2700, California).

Study assessments and methods were approved by the local institutional review board (Haseki Training and Research Hospital Ethics Committee, no: 28R/2018, dated 08.05.2018) and were conducted in accordance with the current version of the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from all patients for inclusion and publication of anonymized data.

Statistical Analysis

Statistical analysis was done using SPSS version 16.0 statistical program. To evaluate the relationship between Ig levels and variables, the Student's t-test, Mann-Whitney U test, Fisher's exact test, and a chi-square were used. Correlation analyses were made by Pearson's correlation coefficient. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Sixty six patients (37 male, 29 female) were enrolled in the study. Patient characteristics are shown in Table. The median age was 69 (range: 41-86) years. The median age was 74 for stage 0, 67 for stage 1, 61 for stage 2, and 58.5 for stage 4. Age and Rai stages were reversely proportional ($p=0.021$). Ig levels were not correlated with age and gender.

Percentage of Ig levels below reference values for each Ig class were 21.2% for IgA (<70 mg/dL), 10.6% for IgG (<700 mg/dL), and 37.9% for IgM (<40 mg/dL). We could not find a significant correlation between Ig levels and Rai stage. IgA and IgM levels were significantly lower in patients who received treatment ($p=0.011$ and $p=0.030$, respectively). The median absolute lymphocyte count was $25900/\text{mm}^3$ ($2900-131000/\text{mm}^3$). Lower IgA (<70 mg/dL) and IgM levels (<40 mg/dL) were related to higher absolute lymphocyte levels ($p=0.17$ and $p=0.10$, respectively). Lymphocyte counts were found to be statistically significantly increased with disease progress ($p<0.001$).

Lower Ig levels were not correlated with presence of B symptoms. Shorter LDT (<6 months) was significantly correlated with low IgA levels ($p=0.030$) and higher Rai stage ($p=0.0001$).

Of 28 patients, in whom genetic analysis was made, karyotype abnormality was found in only eight patients. One patient had 46,XX/complex karyotype, one patient had 47,XY+8, one patient had del 11q22, one patient had del 11q23, and four patients had del 13q. There was no significant correlation between Ig subtype and each genetic abnormality. Karyotype abnormality was not associated with need for treatment.

Mass lymphadenopathy (>7cm) was not related with low Ig levels, but strongly correlated with higher Rai stages ($p<0.001$). Only low levels of IgA was significantly related with splenomegaly ($p=0.001$).

Discussion

CLL is the most frequent leukemia type in adults and has a variable clinical course. Infections are attributed mainly to hypogammaglobulinemia. Other risk factors are defects in cellular immunity and complement system, and immunosuppressive treatment applied to the patients. Our goal was to investigate the frequency of hypogammaglobulinemia and its relationship with poor prognostic factors.

Table. Patients characteristics

Age (years), median (min-max)	69 (41-86)
Gender, n (%)	
Male	37 (56%)
Female	29 (44%)
Hemoglobin level (g/dL), median (min-max)	12.5 (6.6-16.40)
Lymphocyte count/mm ³ , median (min-max)	25900 (2900-131000)
Platelet count/mm ³ , median (min-max)	210000 (67000-401000)
Rai stage, n (%)	
0	27 (40.9%)
1	11 (16.6%)
2	19 (28.7%)
3	7 (10.6%)
4	2 (3%)
IgA level, median (min-max)	155 (14.6-455 mg/dL) (RR: 70-400 mg/dL)
IgG level, median (min-max)	1047.5 (284-2365 mg/dL) (RR: 700-1600 mg/dL)
IgM level, median (min-max)	45.5 (8-241 mg/dL) (RR: 40-230 mg/dL)
Lymphocyte doubling time, n (%)	
<6 months	8 (12.1%)
>6 months	49 (74.2%)
Lost data	9 (13.6%)
Lymphadenopathy, n (%)	
>7cm	5 (7.5%)
<7cm	61 (92.5%)
B symptoms, n (%)	
Yes	18 (27.2%)
No	48 (72.8%)
Splenomegaly, n (%)	
Yes	23 (34.8%)
No	43 (65.2%)
Treatment status, n (%)	
Yes	21 (31.8%)
No	45 (68.2%)
Min: Minimum, Max: Maximum, IgA: Immunoglobulin A, IgG: Immunoglobulin G, IgM: Immunoglobulin M, RR: Reference range	

Parikh et al. (24) divided 3168 patients into two groups as under and over 55 years age and found that 44% of patients younger than 55 years of age had stage 0, 53% had stage 1-2, 3% had stage 3-4 disease. 57% of patients over 55 years had stage 0, 37% had stage 1-2, and 6% had stage 2-4 disease. Younger patients presented mostly with stage 1-2 disease. In the same study, 66% of patients under 55 years and 67% of patients over 55 years were male. In their study, Mauro et al. (25) also found that of 335 patients 65% were male and 35% were female. Another study evaluated 71 CLL patients of whom 76% were male, 24% were female and median age was 58 years. In the same study, 16.9% of patients were having stage 0, 69%, stage 1-2 and 14.1% were having stage 3-4 disease. In our study 56% were male, 44% were female, the male-to-female ratio was 1.27:1 and the median age was 69 years (range: 41-86). Twenty-seven patients (40.9%) had stage 0, 11 (16.7%), stage 1, 19 (28.8%), stage II, seven (10.6%), stage III, and two patients (3%) had stage IV disease. Compared to the literature, our male-to-female ratio was lower. The number of patients with advanced disease was higher because our clinic is a center where patients requiring treatment are commonly referred.

In previous studies, a significant relationship between absolute lymphocyte count and survival or response to treatment could not be demonstrated (25,26). In our study, we found a strong correlation between disease stage and absolute lymphocyte count ($p=0.001$). Also, patients with low IgA and IgM levels appeared to have higher absolute lymphocyte count, but there was no significant relationship between IgG and absolute lymphocyte count. Although not accepted as a poor prognostic factor in the literature, we believe further research are needed to elicit the importance of this variable which is frequently used during the follow-up of patients (27,28).

In several studies, chromosomal abnormalities have been reported in 53-77% of CLL patients (29-31). The most frequently genetic alterations were del 13q, trisomy 12, del 11q, del 17p and del 6q. It is known that, del 11q and del 17p are associated with high disease activity (30). el Rouby et al. (32) investigated p53 mutation in CLL patients and found that p53 mutation was associated with progressed disease. In our study, fluorescence *in situ* hybridization (FISH) analysis was made in 29 of 66 patients. In eight patients, different genetic abnormalities were found. Compared to the literature, the rate of FISH positivity in our study was low due to lack of genetic information. In four patients, del 13q, which is associated with good prognosis, was found. Poor prognostic del 11q was found in two patients, del 17p was not found in any of the patients. Due to low number of patients and poor prognostic cytogenetic abnormalities, we could not find

an association between karyotype abnormalities and high stage.

It is advised to use the International Workshop on CLL (iwCLL) criteria to initiate treatment in CLL patients (33). Otherwise, absolute lymphocyte count and hypogammaglobulinemia in the absence of iwCLL criteria do not indicate treatment. In their study, Parikh et al. (34) found that 26% of 1485 CLL patients had hypogammaglobulinemia. Poor prognostic factors like advanced Rai stage and CD49d expression were associated with greater risk of hypogammaglobulinemia and patients with low Ig levels progressed rapidly. In our study, we could not find a significant relationship between hypogammaglobulinemia and disease stage (p value for IgA, IgG and IgM: 0.162, 0.487 and 0.188, respectively). Shvidel et al. (35) analyzed Ig levels in 1113 patients from the Israeli CLL Study Group diagnosed with Binet A CLL in 25 years and found that age above 65, male gender, CD38 and ZAP-70 expression, elevated beta-2 microglobulin levels and lymphadenopathy were associated with shorter survival time but no relationship of survival time with hypogammaglobulinemia and paraproteinemia was found. Patients with low IgA levels needed treatment more than other groups.

In several studies, shorter LDT was found to be associated with poor prognosis (36,37). In our study, similar to the literature, there was a significant correlation between LDT and disease stage ($p < 0.001$). Additionally, we found that patients with LDT shorter than six months, had lower IgA levels ($p = 0.030$). According to the iwCLL guideline, a LDT of shorter than six months or elevation of lymphocyte count by 50% in two months are indications for treatment. Therefore, it is advisable to more frequently follow patients with a Rai stage 0-1-2 or Binet stage A-B and with low IgA levels.

In previous studies, it has been shown that hypogammaglobulinemia may precede CLL years before the disease emerges (38). In the study by Parikh et al. (34), it was found that low IgG levels were associated with progressed disease and high CD49d expression. Time to first treatment was shorter in patients with low IgG levels. In our study, we could not find a significant relationship between patients' stages and Ig levels (p value for IgA, IgG and IgM respectively; 0.162, 0.487 and 0.188), but low IgA and IgM levels were significantly associated with need for treatment ($p = 0.011$ and $p = 0.030$, respectively).

In the literature, it is mentioned that del 11q positivity is associated with mass lymphadenopathy, both indicating poor prognosis (39,40). In our study, mass lymphadenopathy was related to advanced stage but not to low Ig levels (p value for IgA, IgG and IgM: 0.94, 0.462 and 0.36, respectively).

In several studies, it has been shown that splenomegaly is related to disease burden and poor prognostic factors (41,42). In our study, patients with low IgA levels had more severe splenomegaly but there was no significant relationship between Ig levels and B symptoms.

Conclusion

In our study, we found that low IgA levels were associated with LDT and splenomegaly which indicate disease burden and activity. Patients with low IgA and IgM levels received more treatment than others with normal Ig levels. Therefore, we suggest measuring IgA and IgM levels which is a simple and inexpensive test, to predict which patient may need treatment and should be observed closely.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.A. Concept: M.A. Design: M.A. Data Collection or Processing: M.A., Ç.M.A. Analysis or Interpretation: M.A., Ç.M.A., F.A.A., D.Ö., T.E. Literature Search: Ç.M.A., D.Ö., T.E., Writing: M.A., Ç.M.A., D.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005;352:804-15.
- Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995;333:1052-7.
- Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994;8:1640-5.
- Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol* 1997;108:378-82.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107:265-76.
- Zent CS, Kyasa MJ, Evans R, Schichman SA. Chronic lymphocytic leukemia incidence is substantially higher than estimated from tumor registry data. *Cancer* 2001;92:1325-30.
- Maurer C, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:2153-66.
- Molica S, Levato D, Levato L. Infections in chronic lymphocytic leukemia. Analysis of incidence as a function of length of follow-up. *Haematologica* 1993;78:374-7.

10. Hudson RP, Wilson J. Hypogammaglobulinemia and chronic lymphatic leukemia. *Cancer* 1960;13:200-4.
11. Itälä M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1992;48:266-70.
12. Kay NE, Perri RT. Evidence that large granular lymphocytes from B-CLL patients with hypogammaglobulinemia down-regulate B-cell immunoglobulin synthesis. *Blood* 1989;73:1016-9.
13. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990-7.
14. Byrd JC, Stilgenbauer S, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:163-83.
15. Hamblin TJ. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:455-68.
16. Melo JV, Catovsky D, Galton DA. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. I. Clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediate group. *Br J Haematol* 1986;63:377-87.
17. Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl 14):107-14.
18. Källander CF, Simonsson B, Hagberg H, Gronowitz JS. Serum deoxythymidine kinase gives prognostic information in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1984;54:2450-5.
19. Sarfati M, Chevret S, Chastang C, et al. Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1996;88:4259-64.
20. Gaidano G, Ballerini P, Gong JZ, et al. p53 mutations in human lymphoid malignancies: association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5413-7.
21. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-7.
22. Chan AC, Irving BA, Fraser JD, Weiss A. The zeta chain is associated with a tyrosine kinase and upon T-cell antigen receptor stimulation associates with ZAP-70, a 70-kDa tyrosine phosphoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:9166-70.
23. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910-6.
24. Parikh SA, Rabe KG, Kay NE, et al. Chronic lymphocytic leukemia in young (≤ 55 years) patients: a comprehensive analysis of prognostic factors and outcomes. *Haematologica* 2014;99:140-7.
25. Mauro FR, De Rossi G, Burgio VL, et al. Prognostic value of bone marrow histology in chronic lymphocytic leukemia. A study of 335 untreated cases from a single institution. *Haematologica* 1994;79:334-41.
26. Mozaheb Z, Hasanzadeh NazarAbadi MH, Aghaee MA. Chronic lymphocytic leukemia and prognostic factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:3009-13.
27. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S, et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2007;25:4648-56.
28. Şermin A. Gazi üniversitesi Hematoloji Bölümünde izlenen KLL hastalarının tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2013.
29. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910-6.
30. Jarosová M, Jedlicková K, Holzerová M, et al. Contribution of comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization to the detection of chromosomal abnormalities in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Onkologie* 2001;24:60-5.
31. Dewald GW, Brockman SR, Paternoster SF, et al. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;121:287-95.
32. el Rouby S, Thomas A, Costin D, et al. p53 gene mutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia is associated with drug resistance and is independent of MDR1/MDR3 gene expression. *Blood* 1993;82:3452-9.
33. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
34. Parikh SA, Shanafelt TD, Rabe KG, et al. Hypogammaglobulinemia In Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Correlates and Outcomes. *Blood* 2013;122:4178.
35. Shvidel L, Tadmor T, Braester A, et al. Serum immunoglobulin levels at diagnosis have no prognostic significance in stage A chronic lymphocytic leukemia: a study of 1113 cases from the Israeli CLL Study Group. *Eur J Haematol* 2014;93:29-33.
36. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987;60:2712-6.
37. Mozaheb Z, Hasanzadeh NazarAbadi MH, Aghaee MA. Chronic lymphocytic leukemia and prognostic factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:3009-13.
38. Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood* 2009;114:4928-32.
39. Tsimberidou AM, Tam C, Abruzzo LV, et al. Chemoimmunotherapy may overcome the adverse prognostic

- significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2009;115:373-80.
40. Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood* 1997;89:2516-22.
41. Del Poeta G, Maurillo L, Venditti A, et al. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:2633-9.
42. Mauro FR, De Rossi G, Burgio VL, et al. Prognostic value of bone marrow histology in chronic lymphocytic leukemia. A study of 335 untreated cases from a single institution. *Haematologica* 1994;79:334-41.

Uncorrected Proof



Adnexal Torsion: Difficulty in Diagnosis and Management

Adneksiyal Torsiyon: Tanı ve Tedavide Zorluk

Emre Erdem Taş, Ayşe Filiz Yavuz

Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: To investigate both the diagnostic value of Doppler ultrasonography and factors influencing surgical intervention in patients with adnexal torsion (AT).

Methods: We retrospectively examined medical records of 66 women with AT in a single center between January 2007 and December 2016.

Results: Forty-three out of 66 patients (65.1%) with AT were correctly diagnosed preoperatively. On Doppler examination, reduced ovarian arterial blood velocity was observed in 39 patients (59.1%); and the sensitivity was 0.67. AT was diagnosed in 49 patients (74.2%) via laparotomy, and the number of patients who were subjected to radical treatment was higher than that of patients managed with conservative treatment (54.6% vs 45.4%). Although there was no difference in the surgical approaches (laparoscopy vs laparotomy) between the groups, age, gravidity, parity, body mass index, and ovarian cyst size were significantly lower in patients who were treated conservatively ($p<0.05$).

Conclusion: The diagnostic value of Doppler examination for AT is limited and the decision for surgical management should not be delayed based on Doppler results. Early age, low gravidity, parity and body mass index, and small size of ovarian cyst on ultrasonography were indication for conservative treatment, whereas black-bluish macroscopic appearance had no influence on the preference towards the selection of treatment.

Keywords: Adnexa uteri, torsion abnormality, ultrasonography, Doppler, color, disease management

Öz

Amaç: Adneksiyal torsiyonlu (AT) hastalarda Doppler ultrasonografinin tanısal değeri ve cerrahi müdahaleyi etkileyen faktörlerin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Ocak 2007-Aralık 2016 tarihleri arasında, tek merkezde AT'si bulunan 66 kadının tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Operasyon öncesi 66 hastanın 43'ünde (%65,1) doğru tanı konulmuştu. Doppler incelemede, 39 hastada (%59,1) overyan arterde akım kaybı olduğu izlendi; ve duyarlılık 0,6 idi. Kırk dokuz hastada (%74,2) AT tanısı laparotomi ile konulmuştu ve radikal tedavi konservatif tedaviye göre daha fazla hastada uygulanmıştı (%54,6'ya karşı %45,4). Her ne kadar cerrahi yaklaşımlara (laparoskopiyeye karşı laparotomi) göre gruplar arasında fark olmasa da; yaş, gravidite, parite, vücut kütle indeksi ve over kist boyutu, konservatif tedavi uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$).

Sonuç: AT için Doppler incelemesinin tanı değeri sınırlıdır ve cerrahi tedavi kararı Doppler sonuçlarına göre geciktirilmemelidir. Erken yaş, düşük gravidite, parite ve vücut kitle indeksi, ultrasonografide küçük çaplı over kisti konservatif tedavi yönünde etkililikten, siyah-mavimsi makroskopik görünümün tedavi seçimi üzerinde etkisinin olmadığı gösterildi.

Anahtar Sözcükler: Uterus ekleri, torsiyon anormalliği, ultrasonografi, Doppler, renkli, hastalık yönetimi

Introduction

Adnexal torsion (AT) is a gynecological emergency and occurs as a result of interruption of the blood flow due to distortion of the adnexa, ovary, and rarely the fallopian tube alone (1). In the absence of treatment, the ischemia results in necrosis of the ovary, fallopian tube, or the entire adnexal tissue. When necrosis occurs, it is followed by loss of the ovary or adnexa, and necrosis may

adversely affect fertility in young patients (2,3). Rarely, AT can cause potentially fatal complications because of necrosis and release of cytokines, which can cause pelvic thrombophlebitis or indeed peritonitis (4).

AT is a diagnostic challenge for both patients and clinicians. In many patients, except for a mild leukocytosis, laboratory findings are usually normal (5). Ultrasonography (USG) imaging findings (i.e. unilateral ovarian enlargement,

ovarian mass, uniform peripheral cystic structures and free pelvic fluid in the cul-de-sac) and Doppler studies (absence of ovarian venous and arterial vasculature) might be helpful; however, none of them are specific for the diagnosis of AT (1,5-7). Currently, the only definitive method of diagnosis is surgery, either laparoscopy or laparotomy.

Patients with AT can be treated either conservatively (untwisting) or via a radical (excision of the twisted adnexa with/without hysterectomy) approach. While radical treatment was common in the past, with the latest reports demonstrating recovery of the ovarian function following conservative treatment, many authors have recommended untwisting for AT (1,5,8-10). However, this recommendation is not universally practiced, yet (11,12).

In this study, we evaluated the demographic, clinical, and surgical characteristics of patients who were hospitalized for suspected AT or were diagnosed with AT during surgery, in the last 10 years. We investigated both, the diagnostic value of Doppler USG and factors influencing surgical intervention.

Methods

This retrospective study, was approved by the Ethical Review Board (approval no: 26379996/82) of Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine (Ankara, Turkey), the medical records of women who were hospitalized for suspected AT and/or those in whom AT was detected intraoperatively at Ankara Yıldırım Beyazıt University Ankara Atatürk Training and Research Hospital from January 2007 to December 2016 were reviewed. All participants provided oral informed consent. Research was conducted in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

A total of 76 women were detected to have AT during the study period; however only 66 women, whose diagnosis was confirmed by surgery, were enrolled in this study. Data of patients' demographics [age, gravidity, parity, body mass index (BMI, kg/m²)], clinical characteristics [preoperative serum hemoglobin (Hb, g/dL) level, USG findings (if present, both the maximum ovarian cyst size and free pelvic fluid diameter (cm), velocity of ovarian arterial blood flow measured by Doppler USG) and period of time from the emergency room to surgery] and morphological characteristics [macroscopic appearance of the adnexa during surgery (black-bluish vs normal)] and type of surgical intervention [laparoscopy vs. laparotomy, conservative (untwisting ± cystectomy) vs radical (adnexectomy ± hysterectomy)], were retrieved from the hospital records. Once all patients' demographic, clinic, and surgical characteristics were summarized, both, the diagnostic value of Doppler USG and the related factors that influenced the surgical interventions were evaluated.

Statistical Analysis

All statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows software version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the data normality. Independent samples t-test and Mann-Whitney U tests were used to compare the groups for the distribution of parametric and non-parametric variables. Categorical variables were compared using the chi-squared test. A value of less than 0.05 was considered statistically significant and odds ratios and 95% confidence intervals (95% CI) were determined.

Results

The study design is represented in a flow chart (Figure). The preliminary diagnosis of AT was confirmed in 43 out of 53 patients (81.1%) during surgery; while only 43 out of 66 patients (65.1%) with AT were correctly diagnosed, preoperatively. In contrast, ovarian cyst rupture (OCR) was the most frequent misdiagnosis in patients with AT (31%).

Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of patients with AT. Sixty of 66 patients (91%) were in the reproductive age group and the rest were post-menopausal. Thirty-one (47%) of 66 patients were nulliparous. All the 66 patients, who were diagnosed with AT, were examined with Doppler USG, and reduced ovarian arterial blood velocity was observed in only 39 patients (59.1%). The calculated sensitivity and positive

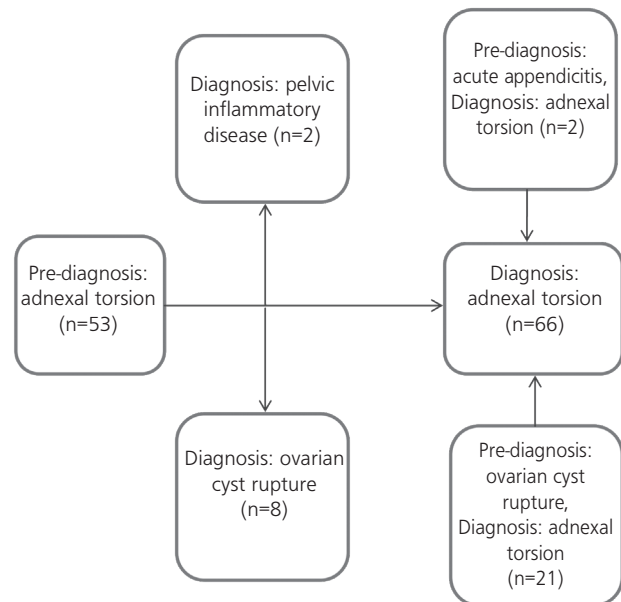


Figure. The flow-diagram of all patients (n=76) who had hospitalized with the preliminary diagnosis of adnexal torsion or had diagnosed

predictive value of Doppler examination in predicting AT were 0.67 and 0.81, respectively.

Table 2 summarizes the surgical details of patients with AT. AT was diagnosed in 49 patients during laparotomy and radical treatment was more often considered than conservative treatment (54.6% vs 45.4%). In the "radical treatment group," except for one postmenopausal patient who refused hysterectomy, hysterectomy with salpingo-oophorectomy was performed for postmenopausal patients (n=5). When the patients were grouped according to surgical approaches (laparoscopy vs

laparotomy), and compared in terms of demographic and clinical characteristics; the differences were not significant ($p>0.05$) (Table 3). On the other hand, when the patients were grouped according to surgical interventions (conservative vs radical) and compared in terms of same parameters; age, gravidity, parity, BMI, and ovarian cyst size were significantly lower in patients who were treated with conservative treatments ($p=0.005$, 0.01, 0.01 and 0.04, respectively) (Table 3). However, the black-bluish macroscopic appearance of twisted adnexa had no correlation with the choice of surgical intervention (conservative vs radical treatment) ($p=0.12$) (Table 3).

Discussion

AT can occur in women of any age, although it generally occurs during the early reproductive years. In a report from Korea, the incidence of AT among women of all ages was 5.9 per 100,000 women, and the average age of occurrence of AT was 33.79 years (13). Benign ovarian cysts, which are more common in reproductive years, were an attempted explanation of this condition (1). In previous reports, ovarian cysts were detected in more than 90% of patients who presented with AT, and the average size of the cysts on USG varied between 6 and 8 cm (11-15). In our case series, both the mean age of patients (30.6 years) and cyst size (7.4 cm) were consistent with previous reports; however, the percentage of detected ovarian cysts (74.2%) was slightly lower than others.

A prompt diagnosis and surgical intervention is necessary to preserve both, adnexal structure and function in patients with AT. However, the proportion of cases correctly diagnosed before surgery varied between 22% and 66% (1,12). To improve diagnostic accuracy, Doppler USG examination has been recommended; however, the diagnostic value of preoperative Doppler examination is still debatable (11,15-18). In our case series, 65.1% of patients with AT were correctly diagnosed preoperatively, whereas the sensitivity of Doppler USG examination in diagnosis was 59.1%. As a result, we agree with other authors that the diagnostic value of Doppler USG in the diagnosis of AT is limited when AT is suspected and surgical treatment should be preferred in emergency.

Although early diagnosis and surgical salvage attempts are recommended for AT, the time from emergency room to surgery is delayed by more than 12 hours in many patients. In a previous report by Sahlu et al. (12), the mean time interval from initial evaluation to surgery was reported to be 53.8 hours (range: 4 to 168 hours). The mean time interval was 13.8 hours (range: 1 to 48 hour) in our case series and two out of three patients were treated within 12 hours. On the other hand, all patients, whose time interval was over 12 hours, were hospitalized

Table 1. The demographic and clinic characteristics of patients with adnexal torsion (n=66)

Characteristic	Patients
Age (years), mean $\pm$ SD (range)	30.6 $\pm$ 10.6 (15-62)
Gravidity, median (IQR) (range)	1 (3) (0-6)
Parity, median (IQR) (range)	1 (2) (0-6)
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD (range)	24.6 $\pm$ 4.6 (17-42)
Presence of ovarian cyst at USG, n (%)	
Yes	49 (74.2)
No	17 (25.8)
Ovarian cyst size at USG (cm)*, mean $\pm$ SD (range)	7.4 $\pm$ 3.1 (4-15)
Presence of pelvic fluid at USG, n (%)	
Yes	39 (59.1)
No	27 (40.9)
Pelvic fluid diameter at USG (cm)*, mean $\pm$ SD (range)	2.05 $\pm$ 0.96 (0.5-4.5)
Preoperative Hb (g/dL) level, mean $\pm$ SD (range)	12.1 $\pm$ 1.6 (8-15.3)
Time period (from emergency room to the surgery) (hours), mean $\pm$ SD (range)	13.5 $\pm$ 15.2 (1-48)
Loss of velocity at Doppler, n (%)	
Yes	39 (59.1)
No	27 (40.9)
Black-bluish macroscopic appearance of adnexa during surgery, n (%)	
Yes	54 (81.8)
No	12 (18.2)

SD: Standard deviation, IQR: Interquartile range, BMI: Body mass index, USG: Ultrasonography, Hb: Hemoglobin, *The mean diameter of ovarian cyst (cm) in 49 patients, *The mean diameter of free pelvic fluid (mm) in 39 patients

Table 2. The surgical characteristics of patients with adnexal torsion (n=66)

	Laparoscopy (n=17, 25.8%)	Laparotomy (n=49, 74.2%)	Total (n=66, 100%)
Conservative (n, %)	10 (15.1)	20 (30.3)	30 (45.4)
Radical (n, %)	7 (10.6)	29 (44)	36 (54.6)

Conservative treatment options include untwisting ($\pm$ cystectomy) of adnexa, whereas radical treatment options include adnexectomy ($\pm$ hysterectomy)

Table 3. The characteristics of patients according to surgical characteristics (laparotomy vs laparoscopy; and conservative vs radical treatments)

Characteristic	Laparotomy (n=49, 74.2%)	Laparoscopy (n=17, 25.8%)	p	Conservative treatments (n=30, 45.4%)	Radical treatments (n=36, 54.6%)	p
Age (years), mean ± SD (range)	31.8±11.2 (16-62)	27±7.7 (15-44)	0.1	26.7±8 (15-45)	33.8±11.5 (16-62)	0.005
Gravidity, median (IQR) (range)	1 (3) (0-6)	0 (2.5) (0-4)	0.16	0 (2) (0-6)	2 (3) (0-6)	0.01
Parity, median (IQR) (range)	1 (2) (0-6)	0 (2) (0-4)	0.4	0 (1) (0-4)	2 (3) (0-6)	0.01
BMI (kg/m²), mean ± SD (range)	25.1±4.6 (19-42)	23.1±4.1 (17-34)	0.13	23.1±3.2 (17-29)	25.8±5.2 (19-42)	0.01
Ovarian cyst on USG, n (%)						
Yes	33 (50)	16 (24.2)	0.05	23 (34.8)	26 (39.4)	0.78
No	16 (24.2)	1 (1.6)		7 (10.6)	10 (15.2)	
Diameter of ovarian cyst on USG (cm), mean ± SD (range)	7.9±3.1 (4-14)	6.3±2.8 (4-15)	0.08	6.4±2.1 (4-11)	8.2±3.6 (4-15)	0.04
Presence of pelvic fluid on USG, n (%)						
Yes	27 (40.9)	12 (18.2)	0.39	14 (21.2)	25 (37.9)	0.08
No	22 (33.3)	5 (7.5)		16 (24.2)	11 (16.7)	
Diameter of pelvic fluid on USG (mm), mean ± SD (range)	20.8±10.2 (5-45)	19.5±8.6 (10-40)	0.7	18.2±9.9 (5-45)	21.7±9.8 (5-40)	0.28
Preoperative Hb (g/dL) values, mean ± SD (range)	12.2±1.6 (8-15.3)	11.9±1.7 (8.6-14.7)	0.63	12.5±1.7 (9.6-14.7)	11.8±1.9 (8-15.3)	0.12
Time period (from emergency room to the surgery) (hours), mean ± SD (range)	12.9±15.6 (1-48)	15.5±14.5 (1-48)	0.55	10.1±10.6 (1-48)	16.4±17.8 (1-48)	0.09
Loss of velocity on Doppler, n (%)						
Yes	29 (43.9)	10 (15.1)	0.75	26 (39.4)	13 (19.7)	0.05
No	18 (27.4)	9 (13.6)		10 (15.1)	17 (25.8)	
SD: Standard deviation, IQR: Interquartile range, BMI: Body mass index, USG: Ultrasonography, Hb: Hemoglobin Conservative treatment options include untwisting (± cystectomy) of adnexa, whereas radical treatment options include adnexectomy (± hysterectomy)						

with the preliminary diagnosis of OCR. Thus, incorrect preliminary diagnosis was seen as the most prognostic factor in delaying treatment.

Laparoscopy is a well-defined surgical approach and widely used by surgeons to salvage the ovarian tissue. In a report by Cohen et al. (19), the authors compared surgical approaches (laparoscopy vs laparotomy) in patients with AT and no significant difference was found between the groups in terms of ovarian function and macroscopic appearance of the ovaries during secondary surgery. However, laparotomy was more commonly used than laparoscopy (74.2% vs 25.8%) in our patients. However, the decision was not correlated with patients' characteristics (Table 3). We think that some limitations and uncertainties, such as access to laparoscopy only during working hours, incorrect preliminary diagnosis or lack of technical skills, influenced the surgeons' preference for laparotomy over laparoscopy.

In the management of AT, conservative treatments including untwisting with/without cystectomy are the most recommended treatment options. However, radical treatment is still practiced, with the rates varying from 7%

to 100% (1,11,12,14,15,19). This approach stems from the concern that a severely ischemic ovary can become non-viable or might not have a viable-looking appearance after untwisting (1,12,15). In our series, radical treatment was performed in 54.6% of patients. Early age, low gravidity, parity and BMI, small size of ovarian cyst on USG were favored for conservative treatment ($p < 0.05$), whereas black-bluish macroscopic appearance had no influence on treatment preference ($p > 0.05$). This condition might be due to the fact that surgeons are concerned about the risk of thromboembolism and a possibility of missing a malignancy (20,21).

Conclusion

AT is a surgical emergency and neither the patient's clinical findings nor laboratory and imaging studies, including Doppler USG examination, can provide an accurate diagnosis. In the case of AT, the diagnosis has to be confirmed immediately by surgery, preferably via laparoscopy. However, since data about the chances in recovery of ovarian tissue after untwisting is encouraging, radical treatment should be avoided if possible, especially in women of reproductive age group.

Acknowledgements: We wish to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.E.T., A.F.Y. Concept: E.E.T., A.F.Y. Design: E.E.T. Data Collection or Processing: E.E.T. Analysis or Interpretation: E.E.T., A.F.Y. Literature Search: E.E.T., A.F.Y. Writing: E.E.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:8-12.
- Mellor A, Grover S. Auto-amputation of the ovary and fallopian tube in a child. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;54:189-90.
- Focseneanu MA, Omurtag K, Ratts VS, Merritt DF. The auto-amputated adnexa: a review of findings in a pediatric population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:305-13.
- Fitzhugh VA, Shaikh JR, Heller DS. Adnexal torsion leading to death of an infant. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:295-7.
- Sasaki KJ, Miller CE. Adnexal torsion: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:196-202.
- Chang HC, Bhatt S, Dogra VS. Pearls and pitfalls in diagnosis of ovarian torsion. *Radiographics* 2008;28:1355-68.
- Nizar K, Deutsch M, Filmer S, Weizman B, Beloosesky R, Weiner Z. Doppler studies of the ovarian venous blood flow in the diagnosis of adnexal torsion. *J Clin Ultrasound* 2009;37:439-9.
- Pansky M, Abargil A, Dreazen E, Golan A, Bukovsky I, Herman A. Conservative management of adnexal torsion in premenarchal girls. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:121-4.
- Bozdag G, Demir B, Calis PT, Zengin D, Dilbaz B. The impact of adnexal torsion on antral follicle count when compared with contralateral ovary. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:632-5.
- Yasa C, Dural O, Bastu E, Zorlu M, Demir O, Ugurlucan FG. Impact of laparoscopic ovarian detorsion on ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:298-302.
- Balci O, Icen MS, Mahmoud AS, Capar M, Colakoglu MC. Management and outcomes of adnexal torsion: a 5-year experience. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:643-6.
- Sahlu Z, Negash S, Yusuf L. Adnexal torsion a five-years retrospective review in two hospitals. *Ethiop Med J* 2014;52:155-64.
- Yuk JS, Kim LY, Shin JY, Choi DY, Kim TY, Lee JH. A national population-based study of the incidence of adnexal torsion in the Republic of Korea. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;129:169-70.
- Erdemoğlu M, Kuyumcuoglu U, Guzel AI. Clinical experience of adnexal torsion: evaluation of 143 cases. *J Exp Ther Oncol* 2011;9:171-4.
- Dilbaz B, Karcaaltincaba D, Karasu Y, Karadag B, Ellibes A, Kocak M. The clinical parameters affecting the management of adnexal torsion. *Saudi Med J* 2011;32:1080-1.
- Chang HC, Bhatt S, Dogra VS. Pearls and pitfalls in diagnosis of ovarian torsion. *Radiographics* 2008;28:1355-68.
- Kupesic S, Playsic BM. Adnexal torsion: color Doppler and three-dimensional ultrasound. *Abdom Imaging* 2010;35:602-6.
- Nizar K, Deutsch M, Filmer S, Weizman B, Beloosesky R, Weiner Z. Doppler studies of the ovarian venous blood flow in the diagnosis of adnexal torsion. *J Clin Ultrasound* 2009;37:436-9.
- Cohen SB, Wattiez A, Seidman DS, et al. Laparoscopy versus laparotomy for detorsion and sparing of twisted ischemic adnexa. *JSLs* 2003;7:295-9.
- Oelsner G, Cohen SB, Soriano D, Admon D, Mashiach S, Carp H. Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. *Hum Reprod* 2003;18:2599-602.
- Eitan R, Galoyan N, Zuckerman B, Shaya M, Shen O, Beller U. The risk of malignancy in post-menopausal women presenting with adnexal torsion. *Gynecol Oncol* 2007;106:211-4.



Are Urodynamic Studies Really Necessary in Voiding Dysfunction in Children?

Çocuklarda İşeme Bozukluklarında Ürodinamik Çalışmalar Gerçekten Gerekli mi?

Sevil Conkar, Sevgi Mir

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

Abstract

Aim: Urodynamic examination is considered the most reliable, but also a quite invasive tool for the diagnosis of voiding dysfunctions in children. In this study, we evaluated the role of invasive urodynamics in the diagnosis of lower urinary tract dysfunction in children.

Methods: One thousand one hundred twenty seven patients underwent urodynamic studies in the pediatric nephrology clinic in Ege University Faculty of Medicine between March 2011 and March 2016. A retrospective analysis of data including symptoms of voiding dysfunction (urinary frequency, urgency, nocturia and/or urge incontinence) and findings of physical examination, urodynamics and ultrasonography was performed.

Results: Two hundred and seventy-seven (30.8%) boys and 620 (69.1%) girls with a mean age of 7.52 (± 2.6) years underwent urodynamic studies. The most common abnormality was overactive bladder detected in 630 patients (70.2%). 19.9% (n=179) of the participants had dysfunctional voiding, while 9.8% (n=88) had normal results.

Conclusion: A small and frequent voiding pattern, enuresis nocturna with daytime symptoms, and postvoid urinary residual volume were the common findings seen in patients with overactive bladder. In addition, dyssynergic voiding and a bladder with large capacity but residual volume after voiding were also commonly found. To that end, we may use ultrasound, clinical examination, symptoms and voiding frequency as first-line diagnostic tools.

Keywords: Children, voiding dysfunction, detrusor instability, dyssynergic voiding, urodynamic studies

Öz

Amaç: Ürodinamik inceleme çocuklarda işeme disfonksiyonu tanısı için en güvenilir, aynı zamanda oldukça invazif bir araç olarak kabul edilir. Biz bu çalışmada çocuklarda ürodinamik çalışmanın işeme bozukluğundaki rolünü araştırdık.

Yöntemler: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Kliniği'nde, Mart 2011 ve Mart 2016 tarihleri arasında işeme bozuklukları, sık idrar yapma, enürezis diurna, acil işeme isteği yakınmaları nedeniyle ürodinamik çalışma yapılan 1127 olgunun 897'sinin böbrek mesane ultrasonografileri, fizik muayeneleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 277 (%30,8) erkek ve 620 (%69,1) kız olmak üzere ve yaş ortalaması 7,52 $\pm$ 2,6 olan 897 ürodinamik çalışma yapılan çocuk alındı. En sık anormallik 630 (%70,2) hastada tespit edilen detrusör instabilitesiydi. Disfonksiyonel işeme 179 (19,9%) olguda tespit edildi. Ürodinamik çalışma 88 olguda (%9,8) normal saptandı.

Sonuç: Gündüz semptomlarının eşlik ettiği enürezis nokturna, tutma manevraları, işeme sıklığında artış, post-voiding rezidüel volüm detrusör instabilitesi olan hastalarda yaygın görülen bulgular idi. Buna ek olarak, disfonksiyonel işeme olan olgularda post voiding idrar ve mesane kapasitesinde artış bulundu. Bu bulgulara göre disfonksiyonel işeme bozukluklarının tanısında invazif ürodinamik çalışmalardan önce ultrasonografi, klinik semptomlar, fizik muayene bulguları birinci basamak tanı yöntemleri olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Çocuklar, işeme bozuklukları, detrusör instabilitesi, dissinerjik işeme, ürodinamik çalışmalar

Introduction

Functional voiding disorder (FVD) of the bladder may occur without any anatomic or neurological abnormality. It is comprehensively classified as a disorder of the filling phase of the bladder; that is, detrusor instability (DI), or

during the voiding phase, dysfunctional voiding (DV) (1). The assessment of FVD includes both invasive and non-invasive methods. Urodynamic studies (UDSs), the most common method in daily practice, is beneficial for an objective analysis of clinical diagnosis. However, cystometry

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Sevil Conkar
Ege University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İzmir, Turkey
Phone: +90 554 539 05 01 E-mail: sevilcankar@yahoo.com.tr

Received/Geliş Tarihi: 11 June 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 19 January 2018

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

and pressure-flow studies must be performed in selected cases due to their invasive nature. Other methods of non-invasive modalities, such as history, physical examination and imaging techniques that could give an opinion on bladder function should be assessed carefully, and invasive urodynamics should be performed only in whom the study could change the clinical approach. UDS are gold standard methods in the assessment of voiding disorders. However, this method is discomforting and not readily available. FVD has been poorly studied in children. Besides, the dependence on invasive UDS worsens the problem. In this study, we aimed to confirm the non-invasive urodynamic UDS in children with voiding disorders and to suggest a more useful and non-invasive evaluation method.

Methods

A retrospective evaluation of voiding dysfunctions, symptoms of urinary frequency, urgency, nocturia and/or urge incontinence, results of physical examination, UDS, ultrasonography and voiding cystourethrography, and the complaints was performed in 897 patients who underwent UDS in the pediatric nephrology clinic at Ege University Faculty of Medicine between March 2011 and March 2016. Children aged 5-18 years having possible voiding disorder in whom UDS were performed in our hospital in İzmir, Turkey over a five-year period, were evaluated retrospectively. Our criteria for performing UDS were enuresis, day-time wetting, recurrent urinary tract infections (UTI), dribbling, frequency, urgency, straining, posterior urethral valves after surgery, recurrent UTI, and persistent vesicoureteric reflux (VUR). UDS were always performed in the absence of UTI, and at least ten days after an episode of UTI. Two hundred thirty children with neurologic or physical abnormalities, posterior urethral valve, ureteropelvic obstruction and VUR as well as patients with missing data were also excluded from the study. Eight hundred and ninety-seven children were assessed with a complete medical history, physical examination, bladder ultrasonography, and urodynamics. The initial evaluation was composed of a careful history of voiding and defecation behavior. A thorough physical examination including clinical neurological testing was performed. We obtained a complete medical history. Besides, information on recurrent UTI, dribbling, frequency, urgency, and straining was obtained from the files of the patients. A frequency-volume chart of urine output was recorded for two days, and consequently, the bladder was classified as "small volume frequent voiding", "large volume infrequent voiding", "incontinent", or "normal". Voiding frequency of eight or more times a day was defined as an increased daytime frequency, whereas four or less voiding per day indicated a reduced daytime frequency. Urinary

output volumes were defined as "small" or "large" if they were <65% or >150% of the expected bladder capacity, respectively. Recurrent UTI was defined by a second positive urine culture result 2 or more weeks after the termination of therapy for the first UTI.

Sonographic evaluation: We evaluated bladder capacity, bladder wall thickness (BWTh), and post-void residual urine volume (PVRUV) of the bladder and the disorders of the upper urinary tract via sonographic evaluation using Siemens system (Siemens Sonoline Versa Plus). Ultrasonography was performed with the child lying in a standardized position by one of the three authors in all cases. The bladder capacity was evaluated when the bladder was full. We detected the BWTh during that time. We evaluated the longitudinal and transverse cross-sections of the bladder floor posterior to trigone in the filled bladder and matched with age. We accepted BWTh measurements credible when the bladder emptying was >90% of a full bladder. We measured three surfaces of the BWTh, i.e., the anterolateral, lateral and posterolateral wall of the bladder. Then, we calculated the mean BWTh by averaging these three measurements (1). PVRUV was measured after urination. The bladder capacity was calculated as the total urinated volume in addition to the PVRUV. The volume calculated for each child was accepted as their bladder capacity. Volumes of >20 mL or >10% of the expected bladder capacity was considered a significant PVRUV (2). Abnormalities of the upper urinary tract found by ultrasonography were recorded.

We performed UDS, as described above in detail. UDS were performed in department of pediatric nephrology at Ege University Faculty of Medicine using an Aymed Dyno urodynamics device (3-5).

Records of 897 children were obtained. Data including the number of recorded UTI episodes, findings of UDS, ultrasound and physical examinations, and symptoms were reviewed from patient records.

Statistical Analysis

Data analysis was performed using SPSS software, version 11.5 (SPSS, Inc., Chicago, IL). The results were presented as percentages (%).

Results

Two hundred and seventy-seven (30.8%) boys and 620 (69.1%) girls with a mean age of 7.52 (± 2.6) years (range: 5-18) underwent UDS. DI was the most common abnormality found in 630 patients (70.2%). On the other hand, DV was seen in 147 (16.3%). The course of the study was normal in 88 (9.8%). DI was the most common clinical symptom seen in patients with urgency and daytime symptoms. The most common ultrasonography finding was post-void residue. The clinical features and the

investigation results are demonstrated in Table 1.

The mean BWTh was 1.28 ± 0.17 mm in patients with DV, 1.7 ± 0.52 mm in those with DI. Based on UDS findings, it was found that BWTh was increased in patients with DI compared to those with DV. Ultrasound findings of significant PVRUV were found in 76% of patients with DV and 45% of those with DI (Table 2).

DI was the most common abnormality found in 630 patients (70.2%). On the other hand, DV was seen in 147 (16.3%). The course of the study was normal in 88 (9.8%). Enuresis nocturna with daytime symptoms, holding maneuvers, a mild frequent voiding pattern, and PVURV were the common findings observed in patients with DI. DV and a bladder with large capacity having PVRUV were also commonly found. Nocturnal enuresis with daytime symptoms was the most frequent finding observed in 76% of patients. Constipation was most frequent with 56% in patients with DV (Table 2).

Table 1. Clinical features and descriptive data of the study group (n=897)	
Parameter	Number of children n (%)
Clinical features	
Enuresis with daytime symptoms (Urgency, frequency)	530 (59.1)
Recurrent UTI	480 (53.5)
Holding maneuvers	362 (40.3)
Constipation	420 (46.8)
Frequency volume charting	
Pattern of voiding	-
Small frequent voiding	697 (77.7)
Infrequent voiding	60 (6.6)
Normal	30 (3.3)
Evaluation done	
Ultrasonographic scan	-
Post-void residue	450 (50.1)
Pelvic/lyceal dilatation	229 (25.5)
Normal	218 (24.3)
Bladder abnormality detected on urodynamic studies	
Detrusor instability	630 (70.2)
Dysfunctional voiding	147 (16.3)
Lazy bladder	32 (3.5)
Normal	88 (9.8)
Capacity bladder	
Large capacity bladder	179 (19.9)
Small capacity bladder	445 (49.6)
Normal	273 (30.4)
UTI: Urinary tract infection	

Discussion

Lower urinary dysfunction is a common clinical problem observed in childhood (6). Particularly in children, the necessity of catheterization and its associated discomfort limit its use though urodynamic evaluation remains the reference standard for an accurate assessment of bladder dysfunction. For this, a non-invasive method that is sufficiently sensitive to evaluate bladder dysfunction remains to be developed (7).

UDS was done with a saline-fill, and the results were typed as "detrusor imbalance", "DV", or "normal study". Statistical analysis was performed to evaluate the significance of relationship of the non-invasive assessment parameters with those of invasive UDS results and validated the non-invasive tests compared to invasive UDS (8).

In our study, based on UDS findings, the frequency of DI and DV was found 70.2% and 16.3% of children with voiding problem, respectively. In most studies, in which UDS was performed by similar selection criteria (9,10), the incidence of DI was reported to be 70% and that of DV as 13% to 28% that is similar to our findings. Hence, this data suggest assuming that an invasive UDS in the screened population is likely to increase the diagnostic revenue (11). A few clinicians have used non-invasive assessment methods adequately in diagnosing FVD (12,13).

Daytime symptoms in nocturnal enuresis are an indispensable part of the urological assessment. During UDS, nocturnal enuresis with daytime symptoms was detected in 76% of children with DI, while it was found in 27.9% of the children with DV disorder. DI should be suspected in case of nocturnal enuresis together with daytime symptoms. Assessment of FVD in children should begin with non-invasive methods (2).

DV and detrusor imbalance constitute a wide range of functional voiding disorders, however, their common indicator is odd pelvic floor contractions (14). Their relationship with constipation, which may be as high as 56.9%, generates a dysfunctional elimination syndrome. In our study, the frequency of constipation was found to be similar to those of DV and DI. We believe that constipation is not a parameter to be used as a non-invasive UDS method.

In the literature, it has been reported that there was a relationship between recurrent UTI and DI. In a study conducted on children with recurrent UTI without VUR, the frequency of DI was reported to be 38% (15). In our study, recurrent UTI was detected in 50% of children with DI, and in 34.6% of children with DV. DI should be suspected first in the presence of recurrent UTI. With invasive UDS, the frequency of recurrent UTI is found significantly higher in patients diagnosed with DI compared to the patients with DV.

Table 2. Correlation of urodynamic findings to clinical features and ultrasonographic scan findings

	Detrusor instability n=630, n (%)	Dysfunctional voiding n=147, n (%)	Lazy bladder n=32, n (%)	Normal n=88, n (%)
Clinical features enuresis nocturna with day-time symptoms	480 (76.1)	50 (27.9)	2 (6.25)	66 (75)
Recurrent UTI	318 (50.4)	50 (27.9)	3 (9.3)	5 (5.6)
Holding maneuvers	330 (52.3)	12 (6.7)	1 (3.1)	54 (61.3)
Constipation	282 (44.7)	102 (56.9)	2 (6.2)	12 (13.6)
Small capacity bladder with post-void residue	430 (68.2)	15 (8.3)	0	0
Large capacity with post-void residue	87 (13.8)	92 (51.3)	28 (87.5)	0
USS findings				
BWTh	1.7±0.52 mm	1.28±0.17 mm	1.22±0.13	1.53±0.12
Significant post-void residual	478 (76%)	82 (45%)	10 (31.2)	3 (3.4)

UTI: Urinary tract infection, USS: Ultrasonographic scan, BWTh: Bladder wall thickness

Non-invasive parameters vary greatly in the presence of invasive UDS findings of DI and DV. Therefore, the non-invasive techniques can be useful in detecting bladder disorders in the general population.

We indicated that in a child diagnosed with detrusor imbalance using invasive UDS, the associated findings are enuresis nocturna with day-time symptoms, holding maneuvers, recurrent UTI, and a bladder with small capacity demonstrating post-void residue. DV should be suspected first in the presence of a big capacity and post-voiding residue as one of the non-invasive parameters. The treatment of DI is still conservative with negligible side effects. However; in DV, conservative treatment can be planned based on non-invasive assessment, but a proper urodynamic evaluation should be done before planning a long-term and invasive therapy.

As well known, occurrence of DI and dyssynergic voiding are known findings in children with voiding dysfunction, but the diagnosis for these disorders must be done with invasive UDS. This study found that VD may be diagnosed with non-invasive parameters (ultrasonographic scan findings and symptom) without performing invasive UDS. This study is the first with the largest number of patients performed in children.

According to our results, urodynamic evaluation among children is of extremely limited value. Treatment should be based on clinical information and non-invasive parameters. We, therefore, use ultrasound, urine examination, symptoms, voiding frequency and uroflowmetry as baseline diagnostic tools.

If we have found small capacity bladder with enuresis, holding maneuvers with recurrent daytime symptoms, recurrent UTI, and PVRUV, we should consider DI without UDS. We can start empirical treatment with oxybutynin with minimal side effects. If the treatment fails and a neurogenic bladder is suspected, an urodynamic

examination should be performed. Similarly, DI should be first considered in the presence of a small bladder capacity and PVR, and in the presence of constipation, DV should be considered firstly. Conservative therapy (behavioral therapy, biofeedback, etc.) may be initiated based on non-invasive assessment, but if instrumentation (self-catheterization) is to be initiated, a urodynamic evaluation is recommended.

Conclusion

In children with recurrent UTI, daytime enuresis, urgency, and frequent voiding, FVD should be suspected. The most common urodynamic diagnosis of FVD is DI. The presence of day-time symptoms, holding maneuvers, and a bladder with a small capacity having non-significant PVR, may predict DI, while a large-capacity bladder with significant PVR may be associated with DV.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.C., S.M. Concept: S.C., S.M. Design: S.C., S.M. Data Collection or Processing: S.C. Analysis or Interpretation: S.C., S.M. Literature Search: S.C., S.M. Writing: S.C., S.M.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Lalondrelle S, Sohaib SA, Castellano IA, Mears D, Huddart R, Khoo V. Investigating the relationship between virtual cystoscopy image quality and CT slice thickness. *Br J Radiol* 2012;85:1112-7.
2. Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee

- of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176:314-24.
3. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983;21:248.
4. Hanna MK, Di Scipio W, Suh KK, Kogan SJ, Levitt SB, Donner K. Urodynamics in children. Part I. Methodology. *J Urol* 1981;125:530-3.
5. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988;114:5-19.
6. Yeung CK, Sreedhar B, Leung YF, Sit KY. Correlation between ultrasonographic bladder measurements and urodynamic findings in children with recurrent urinary tract infection. *BJU Int* 2007;99:651-5.
7. Ramamurthy HR, Kanitkar M. Non invasive urodynamic assessment in children—are they reliable? Validation of non-invasive urodynamics in children with functional voiding disorders. *Indian J Pediatr* 2010;77:1400-4.
8. Glazier DB, Murphy DP, Fleisher MH, Cummings KB, Barone JG. Evaluation of the utility of video-urodynamics in children with urinary tract infection and voiding dysfunction. *Br J Urol* 1997;80:806-8.
9. Chiarenza SF, Fabbro MA, D'Agostino S, Fasoli L, Musi L. [Non-invasive urodynamic approach to the diagnosis, treatment and follow-up of voiding disorders in pediatric patients]. *Pediatr Med Chir* 2003;25:117-21.
10. Bachelard M, Verkauskas G, Bertilsson M, Sillén UJ, Jacobsson B. Recognition of bladder instability on voiding cystourethrography in infants with urinary tract infection. *J Urol* 2001;166:1899-903.
11. Akbal C, Genc Y, Burgu B, Ozden E, Tekgul S. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol* 2005;173:969-73.
12. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999;162:1049-55.
13. Abrams P, Klevmark B. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. *Scand J Urol Nephrol* 1996;179:47-53.
14. Nørgaard JP, van Gool JD, Hjälmås K, Djurhuus JC, Hellström AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *International Children's Continence Society. Br J Urol* 1998;81(Suppl 3):1-16.
15. Sözübir S, Celik A, Emir N, Avanoğlu A, Ulman I. Consistency of urodynamic parameters in children with detrusor instability: how many times should the bladder be filled? *Urol Int* 2005;75:129-32.



İntermittan Hematokezya ile Başvuran Genç Erişkin Hastalarda Kolonoskopik İnceleme Gerekli midir?

Is a Colonoscopic Evaluation Required in Young Adult Patients with Intermittent Hematochezia?

İnanç Şamil Sarıcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: İntermittan hematokezya etiyolojisinde sıklıkla anal bölgenin benign hastalıkları olmasına rağmen neoplastik polipler ve kolorektal kansinmlar da bu duruma sebep olabilir. Teşhiste rektosigmoidoskopi veya kolonoskopi yapılması gerekliliği tartışmalıdır. Çalışmadaki amaç, alarm semptomları olmadan intermittan hematokezyası olan genç erişkin hastalarda kolonoskopi bulgularını ortaya koymaktır.

Yöntemler: Eylül 2015-Eylül 2017 tarihleri arasında intermittan hematokezya şikayeti ile ayaktan başvuran ve kolonoskopi yapılan 20-50 yaş arası 709 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar lezyonların kolondaki lokalizasyonlarına göre proksimal ve distal olarak ikiye ayrıldı. Teşhisler yaş gruplarına göre üç grupta incelendi.

Bulgular: En sık görülen bulgular 219 (%30,8) hastada hemoroidal hastalık, 186 (%26,2) hastada anal fissür idi. Kırk yaş altı hastalarda proksimal kolonda neoplastik polip veya malignite izlenmedi. Kırk-kırk dokuz yaş arası grupta ise 37 hastada neoplastik polip (25 olguda distal kolonda, 12 olguda proksimal kolonda) ve 16 olguda kolorektal kansinom (10 olguda distal kolonda, altı olguda proksimal kolonda) izlendi. Proksimal kolonda neoplastik polip ve kolorektal kansinomun tespit edildiği cut-off yaş 45,5 olarak tespit edildi [Eğri altındaki alan: 0,879 (%95 güven aralığı: 0,840-0,918) %66 sensitivite ve %82 spesifisite].

Sonuç: Kırk yaş altı intermittan hematokezya şikayeti ile gelen hastaların alarm semptomları olup olmadığına bakılmaksızın rektosigmoidoskopi ile inceleme yapılması gerekmektedir. Yaşı 45,5 üzerinde olan olgularda ise olası proksimal kolon yerleşimli malign lezyonların kaçınılmaması için kolonoskopi yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Hematokezya, kolonoskopi, rektosigmoidoskopi

Abstract

Aim: Although the anal benign disorders cover the etiology of intermittent hematochezia, neoplastic polyps and colorectal carcinomas may also cause this situation. The necessity of performing rectosigmoidoscopy or colonoscopy is controversial. The aim of the study was to present colonoscopy findings in young adult patients with intermittent hematochezia without alarm symptoms.

Methods: A total of 709 patients aged 20-50 years, who presented to our outpatient clinics with intermittent hematochezia and underwent colonoscopy between September 2015 and September 2017, were included in the study. The patients were divided into proximal and distal colon groups according to the location of the lesions. The diagnoses were evaluated in three age groups: 20-29, 30-39 and 40-49 years.

Results: The most common diagnoses were hemorrhoids disease in 219 (30.8%) patients and anal fissure in 186 (26.2%) patients. No neoplastic polyps or malignancy was observed in the proximal colon in patients under 40 years of age. In the 40-49-year-old group, 37 patients (Distal polyp in 25 cases, proximal polyp in 12 cases) had neoplastic polyps and 16 (Distal cancer in 10 cases, proximal cancer in 6 patients) had colorectal carcinoma. The cut-off age at which the neoplastic polyp and colorectal carcinoma were detected in the proximal colon was 45.5 (Area under the curve: 0.879 (95% confidence interval: 0.840-0.918) with 66% sensitivity and 82% specificity).

Conclusion: Patients younger than 40 years of age with intermittent hematochezia should be examined by rectosigmoidoscopy irrespective of the presence of alarm symptoms. Colonoscopy should be recommended to avoid possible proximal malignant lesions in individuals over 45.5 years of age.

Keywords: Hematochezia, colonoscopy, rectosigmoidoscopy

Giriş

Ciddi alt gastrointestinal kanamalar, tüm gastrointestinal sistem kanamalarının %20'sini oluşturmakla birlikte, 20-50

yaş arası sağlıklı bireylerde yapılan anket çalışmalarında intermittan az miktarda hematokezya öyküsü olan hastalar toplumda %20-%30 oranında tespit edilmiştir

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İnanç Şamil Sarıcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 553 227 11 40 E-posta: issarici2015@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2292-1279

Geliş Tarihi/Received: 21 Ekim 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19 Kasım 2017

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

(1,2). İntermittan hematokezya öyküsü olan hastalar ile ilgili en önemli sorun etiyolojide çoğunlukla hemoroidal hastalık, anal fissür, divertiküler hastalık vb. gibi benign bir hastalığa bağlı olabileceği gibi kolorektal malignitelerin ve neoplastik poliplerin de bu duruma sebep olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda; bazı araştırmacılar bu hastalarda rektosigmoidoskopik görüntülemenin yeterli olacağını söylerken bazı araştırmacılar ise tüm kolonun taranması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (3-6). Avrupa ve Amerikan kılavuzları ciddi alt gastrointestinal sistem kanamalarında da yaştan bağımsız olarak total kolonoskopik incelemeyi önerirken, intermittan hematokezya öyküsü olan genç (40 yaş altı) hastalarda anal muayene ve rektosigmoidoskopik incelemenin yeterli olduğunu belirtmiştir (7,9). Aynı kılavuzlar intermittan hematokezya ile birlikte alarm semptomları (50 yaşından büyük hasta, kilo kaybı, anemi, barsak hareketlerindeki değişimler) olan hastalarda kolonoskopik taramanın yapılması gerektiğini vurgulamıştır (7,9). Ülkemizde intermittan hematokezyalı olgular için belirli bir kılavuz olmamakla birlikte klinik uygulamalarda hekim tercihinin göre sadece anal muayene, rektosigmoidoskopi veya kolonoskopik incelemeler yapılabilmektedir. Kolonoskopi hazırlığı hasta için zor ve işlem olarak rektosigmoidoskopiye göre hastayı daha fazla rahatsız edici bir girişim olmanın yanı sıra maliyeti ve komplikasyonları da göreceli olarak fazladır (10). Ancak kolonoskopi işlemi yapılan hastada tüm kolon segmentleri hatta terminal ileum da tarandığı için sadece rektosigmoidoskopi ile atlanabilecek veya insidental olarak saptanabilecek lezyonlar kaçırılmamış olur. Bu sebeple çalışmadaki amacımız, alarm semptomları olmadan ve intermittan hematokezya öyküsü olan erişkin hastalarda kolonoskopik tanı ve bulguları araştırmak, aynı zamanda bu olgularda hangi yaş sınırından sonra hastalara kolonoskopik inceleme yapılması gerektiğini saptamak olmuştur.

Yöntemler

Eylül 2015- Eylül 2017 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Endoskopi Ünitesi'ne intermittan hematokezya şikayeti ile ayaktan başvuran ve kolonoskopi yapılan 20-50 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Kolorektal kanser teşhisi konulmuş, gastrointestinal cerrahi geçirmiş, acil alt gastrointestinal sistem kanamalı hastalar, bilinen enflamatuvar barsak hastalığı olan olgular, açıklanamayan kilo kaybı olan, demir eksikliği anemisi olan ve ailesinde birinci derece akrabasında kolorektal kanser anamnezi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Barsak temizliği yetersiz olan ve kolonoskopisi tam olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hematokezya, dışkının içinde veya dışında, tuvalet kağıdına veya klozete parlak kırmızı kanın geçişi olarak

tanımlandı. Tüm olgularda tam kolonoskopi terimi ileoçekal valvin entübe edilip terminal ileumun incelenmesini de kapsadı. Veriler tıbbi kayıtlardan ve endoskopi kayıtlarından retrospektif olarak toplandı. Hastaların demografik özellikleri, kolonoskopi endikasyonları, endoskopik bulgular ve histopatolojik sonuçlar incelendi. Kolonoskopi işlemleri Türk Cerrahi Derneği endoskopi sertifikası sahibi genel cerrahi uzman hekimleri tarafından gerçekleştirildi. Her işlem öncesi hastalardan onam belgesi alındı. Yirmi yaşından başlayarak her 10 yılda bir olacak şekilde hastaların yaş gruplarına göre kolonoskopi bulguları karşılaştırıldı. Lezyonların lokalizasyon tarifinde rektum ve sigmoid kolonda tespit edilen lezyonlar distal yerleşimli olarak değerlendirilirken; inen kolon, transvers kolon, sağ kolon ve çekumda saptanan lezyonlar proksimal lokalizasyon olarak değerlendirildi. Neoplastik polipler 10 mm'den büyük ve/veya displazi içeren adenomatöz polipler olarak değerlendirildi. Neoplastik polipler ve kolorektal adenokarsinomların tamamı malign kategoride değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

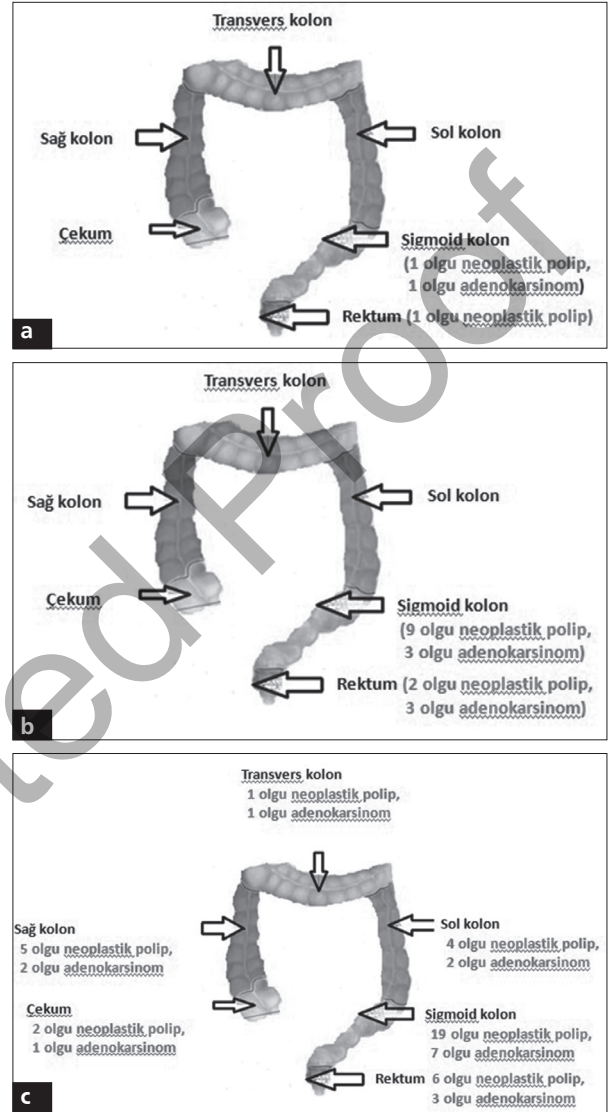
SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler, medyan ve aralık olarak belirlendi. Kategorik veriler ve oranlar %95 güven aralıkları (GA) olarak hesaplandı. Kategorik ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılması, ki-kare testi ve Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı. Neoplastik polip ve kolorektal kanser hastaları; yaş grubu ve proksimal lokalizasyonda bulunmalarına göre kolonoskopik incelemenin hangi cut-off (sınır yaş) yaş itibarı ile gerekli olduğunu hesaplamak için alıcı işlem karakteristikleri eğrisi yapıldı.

Bulgular

Beş bin altı yüz elli sekiz kolonoskopi içerisinde çalışma kriterlerini karşılayan toplam 709 hasta (434 kadın, 275 erkek) tespit edildi. Ortanca yaş 36,8 (dağılım 20-49) idi. Tüm hastalara kolonoskopi yapıldı. Endoskopik muayene bulguları lokalizasyonlarına göre Tablo 1'de özetlenmiştir. Yedi yüz dokuz hastanın 89'unda (%12,5) normal kolonoskopi bulguları izlendi. Altı yüz yirmi hastada (%78,5) anormallik mevcuttu. En sık görülen bulgular 219 (30,8) hastada hemoroidal hastalık, 186 (26,2) hastada anal fissür idi. Biyopside kanıtlanmış aktif kolit 27 (%3,9) hastada saptandı. Proksimal kolonda kolit bulunan 10 hasta arasında distal kolonda da kolit mevcuttu. Kolonun divertiküler hastalığı 38 (%5,3) olguda izlendi ve bunların 12'si (1,7) sağ kolon yerleşimli idi. İki (%0,3) olguda soliter rektal ülser izlendi. Toplam 50 (%7) hastada en az bir adet 10 mm'den büyük ve/veya displazi içeren adenomatöz neoplazm saptandı. Bu adenomatöz poliplerin histopatolojik incelenmesinde 30'u tübüler adenom, 14'ü tübülovillöz adenom, altısı villöz adenom

idi. Yirmi üç (%3,2) hastada kolorektal kanser saptandı. Malign tümörlere cerrahi rezeksiyon, poliplere endoskopik polipektomi uygulandı. Yaş grupları arasında hemoroid ve anal fissür teşhislerinde istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,755$; $p=0,678$) (Tablo 2). Divertiküler hastalık teşhisi konulan olgular değerlendirildiğinde, 40 yaş ve üzeri 38 (%5,3) olgu teşhis edildi ve gençlere göre daha sık olduğu saptandı ($p=0,03$). Biyopsi ile kolit teşhisi, genç hastalarda 40 yaş ve üzerine göre istatistiksel olarak daha sık saptandı ($p=0,015$). Neoplastik polipler ve kolorektal kanser teşhisi 40 yaş ve üzerinde genç hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla idi (sırasıyla $p=0,016$; $p=0,014$). Yaş aralıklarına göre ayrıntılı bakıldığında 20-29 yaş arası grupta iki olguda neoplastik polip (bir olguda rektum ve bir olguda sigmoid kolonda) ve bir olguda kolorektal kanser (sigmoid kolonda) izlendi (Şekil 1a). 30-39 yaş grubunda ise 11 olguda neoplastik polip (dokuz olguda sigmoid kolonda, iki olguda rektumda) ve altı olguda kolorektal kanser (üç olguda sigmoid kolonda,

Tablo 1. Hematokezya şikayeti ile başvuran hastaların kolonoskopi sonuçları			
Bulgular	Proksimal, n (%)	Distal, n (%)	Toplam, n (%)
Hemoroid	0	219 (30,8)	219 (30,8)
Anal fissür	0	186 (26,2)	186 (26,2)
Kolit	10 (1,4)	17 (2,5)	27 (3,9)
Divertiküler hastalık	12 (1,7)	26 (3,6)	38 (5,3)
Neoplastik olmayan polipler (hiperplastik vs)	27 (3,8)	58 (8,2)	85 (12)
Neoplastik polipler (adenomatöz polipler)	12 (1,7)	38 (5,3)	50 (7)
Kolorektal malign neoplazm (adenokarsinom)	6 (0,8)	17 (2,4)	23 (3,2)
Normal kolonoskopik bulgular	0	0	89 (12,5)
Diğer (soliter rektal ülser, angiodisplazi vs)	0	2 (0,3)	2 (0,3)



Şekil 1. a) 20-29 yaş arası hastaların neoplastik polip ve kolorektal kanser lokalizasyonları, b) 30-39 yaş arası hastaların neoplastik polip ve kolorektal kanser lokalizasyonları, c) 40-49 yaş arası hastaların neoplastik polip ve kolorektal kanser lokalizasyonları

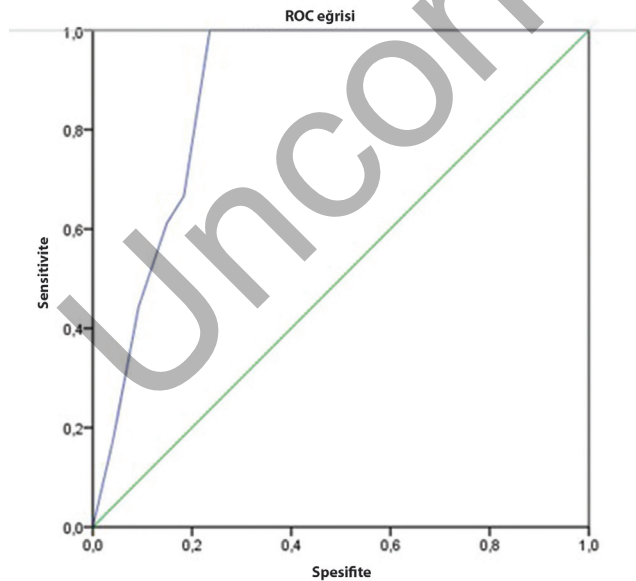
Tablo 2. Yaş gruplarına göre hematokezya bulguları				
Bulgular	20-29 yaş aralığı (n=125)	30-39 yaş aralığı (n=252)	40-49 yaş aralığı (n=332)	p değeri
Hemoroid, n (%)	44 (6,2)	88 (12,4)	87 (12,2)	0,755
Anal fissür, n (%)	35 (5)	76 (10,7)	75 (10,6)	0,678
Kolit, n (%)	12 (1,7)	10 (1,4)	5 (0,7)	0,015
Divertikül, n (%)	5 (0,7)	10 (1,4)	22 (3,1)	0,03
Neoplastik olmayan polipler, n (%)	6 (0,8)	26 (3,6)	53 (7,5)	0,02
Neoplastik polipler, n (%)	2 (0,3)	11 (1,5)	37 (5,2)	0,016
Kolorektal malign neoplazm, n (%)	1 (0,1)	6 (0,8)	16 (2,2)	0,014
Normal kolonoskopi bulguları, n (%)	17 (2,4)	32 (4,5)	40 (5,6)	0,612
Diğer (soliter rektal ülser vs), n (%)	2 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0,03

üç olguda rektumda) saptandı (Şekil 1b). Bu iki grupta da yani 40 yaş altı hastalarda proksimal kolonda neoplastik polip veya malignite izlenmedi. 40-49 yaş arası grupta ise 37 hastada neoplastik polip (25 olguda distal kolonda, 12 olguda proksimal kolonda) ve 16 olguda kolorektal karsinom (10 olguda distal kolonda, altı olguda proksimal kolonda) izlendi (Şekil 1c). Proksimal kolonda neoplastik polip ve kolorektal karsinomun tespit edildiği cut-off yaş %66 sensitivite ve %82 spesifisite ile 45,5 olarak tespit edildi [Eğri altındaki alan 45,5 yaş için 0,879 (%95 GA: 0,840-0,918)] (Şekil 2).

Tartışma

Hematokezya öyküsü anorektal hastalıklar ile uğraşan hekimlerin sıklıkla karşılaştığı bir durumdur. Klinik uygulamalarda hekim bazında anamnez ve muayene bulguları ile çoğunlukla doğru teşhis konulsa bile rektosigmoidoskopi ve hatta kolonoskopi incelemesi hep tartışılmıştır (3-6). Avrupa ve Amerikan kılavuzları hematokezya şikayeti olan hastalarda rektosigmoidoskopik incelemeyi önerirken, alarm semptomları (ileri yaş, anemi, barsak alışkanlıklarındaki değişiklikler, kilo kaybı, ailede kolorektal kanser öyküsü) olduğu durumlarda kolonoskopi yapılmasını önermiştir (7-9). Ancak alarm semptomu olmayan genç hastalardaki endoskopik girişimlerin belirsizliği ve proksimal lezyonların varlığı ile ilgili literatürde net bir bilgi yoktur. Bununla birlikte ülkemizde intermitten hematokezya şikayeti olan hastalarla ilgili bir konsensüs de bulunmamaktadır. Klinisyenler bu sık karşılaşılan durum ile

ilgili farklı yaklaşımlarda bulunabilmektedir. Bu yaklaşımlar sadece anal bölgenin inspeksiyonu, rektal tuşe gibi fizik muayene bulguları olmakla birlikte, rektal kanamanın koyuluk durumu, gaita ile ilişkisi gibi anamnez bulguları ile doğru teşhise varmaya çalışılmaktadır. Bazı klinisyenler ise anamnez ve fizik muayeneden bağımsız endoskopik girişimlerin gerekli olduğunu savunmaktadır (5,6). Bu sebeplerle çalışmadaki amaç, alarm semptomu olmamasına rağmen hematokezya şikayeti ile başvuran genç hastalardaki bulguların değerlendirilmesi ve bu hastalara hangi yaş itibarıyla kolonoskopi yapılması gerekliliğini araştırmak olmuştur. Hematokezya sebebi sıklıkla distal lokalizasyona bağlı bir patolojiye bağlıdır. Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da hemoroidal hastalık, anal fissür ve divertiküler hastalık hematokezyanın en sık sebepleri olarak saptanmıştır (11,12). Literatürden farklı olarak anal fissür oranı diğer çalışmalara göre göreceli daha fazla saptanmıştır (3-6). Bunun ülkemizdeki kronik konstipasyon ve beslenme alışkanlıklarından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Biyopsi ile kanıtlanmış enflamatuvar barsak hastalığı saptanan olguların oranı (%3,9) literatür ile benzerlik göstermektedir (11,12). Ülseratif kolit teşhisi konulan hastaların hepsinde rektum ve sigmoid kolonda tutulum saptandı. Crohn hastalığı olan 10 hastamızın distal kolon (sigmoid kolonda) tutulumu olduğu izlendi. Sonuçlara göre çalışmamızdaki enflamatuvar barsak hastalığı saptanan olgularda rektosigmoidoskopi ile incelemenin teşhis için yeterli olduğu tespit edilmiştir. Divertiküler hastalık literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda sıklıkla 40 yaşta ve sigmoid kolonda saptanmıştır (3-6). On iki (%1,7) hastada divertiküller proksimal kolonda saptanmış ancak hematokezyanın farklı bir sebepten olduğu yorumu yapılmıştır. Çalışmamızda hematokezyası olmasına rağmen kolonoskopiye patolojik bulgu saptanmayan 89 (%12,5) hasta bulunmaktadır. Bunun sebebinin kolonoskopi randevusuna kadar muhtemel medikal tedavi ile kontrol altına alınmış geçici anal kanal patolojileri (akut anal fissür, grade 1 ve 2 hemoroid kanamaları) olduğunu düşünmekteyiz. Kolonoskopi işlemi ve hazırlığı, rektosigmoidoskopi işlemine göre hem klinisyen hem de hasta için daha zor, yorucu ve maliyetli bir işlem olmakla birlikte komplikasyonları da göreceli olarak fazladır (10). Ancak kolonoskopi işlemi yapılan hastada tüm kolon segmentleri hatta terminal ileum da tarandığı için sadece rektosigmoidoskopi ile atlanabilecek veya insidental olarak saptanabilecek lezyonlar bu doğrultuda kaçırılmamış olur. İntermitten hematokezya şikayeti olan genç hastalar ile yapılmış güncel çalışmalara baktığımız zaman literatürde bu hastalarda rektosigmoidoskopi mi yoksa kolonoskopi mi yapılması gerekliliği ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır (3-6). Spinzi ve ark.'nın (4) hematokezya



Şekil 2. Proksimal yerleşimli malignite için 45,5 yaş değerinde alıcı işlem karakteristikleri eğrisi gösterilmiştir. Eğri altındaki alan bu yaş için 0,879 (%95 güven aralığı: 0,840-0,918). 45,5 yaş için öngörülen sensitivite %66, spesifisite: %82'dir

şikayeti olan 622 genç hastanın dahil edildiği prospektif, multisentrik çalışmalarında 40 yaş altı hastalarda hematokezya şikayeti ile başvuran hastalarda neoplastik poliplerin distal yerleşimli (rektum ve sigmoid kolon) olduğu saptanmış ve rektosigmoidoskopinin yeterli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Kırk yaş üstü grupta ise sadece üç hastada proksimal yerleşimli neoplastik adenom saptanmıştır. Yine Korkis ve McDougall'ın (6) yapmış olduğu 102 hematokezya şikayeti olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 40 yaş altı hastalarda rektosigmoidoskopinin yeterli olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalardan farklı olarak Nikpour ve Ali Asgari (5) 402 hematokezya şikayeti olan hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada 40 yaş altı hastalarda rektosigmoidoskopi gerektiği ancak 50 yaş ve üzerinde hematokezya ile başvuran hastalarda proksimal lokalizasyonlu önemli lezyonların saptanması için kolonoskopi işleminin yapılmasının gerektiği önerilmiştir. Ancak bu çalışmada 40-50 yaş üzeri proksimal kolonda karsinom çıkan olgu sayısı iki (%1,8) kişi olduğu için hangi yaşta kolonoskopi yapılması gerekliliği net olarak ortaya konulamamıştır. Yine Wong ve ark.'nın (3) yapmış olduğu bir çalışmada 223 hematokezya şikayetli 50 yaşından küçük genç hasta dahil edilmiş ve altı (%2,7) hastada proksimal kolonda neoplastik polip saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre 50 yaşından genç hastalara kolonoskopi ile değerlendirilme yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre neoplastik olmayan poliplerin oranı %12 bulunmuştur. Neoplastik olmayan poliplerin tespit oranının 30 yaşından itibaren istatistiksel olarak arttığı saptanmıştır. Klinik olarak önemi olmayan bu poliplerin proksimalde yerleşiminin sıklıkla 40-50 yaş aralığında izlendiği görüldü. Neoplastik polipler ve kolorektal karsinom teşhisi ise 40 yaş ve üzerinde genç hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı (sırasıyla $p=0,016$; $p=0,014$). Yirmi-yirmi dokuz ve 30-39 yaş arasındaki iki grupta da yani 40 yaş altı hastalarda proksimal kolonda neoplastik polip veya malignite izlenmedi. Kırk-kırk dokuz yaş arası grupta ise 37 hastada neoplastik polip (25 olguda distal kolonda, 12 olguda proksimal kolonda) ve 16 olguda kolorektal karsinom (10 olguda distal kolonda, altı olguda proksimal kolonda) izlendi. Proksimal kolonda neoplastik polip ve kolorektal karsinomun tespit edildiği cut-off yaş %66 sensitivite ve %82 spesifisite ile 45,5 olarak tespit edildi [eğri altındaki alan 45,5 yaş için 0,879 (%95 GA: 0,840-0,918)]. Kolorektal kanserler, kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebi olmakla birlikte görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005-2009 yılları arasında yapılan bir sörveyans çalışmasında kolorektal karsinom saptanma insidansı 20 yaş altında %0,1; 20-34 yaş arasında %1,1; 35-44 yaş arasında %4 ve 45-54 yaş arasında %13,4 olarak saptanmıştır (13). Bununla birlikte,

kolorektal kanser insidansının beşinci dekattan sonra da yaş arttıkça artmaya devam ettiği iyi bilinmektedir. Her ne kadar yaş arttıkça klinisyenin hastalıktan şüphelenmesi ve teşhis için ileri tetkikleri yapması beklenen bir durum olsa da, genç yaşlarda da bu hastalığın olabileceği unutulmamalıdır. Banai ve ark.'nın (14) yaptığı bir çalışmada ameliyat edilmiş 667 kolorektal kanser hastası retrospektif olarak incelenmiş, bu hastaların 44'ünün (%6,6) 50 yaş altı olduğu ve bunların çoğunluğunun ileri evre (evre 3 ve 4) hastalık olduğu tespit edilmiştir. Myers ve ark.'nın (15) yapmış olduğu iki merkezli bir çalışmada 50 yaş altı 180 hasta retrospektif olarak incelenmiş hastalığın %53'ünün evre 3 ve 4 olduğu ve %36 hastada tümörün proksimal yerleşimli olduğu gösterilmiştir. Her iki çalışmada da genç hastalardaki malignitenin ileri evre saptanmasının sebebi net olarak belirtilmese de hastalığın erken yaşta görülme sıklığının az olması sebebiyle klinik şüphedeki eksikliklerin teşhiste gecikmelere sebep olabileceği vurgulanmıştır. Bu sebeple özellikle kilo kaybı, anemi, barsak hareketlerinde değişiklikler gibi alarm semptomları olan 50 yaşından genç hastalarda kolonoskopi yapılması önerilmelidir. Aynı zamanda bu çalışmalarda tümörün proksimal lokalizasyonda saptanma oranlarının fazla olması da bu tezi desteklemektedir. Çalışmamızda hematokezya şikayeti olan 50 yaş altı 709 hastanın 50'sinde (%7) neoplastik polip ve 23'ünde (%3,1) malign neoplazm saptanmış olup bu hastaların 12'sinde (%1,7) proksimal kolonda neoplastik polip, altı (%0,8) olguda da proksimal yerleşimli kolorektal karsinom saptandı. Literatürden daha az oranda kolorektal karsinom saptanmasının sebebi çalışmanın retrospektif dizaynı ve diğer çalışmalardan farklı olarak hematokezya şikayeti ile başvuran ancak alarm semptomu olmayan hasta grubunun değerlendirilmiş olmasıdır.

Sonuç

Tüm kılavuzlar hematokezya öyküsü olan hastalarda alarm semptomları var ise kolonoskopik incelemeyi önermektedir. Çalışmamızdaki bulgulara göre 40 yaş altı intermitan hematokezya şikayeti ile gelen hastaların alarm semptomları olup olmadığına bakılmaksızın rektosigmoidoskopi ile inceleme yapılması gerekmektedir. Yaşı 45,5 üzerinde olan olgularda ise olası proksimal yerleşimli malign lezyonların kaçırılmaması için kolonoskopi yapılması önerilmelidir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Talley NJ, Jones M. Self-reported rectal bleeding in a United States community: prevalence, risk factors, and health care seeking. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2179-83.
2. Mathew J, Shankar P, Aldean IM. Audit on flexible sigmoidoscopy for rectal bleeding in a district general hospital: are we overloading the resources? *Post Med J* 2004;80:38-40.

3. Wong RF, Khosla R, Moore JH, Kuwada SK. Consider colonoscopy for young patients with hematochezia. *J Fam Pract* 2004;53:879-84.
4. Spinzi G, Fante MD, Masci E, et al. Lack of colonic neoplastic lesions in patients under 50 yr of age with hematochezia: a multicenter prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2011-5.
5. Nikpour S, Ali Asgari A. Colonoscopic evaluation of minimal rectal bleeding in average-risk patients for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14:6536-40.
6. Korkis AM, McDougall CJ. Rectal bleeding in patients less than 50 years of age. *Dig Dis Sci* 1995;40:1520-3.
7. Davila RE, Rajan E, Adler DG, et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005;62:656-60.
8. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. Endoscopic therapy of anorectal disorders. *Gastrointest Endosc* 2001;53:867-70.
9. Peytremann-Bridevaux I, Arditi C, Froehlich F, et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). *Iron-deficiency anemia and hematochezia. Endoscopy* 2009;41:227-33.
10. Acosta JA, Fournier TK, Knutson CO, Ragland JJ. Colonoscopic evaluation of rectal bleeding in young adults. *Am Surg* 1994;60:903-6.
11. Lewis JD, Shih CE, Blecker D. Endoscopy for hematochezia in patients under 50 years of age. *Dig Dis Sci* 2001;46:2660-5.
12. Shinya H, Cwern M, Wolf G. Colonoscopic diagnosis and management of rectal bleeding. *Surg Clin North Am* 1982;62:897-903.
13. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
14. Banai Z, Bartók Á, Renteria-Delgádó RZ. [Colorectal carcinoma under the age of 50 years]. *Orv Hetil* 2013;154:1345-51.
15. Myers EA, Feingold DL, Forde KA, Arnell T, Jang JH, Whelan RL. Colorectal cancer in patients under 50 years of age: a retrospective analysis of two institutions' experience. *World J Gastroenterol* 2013;19:5651-7.



Risk Factors and Outcomes of Placental Abruption: Evaluation of 53 Cases

Plasenta Dekolmanının Risk Faktörleri ve Sonuçları: 53 Olgunun Değerlendirmesi

✉ Mehmet Şükrü Budak, ✉ Mehmet Baki Şentürk*, ✉ Yusuf Çakmak**, ✉ Mesut Polat*, ✉ Ozan Doğan***, ✉ Çiğdem Pulatoğlu****

University of Health Sciences, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Diyarbakır, Turkey

*İstanbul Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

**Batman Maternity and Child Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Batman, Turkey

***İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

****Bayburt State Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Bayburt, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the risk factors and maternal-perinatal outcomes in patients with placental abruption attending a non-tertiary center.

Methods: Fifty-three patients with placental abruption and 147 individuals with non-placental abruption were compared retrospectively. Age, gravidity, parity, concomitant medical problems (preeclampsia, hypertension, and diabetes), previous history of cesarean section and presence of proteinuria were compared between the groups. Multiple regression analysis was performed to determine risk factors for placental abruption. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: The incidence of preterm delivery, need for intensive care unit for the newborn, peripartum mortality and low Apgar score was higher in the group with placental abruption ($p<0.05$). The incidence of preeclampsia, longer length of hospital stay, complications (especially disseminate intravascular coagulation), proteinuria and blood product transfusion was higher in the placental abruption group ($p<0.05$). Previous cesarean delivery, preeclampsia, concomitant medical problems and proteinuria were the risk factors for placental abruption ($p<0.05$).

Conclusion: Pregnancy-related hypertensive disorders and previous cesarean section increase the risk of placental abruption. Placental abruption is associated with serious maternal and perinatal morbidity.

Keywords: Complications, morbidity, perinatal morbidities, placental abruption

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı non-terciyer bir merkezdeki plasental dekolman olgularını inceleyerek risk faktörleri ile maternal ve perinatal sonuçları araştırmaktır.

Yöntemler: Retrospektif olarak 53 olgu ile plasental dekolman olmayan 147 olgu incelendi. Yaş, gravida, parite, eşlik eden medikal durumlar (preeklampsi, hipertansiyon, diabetes mellitus), önceki sezaryen öyküsü, proteinüri oranları iki grup arasında karşılaştırıldı. Yine maternal ve perinatal sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldı. Multipl regresyon analizi ile risk faktörleri araştırıldı. İstatistiksel olarak p değerinin 0,05 altında olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Plasental dekolman olan grupta prematürite, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, peripartum mortalite ve düşük Apgar skoru oranı daha fazla idi ($p<0.05$). Yine dekolman olan grupta eski sezaryen oranı, preeklampsi, hastanede yatış süresi, özellikle dissemine intravasküler koagülopati başta olmak üzere komplikasyon oranları, idrarda proteinüri oranı ile transfüzyon oranları daha fazla idi ($p<0.05$). Eski sezaryen olması, preeklampsi ve ek morbiditenin olması ile proteinüri varlığının preeklampsi riskini artırdığı görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: Gebeliğin hipertansif hastalıkları ve eski sezaryenli olmak plasental dekolman riskini artırmaktadır. Plasenta dekolmanı ciddi perinatal ve maternal morbidite ile ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Komplikasyon, morbidite, perinatal morbidite, plasental ablasyon

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ozan Doğan

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

Phone: +90 505 506 07 20 E-mail: ozandogan02@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0016-8749

Received/Geliş Tarihi: 02 December 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 08 January 2018

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Placental abruption is the early detachment of the placenta from the uterine wall and is associated with serious maternal and perinatal morbidity and mortality (1). Virtually, 50% of perinatal mortalities occur due to placental abruption and associated preterm deliveries (2). In addition, 20-25% of them is related to antepartum hemorrhage and is associated with disseminated intravascular coagulopathy, renal failure, postpartum hemorrhage and hysterectomy, shock and maternal mortality (3-6). Among adverse fetal outcomes, low birth weight, premature birth, intrauterine growth retardation, birth asphyxia, fetal distress, low Apgar score, congenital anomalies, need for newborn intensive care and perinatal mortality are associated with placental abruption (3,5-9).

Many factors associated with placental abruption have been described, including history of placental abruption, advanced maternal age, history of cesarean section (C/S), chronic hypertension, smoking, short interpregnancy interval, multiple pregnancy and abdominal trauma (1,10-13). Furthermore, several factors, such as low socio-economic status and irregular antenatal care visits have been reported to be associated with placental abruption (8).

Our aim was to evaluate the risk factors and maternal-perinatal outcomes in patients with placental abruption attending a non-tertiary center.

Methods

In this study, records of 53 placental abruption cases in the Gynecology and Obstetrics Clinic at Batman Maternity and Child Hospital between September 2014 and October 2015 were retrospectively evaluated. The diagnosis of placental abruption was made with ultrasound and examination of the patients. This study was conducted with the permission of local committee of Batman Maternity and Child Hospital with number of 87823073/929 dated February 18, 2016.

A total of 147 patients who gave birth in the same period but had no placental abruption were randomly selected as the control group. The two groups were compared in terms of age, gravidity, parity, diagnosis, previous C/S, additional morbidity (chronic hypertension and diabetes mellitus), mode of delivery, length of hospital stay, rates of referral to an advanced center, complications, antenatal follow-up duration, induction, infant weight, Apgar score, rate of admission and length of stay in the newborn intensive care unit, difference between preoperative and postoperative hemoglobin levels, protein levels in the urine and the transfusion need. In addition, factors increasing the risk of placental abruption were investigated.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS for Windows v.11.5 software. The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used to determine whether the normality of our data was appropriate. A chi-square test was used for comparison of the two groups in terms of the mode of delivery, additional morbidity, previous C/S, preterm delivery, transfusion, rate of newborn intensive care unit admission, and perinatal mortality and protein level in the urine. Age, length of hospital stay, complications, infant weight, difference between preoperative and postoperative hemoglobin values were compared between the groups using the Student's t-test, antenatal care follow-up duration, gravidity and parity, Apgar scores and mean transfusion amount were compared using the Mann-Whitney U test. Univariate logistic regression analysis was used to investigate the factors increasing the risk of placental abruption. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Between September 2014 and October 2015, there were 7973 deliveries, including 5813 vaginal deliveries and 2160 C/Ss in our center. The incidence of placental abruption was 0.66% during this period. Comparisons between the two groups are given in Table 1. The mean age of patients was 27.92 years in the control and 31.66 years in the abruption groups ($p < 0.001$). The mean number of gravidity and parity was higher in the abruption group, although the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). The rates of preterm delivery and previous C/S were higher in the group with placental abruption ($p < 0.05$). The rate of clinical circumstances causing additional morbidity, in particular preeclampsia, was higher in the abruption group ($p < 0.05$). When additional morbidities were examined, hypertension was seen in seven patients and diabetes mellitus in three patients in the abruption group, while hypertension was found in seven patients, diabetes mellitus in one patient and cardiac pathology in one patient in the control group. All the patients in the abruption group had undergone delivery by C/S and the length of hospital stay was longer in this group ($p < 0.05$). Seven patients in the abruption group had complications whereas no complication was seen in the control group ($p < 0.001$). The complications included disseminated intravascular coagulopathy in three patients, eclamptic attack in one patient, cervical rupture in one patient, hematoma in the wound site in one patient and uterine torsion in one patient. In addition, it was seen that infant weight and Apgar scores both at 1st and 5th minutes were lower, the rate of hemoglobin decrease, protein leakage into the urine and transfusion rate and amount

were higher in the abruption group ($p<0.05$). Fourteen infants were admitted to the newborn intensive care unit and perinatal mortality occurred in three patients in the abruption group, while perinatal mortality and newborn intensive care unit admission were not observed in the control group ($p<0.05$). One patient in the abruption group was referred to an advanced center and developed abruption and disseminated intravascular coagulopathy following severe preeclampsia.

One unit increase in age increased the risk of abruption by 7.8%, while previous C/S increased the risk of abruption by 3.619 fold, history of preeclampsia

by 14.541 compared to those who had no additional morbidity, presence of additional disease by 2.721 fold and presence of proteinuria by 5.924 fold ($p<0.05$). However, no statistically significant effect of gravidity and parity was found on the presence of abruption ($p>0.05$). Premature delivery was associated with increased risk of placental abruption by 26.476 fold ($p<0.05$) (Table 2).

Discussion

This retrospective study indicated that placental abruption is a clinical entity leading to perinatal and maternal morbidity and mortality with catastrophic

Table 1. Comparison of control and abruption groups

	Control (n=147)	Abruption (n=53)	p
Age (year), (mean $\pm$ SD)	27.92 $\pm$ 6.52	31.66 $\pm$ 8.00	0.00 ^a
Gravida, [median (IQR)]	3.18 $\pm$ 2.29	3.25 $\pm$ 2.59	0.825 ^b
Parity, [median (IQR)]	2.05 $\pm$ 2.17	2.25 $\pm$ 2.59	0.988 ^b
Term gestation, n (%)	139 (94.6%)	21 (39.6%)	0.001 ^c
Preterm gestation, n (%)	8 (5.4%)	32 (60.4%)	
Number of previous cesarean sections, n (%)	11 (7.5%)	12 (22.6%)	0.003 ^c
Additional morbidity, n (%)			
No	127 (86.4%)	28 (52.8%)	0.001 ^c
Preeclampsia	5 (3.4%)	16 (30.2%)	
Other	15 (10.2%)	9 (17.0%)	
Cesarean rate, n (%)	27 (18.4%)	53 (100.0%)	0.001 ^c
Duration in hospital (days), (mean $\pm$ SD)	1.18 $\pm$ 0.39	2.43 $\pm$ 0.89	0.001 ^a
Rate of referral to advanced center (%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	-
Complication rate n (%)	0 (0.0%)	7 (13.2%)	0.001 ^d
Number of antenatal visits, [mean $\pm$ SD (median)]	2.25 $\pm$ 1.91 (2)	2.98 $\pm$ 2.95 (2)	0.370 ^b
Healthy newborn, n (%)	147 (100.0%)	36 (67.9%)	0.001 ^c
NBIC rate, n (%)	0 (0.0%)	14 (26.4%)	
Perinatal mortality, n (%)	0 (0.0%)	3 (5.7%)	
Duration in NBIC (days), (mean $\pm$ SD)	-	13.64 $\pm$ 8.42	-
Infant weight (gr), (mean $\pm$ SD)	3358 $\pm$ 414	2558 $\pm$ 962	0.001 ^a
Apgar 1, [median (min.-max.)]	7.82 $\pm$ 0.58	5.53 $\pm$ 3.06	0.001 ^b
Apgar 5, [median (min.-max.)]	8.92 $\pm$ 0.34	7.21 $\pm$ 3.33	0.009 ^b
Hemoglobin difference, (mean $\pm$ SD)	0.99 $\pm$ 0.62	1.75 $\pm$ 0.92	0.001 ^a
Proteinuria, n (%)			
No	137 (93.2%)	37 (69.8%)	0.001 ^c
Yes	10 (6.8%)	16 (30.2%)	
1+	5 (3.4%)	4 (7.5%)	
2+	3 (2.0%)	6 (11.3%)	
3+	2 (1.4%)	6 (11.3%)	
Transfusion amount (unit), [median (min-max)]	0 (0-2)	0 (0-10)	0.001 ^b
No transfusion, n (%)	143 (97.3%)	29 (54.7%)	0.001 ^c
Transfusion, n (%)	4 (2.7%)	24 (45.5%)	

^at-test, ^bMann-Whitney U test, ^cChi-squared test, ^dFisher-exact test, NBIC: Newborn intensive care, IQR: Interquartile range, SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maksimum

Table 2. Factors increasing risk of abruption

	OR	95% CI	p	Logistic regression p
Age	1.078	1.030-1.129	0.001	0.001
Gravida	1.011	0.886-1.154	0.871	0.871
Parity	1.037	0.906-1.187	0.601	0.603
Previous cesarean	3.619	1.487-8.808	0.005	0.008
Additional morbidity	-	-	-	0.00
Preeclampsia	14.514	4.908-42.926	0.001	-
Other	2.721	1.082-6.844	0.033	-
Proteinuria	5.924	2.483-14.134	0.001	0.00

Univariate logistic regression analysis, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval
Previous cesarian variable, the reference category is "0 - NO". Additional morbidity variable, the reference category is "0 - NO". The reference category of the proteinuria variable is "0 - NO"

outcomes. Especially hypertensive diseases of gestation, additional morbidities, previous history of C/S and advanced maternal age increased the risk of abruption and there was a significant correlation between premature delivery and placental abruption.

The reported incidence of placental abruption varies between 0.3% and 1% in the literature (10-12). In our study, this rate was 0.66%. Different rates in the studies may result from the populations, study design and diagnostic criteria (8). The population living in this region where this study was conducted is known to have a relatively low socio-economic status. Home birth is common in this region due to insistence of persons on vaginal birth and even labor induction or augmentation at home is performed by non-medical persons (14,15). As a result, women may present to clinics with several obstetric complications such as abruption or uterine rupture (15). The association between hypertensive disease and placental abruption is known. Correlation of placental abruption with both chronic hypertension and preeclampsia has been clearly established (8,16-19). Similarly, in our study an association of both chronic hypertension and preeclampsia with abruption was seen, consistent with the literature ($p<0.05$).

In the present study, a relationship was found between proteinuria and abruption ($p<0.05$). However, the correlation of the degree of hypertension, preeclampsia or proteinuria with abruption was not investigated. In our study, we observed that preeclampsia, other morbidities (chronic hypertension and diabetes mellitus) and proteinuria were associated with about 14 fold, 3 fold and 6 fold increased risk of abruption, respectively.

In this study, we found that another factor associated with placental abruption was a history of C/S. The incidence

of placental abruption was increased by 3.6 fold in patients who previously underwent cesarean delivery ($p<0.05$). In the literature, the risk ratio is generally lower than the risk found in our study (8,13). However, there are publications reporting that previous C/S increased this risk by 7 to 10 fold (8). It is noteworthy that unlike the studies reporting low risk, studies reporting higher risk are those conducted among populations of lower socio-economic status. The risk of placental abruption in patients with a history of C/S has been argued to result from the dehiscence of the scar line and thinning of the scar area (8).

It is known that the risk of placental abruption increases with parity (8,17,20,21). However, in the present study, the risk of placental abruption was not correlated with increased parity ($p>0.05$). Similarly, in their study, Sanchez et al. (16) reported no association between high parity and placental abruption. Lack of a relationship between parity and abruption could be explained by several factors. First, the small number of placental abruption cases in that study might have affected the results. On the other hand, fertility is high in the society where this study was performed and the number of people who give birth at an advanced age is also great. Supporting this, we found that age did not increase the risk of abruption ($p<0.05$).

Previous studies have reported that placental abruption was associated with severe perinatal maternal complications (3,22,23). These complications may include postpartum hemorrhage, disseminated intravascular coagulopathy, blood product transfusion, uterine atonia, increased need for newborn intensive care, and maternal and perinatal mortality (8). Macheku et al. (8) reported that women with placental abruption were at 12 fold increased risk of postpartum hemorrhage. Although in the present study the amount of bleeding was not fully stated, it was seen to be markedly greater in the placental abruption group, considering the rate of decrease in mean hemoglobin values ($p<0.05$). In addition, blood product transfusion was performed in four patients in the control group, while 24 patients in the abruption group received transfusion ($p<0.05$). Especially, complications associated with massive transfusion may contribute to the total rate of complications in patients with placental abruption. Seven (13.2%) patients with placental abruption developed complications while no complication was observed in the control group. These complications included eclampsia attacks, cervical rupture, hematoma in the wound site, uterine torsion and disseminated intravascular coagulopathy. Uterine torsion was considered to develop secondary to atony. In the present study, one patient was referred to a tertiary center due to disseminated intravascular coagulopathy and no maternal mortality occurred. The highest rate of maternal

mortality due to placental abruption has been reported to be 1% in the literature (8). However, various rates from 3.6% to 4.7% have also been reported (2,8). Besides these short-term complications, placental abruption may also be associated with long-term maternal morbidity. The rate of cardiovascular disease in the early period has been reported to be 2 to 6 fold higher in patients with a history of placental abruption. The risk of cardiovascular disease becomes prominent especially as the severity of placental abruption increases (24).

Placental abruption is associated with perinatal morbidity and mortality. The most common perinatal morbidity in patients with placental abruption is premature delivery which is associated with increase in need for newborn intensive care admission. Again, accompanying preeclampsia and intrauterine growth retardation also contribute to morbidity. The risk of delivering a low-weight infant is increased about 6 fold in patients with placental abruption (8). In the present study, 14 infants were admitted to the intensive care unit, while newborn intensive care was not required among the controls ($p < 0.001$). The rate of perinatal mortality was also increased in patients with placental abruption. Perinatal mortalities may be in the form of intrauterine mortality or postnatal mortality. In this study, perinatal mortality occurred in three (5.7%) patients.

The patients with placental abruption delivered infants with lower Apgar scores at 1st and 5th minutes ($p > 0.05$). Low Apgar scores are in general related to premature birth. On the other hand, lack of equipment and insufficiencies in newborn care might be associated with low Apgar scores, especially in underdeveloped regions (8).

Study Limitations

This study has several limitations. The number of cases is limited and data on clinical and laboratory features such as patient fibrinogen levels or blood loss volume could not be found in the records. However, this study is important for demonstrating risk factors for placental abruption as well as maternal and perinatal outcomes.

Conclusion

According to the results of this study, the risk of placental abruption is increased in patients with a history of previous C/S and particularly in persons with hypertensive disease. Furthermore, placental abruption increases the risk of maternal complications and especially life-threatening disseminated intravascular coagulopathy. Intensive care facilities must definitely be present in the treatment and care of these patients and multidisciplinary approaches should be used together with intensive care services.

Authorship Contributions

Concept: M.Ş.B., M.B.Ş. Design: Y.Ç., M.P., O.D., Ç.P. Data Collection or Processing: M.Ş.B., M.B.Ş., Y.Ç. Analysis or Interpretation: O.D., Ç.P. Literature Search: M.P., O.D., Ç.P. Writing: Mehmet B.Ş., O.D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Ruiter L, Ravelli AC, de Graaf IM, Mol BV, Pakr E. Incidence and recurrence rate of placental abruption: a longitudinal linked national cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:573.e1-8.
2. Carr SR. High risk pregnancy: management options. *JAMA* 1995;273:259-60.
3. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:140-9.
4. Hall DR. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy. *Semin Perinatol* 2009;33:189-95.
5. Jabeen M, Gul F. Abruptio placentae: risk factors and perinatal outcome. *J Postgrade Med Inst* 2011;18:669-76.
6. Sarwar I, Abbas A, Islam A. Abruptio placentae and its complications at Ayub Teaching Hospital Abbottabad. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006;18:27-31.
7. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. The incidence of preterm deliveries decreases in Finland. *BJOG* 2008;115:38-43.
8. Macheke GS, Philemon RN, Onoko O, et al. Frequency, risk factors and fetomaternal outcomes of abruptio placentae in Northern Tanzania: a registry-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:242.
9. Salihi HM, Bekan B, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Perinatal mortality associated with abruptio placentae in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:198-203.
10. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;88:309-18.
11. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER. Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1996;144:881-9.
12. Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Prepregnancy risk factors for placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:40-4.
13. Getahun D, Oyelese Y, Salihi HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006;107:771-8.
14. Senturk MB, Cakmak Y, Atac H, Budak MS. Factors associated with successful vaginal birth after cesarean section and outcomes in rural area of Anatolia. *Int J Womens Health* 2015;7:693-7.

15. Turgut A, Ozler A, Siddik Evsen M, et al. Uterine rupture revisited: Predisposing factors, clinical features, management and outcomes from a tertiary care center in Turkey. *Pak J Med Sci* 2013;29:753-7.
16. Sanchez SE, Pacora PN, Farfan JH, et al. Risk factors of abruptio placentae among Peruvian women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:225-30.
17. Ananth CV, Wilcox AJ, Savitz DA, Bowes WA Jr, Luther ER. Effect of maternal age and parity on the risk of uteroplacental bleeding disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:511-6.
18. Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Prepregnancy risk factors for placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:40-4.
19. Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Clinical presentation and risk factors of placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:700-5.
20. Ananth CV, Peedicayil A, Savitz DA. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology* 1995;6:391-5.
21. Saeed M, Rana T. Fetomaternal outcome in pregnancies complicated with placental abruption. *PJMH* 2011;5:1-5.
22. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001;153:332-7.
23. Bibi S, Ghaffar S, Pir MA, Yousfani S. Risk factors and clinical outcome of placental abruption: a retrospective analysis. *J Pak Med Assoc* 2009;59:672-4.
24. Ananth CV, Lavery JA, Vintzileos AM, et al. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:272.e1-272.e9.



Proksimal Femur Çivisi Cerrahisinde C-Kollu Floroskopi Kullanımı ile İlgili Sorunlar

Problems About the Use of C-Arm Fluoroscopy in Proximal Femoral Nailing Surgery

Osman Nuri Özyalvaç, Sadettin Çiftçi*, Atakan Telatar**, Barış Özkul, Ali Güleç*, Mustafa Aşansu, Evren Akpınar

İstanbul Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye*

***İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Öz

Amaç: Bu çalışmada intertrokanterik femur kırığı cerrahisinde ameliyat boyunca C-kollu floroskopi cihazı kullanımı için harcanan zaman ve radyasyon maruziyeti açısından yapılan çekim miktarlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Femur intertrokanterik kırığı nedeni ile kapalı redüksiyon ve intamedüller tespit yapılan 62 hastadan toplanan veriler çalışmaya dahil edildi. Toplam ameliyat süresi, C-kollu floroskopi cihazı kullanımı için harcanan süre, yapılan çekim miktarı, cerrahin kıdemi, istenilen görüntü elde edilene kadar yapılan çekim miktarları, implantı yerleştirmeden önce yapılan kılavuz tel uygulama sayısı ve toplam floroskopi çekim miktarı yardımcı sağlık personeli tarafından kayıt altına alındı.

Bulgular: Operasyon süresinin %53'ünün C-kollu floroskopi cihazı kullanımı için harcandığı, uygun pozisyonda birer adet ön-arka ve yan grafi için ortalama 10 kez floroskopi çekimi yapıldığı, kılavuz teline ortalama 3,7 denemede istenilen pozisyonda gönderildiği tespit edildi.

Sonuç: C-kollu floroskopi cihazı kullanımında önemli bir ölçüde zaman harcandığı ve çekim miktarının gereğinden fazla yapıldığı saptandı. Cerrahi süreyi kısaltmak ve gereksiz radyasyon maruziyetinden kaçınmak adına C-kollu floroskopi cihazlarının bu konuda eğitim almış teknik personel tarafından kullanılması, cerrah ve röntgen teknisyeni arasında ortak bir dil oluşturulması, kullanımı daha pratik olan görüntüleme ünitelerinin geliştirilmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar Sözcükler: Kalça kırığı, traksiyon masası, C kollu floroskopi cihazı

Abstract

Aim: It was aimed to determine the amount of wasted time and radiation exposure in intertrochanteric femur fracture surgeries for the use of C-arm fluoroscopy device during surgery.

Methods: Records of 62 patients sustaining femur intertrochanteric fracture who were treated with closed reduction and internal femoral fixation were evaluated. Total operative time, time wasted for the use of C-arm fluoroscopy device use, number of shots done, surgeon's seniority, number of shots performed until the desired image was obtained, number of guide wire applications made before implant placement and total amount of fluoroscopy images were recorded by the assistant healthcare personnel.

Results: It was found that 53% of the operative time was wasted for the use of the C-arm fluoroscopy device, the average number of fluoroscopy scans to obtain true anteroposterior and lateral images of a specific level was 10, and the guide wire could be placed in the desired position after- an average of 3.7 attempts.

Conclusion: We believe that C-arm fluoroscopy devices should be used by trained technical personnel, a common language of terms should be established between the surgeon and the X-ray technician and more practical imaging units should be improved in order to shorten the duration of surgery and to avoid unnecessary radiation exposure.

Keywords: Hip fracture, traction table, C arm fluoroscopy

Giriş

Kalça kırıkları yaşlılarda el bileği kırıklarından sonraki en sık karşılaşılan kırıktır (1). İntertrokanterik femur

kırıkları (İTK) kalça kırıkları içerisinde büyük bir bölümü oluşturmaktadır ve toplumdaki artan yaşlı nüfus oranı ile görülme sıklığı daha da artmaktadır (2). Proksimal

femur çivileri kısa cerrahi süresi, düşük kan kaybı ve erken yük vermeye izin vermesi gibi avantajları nedeni ile kalça kırığı ameliyatlarında sıklıkla tercih edilen implant materyallerindendir (3-6). Proksimal femur çivileri, genel olarak, supin pozisyonunda traksiyon masasının yardımı ile redükte edilip, tespit edilmektedirler. C-kollu floroskopi cihazları üç düzlemde hareket edebilme kabiliyetleri sayesinde ekstremitelerde cerrahilerinde sıklıkla tercih edilmektedir. C-kollu floroskopi cihazları kırık redüksiyonu ve fiksasyonu kolaylaştırmakla beraber cerrahi süresini de kısaltarak olası komplikasyonları (mal-redüksiyon, enfeksiyon) azaltmada etkili bulunmaktadır (7,8). Traksiyon masaları kalça kırıkları ve diğer travma cerrahilerinde kırık redüksiyonunu kolaylaştırması ve indirekt redüksiyona imkan sağlaması gibi avantajları nedeni ile uzun yıllardan beri yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Günümüzde kalça artroskopisi ve artroplastisi, femur başı epifiz kayması, spinal cerrahi gibi operasyonlarda da kullanımı birçok çalışmada bildirilmiştir (9,10-15). Literatürde traksiyon masası ve C-kollu floroskopi cihazının simultane kullanımında yetmişmiş personel ihtiyacı, yetersiz planlama ve iletişim problemleri sonucunda cerrahi süresinde uzama ve maruz kalınan radyasyon dozunda artış gibi dezavantajlardan bahseden çalışmalar mevcuttur (9,16,17). Ancak yaptığımız araştırmalarda traksiyon masasında yapılan kalça kırığı ameliyatlarında C-kollu floroskopi kullanımı ve ameliyatın diğer aşamaları için ne kadar zaman harcandığı ve ne kadar radyasyona maruz kalındığı konusunun literatürde yeteri kadar ele alınmadığını gözlemledik. Bu çalışmanın amacı traksiyon masasında yapılan erişkin İTK cerrahisinde C-kollu floroskopi cihazının kullanım süresi ve çekim miktarının ameliyat süresi içerisinde dağılımını ve bu değişkenlerin cerrahin kide mi ile ilişkisini değerlendirmektir.

Yöntemler

Çalışmamızda 2015-2017 yılları arasında farklı iki merkezdeki ortopedi ve travmatoloji kliniklerinde radyolusen traksiyon masasında femur intertrokanterik kırığı nedeni ile kapalı redüksiyon ve intramedüller tespit proksimal femoral çivi-antirotasyon yapılan 18 yaş üzeri 62 hastadan prospektif olarak toplanan veriler değerlendirildi. Traksiyon masası kullanılmadan yapılan, açık kırığı olan, açık redüksiyon yapılan, intramedüller kilitli çiviler dışında tespit sistemleri kullanılan, herhangi bir nedenle operasyonu traksiyon masasında tamamlanamayan ve artroplastide cerrahisine geçilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların insizyona başlama ve deri-deri altı dikişine geçilme saatleri not edilerek toplam ameliyat süresi belirlendi. Ameliyat boyunca floroskopi çekim ve pozisyon verme sürecinde cerrahin hasta üzerinde işlem yapmadığı süre floroskopi çekimi için harcanan süre olarak tanımlandı ve yardımcı sağlık personeli tarafından kronometre ile ölçülerek kaydedildi. Cerrahin kide mleri üç yılın altı ve üzeri

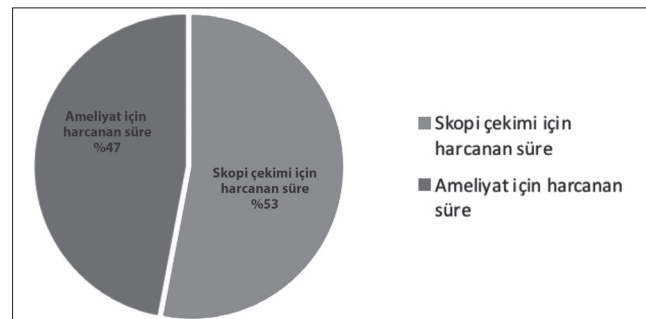
olarak iki gruba ayrıldı. Uygun ön-arka ve yan floroskopi çekimi elde edilene kadar yapılan çekim sayıları not edildi. İmplantı istenilen pozisyonunda gönderinceye kadar olan kılavuz tel uygulama sayısı not edildi. Floroskopi çekim miktarı floroskopi cihazı üzerindeki sayaç kullanılarak belirlendi. Floroskopi çekimleri bu konuda eğitim almış personel tarafından yapıldı. Çalışmamız İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 03.07.2015 tarihinde 675 karar no ile onay alınarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 17 for Windows (2007 ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmaları sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında Student t-test ile, sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığında Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmaları değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında paired t-test, sağlamadığında Wilcoxon testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanamadığından Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Belirleyici faktörler Lineer regresyon analizi Backward metod ile araştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların 33'ü kadın 29'u erkek, yaş ortalaması $70,8 \pm 9,2$ idi. Ortalama ameliyat süresi $87,7 \pm 37,9$ dk, floroskopi çekimi için harcanan süre ortalama $47,5 \pm 20,5$ dk olarak hesaplandı. C-kollu floroskopi kullanımı için harcanan süre toplam ameliyat süresinin %53'ünü oluşturdu. Otuz dört olguda cerrahin kide mi üç yılın altında, 28 olguda ise üzerinde idi. Ön-arka kalça grafisi ortalama $4,0 \pm 1,8$, yan kalça grafisi ise ortalama $6,3 \pm 2,4$ denemede çekilebildi. Kılavuz tel ortalama $3,7 \pm 2,5$ denemede gönderildi. Ameliyat boyunca ortalama $44,85 \pm 21,2$ saniye floroskopi çekimi yapıldı (Şekil). Cerrahin kide mine göre verilerin dağılımı Tablo'da belirtilmiştir.



Şekil. Skopi çekimi için harcanan sürenin toplam ameliyat süresine dağılımı

Tablo. Cerrahin kıdemine göre verilerin dağılımı

Cerrahin kıdemi	3 yıl altı	3 yıl üzeri	p
Toplam ameliyat süresi (dk)	93,50	79,31	0,014*
C-kollu floroskopi kullanımı için harcanan süre (dk)	49,21	44,96	0,114
Çekim miktarı (sn)	47,53	40,96	0,134
Kılavuz tel gönderme sayısı	4,16	3	0,030*

*p<0,05

Tartışma

Çalışmamızda traksiyon masasında yapılan kalça kırığı ameliyatlarında ameliyat süresinin önemli bir kısmı C-kollu floroskopi cihazında çekim için pozisyon değişimlerine harcanmaktadır. Stone ve ark. (18) yaptıkları çalışmada kalça kırığı hastalarının büyük bölümünü çeşitli sistemik sorunları olan yaşlı hastalar oluşturmaktadır (2). Dolayısı ile ameliyat süresinin uzaması gerek hasta sağlığı gerekse ameliyat masasının verimli kullanımı açısından önemli bir sorundur (16). Ameliyatı yapan cerrahın kıdemi arttıkça toplam ameliyat süresinin ksalmasına rağmen floroskopi çekimine harcanan sürenin değişmemesi tecrübeli cerrahlarda bile ameliyat süresinin önemli bir kısmının floroskopi çekimine harcanmış olduğunu göstermektedir. Zaman kaybının başlıca nedeni floroskopi cihazının görüntülemeler arası geçişlerde her seferinde uygun pozisyona konumlandırılması gerekliliğidir. Bu işlem sırasında floroskopi cihazı cerrahın direktifleri ile floroskopi teknisyeni tarafından kumanda edilmektedir ve bazen cerrahın komutlarının yanlış algılanması da zaman kaybına neden olabilmektedir. Williams ve ark. (17) yaptıkları çalışmada cerrah ile C-kollu floroskopi cihazını kullanan teknisyen arasında ortak bir dil oluşturulduğunda ameliyat süresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (4). Çoğu merkezde mesai dışı yapılan olgularda floroskopi cihazları bu konuda özel eğitim almamış ameliyathane personeli tarafından kullanılmaktadır. Dolayısı ile floroskopi çekimi için harcanan sürenin daha da fazla olacağı öngörülebilir. Bir diğer önemli sorun da radyasyon maruziyetidir. Düşük doz radyasyona kronik maruziyetin uzun dönem etkileri henüz bilinmemekle beraber bu maruziyetten mümkün olduğunca kaçınılması önerilmektedir (5). Görüntülemelerin çoğu ön-arka ve yan pozisyonlarda uygun görüntü elde edebilmek için yapılan tekrarlardan oluşmaktadır. Çalışmamızda ön-arka kalça grafisi ortalama dört, yan kalça grafisi ise altıncı denemede çekilmiştir. Bir diğer deyişle iki görüntü için ortalama 10 kez çekim yapılmaktadır. Üç yıldan daha kıdemli cerrahlarda kılavuz tel uygulama sayısı daha az olduğu halde floroskopi çekimi miktarının anlamlı ölçüde değişiklik göstermemesi çekimlerin daha çok implantı uygulama sırasında değil uygun görüntüyü elde etmek için yapılan tekrarlardan oluştuğunu göstermektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızı sınırlayan kriterler olguların farklı cerrahlar tarafından farklı markalardaki implant materyalleri kullanılarak yapılması ve floroskopi çekimlerinin farklı floroskopi teknisyenleri tarafından yapılması olarak sayılabilir.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada kalça kırıklarının traksiyon masası ve C-kollu floroskopi cihazı kullanılarak yapılan cerrahisinde C-kollu floroskopi cihazı kullanımında önemli bir ölçüde zaman harcanmakta ve teknik zorluklara bağlı olarak çekim miktarı gereğinden fazla yapılmaktadır. Cerrahi süreyi kısaltmak ve gereksiz radyasyon maruziyetinden kaçınmak adına C-kollu floroskopi cihazlarının bu konuda eğitim almış teknik personel tarafından kullanılması, cerrah ve röntgen teknisyeni arasında ortak bir dil oluşturulması, kullanımı daha pratik olan görüntüleme ünitelerinin geliştirilmesi gerektiği kanısındayız.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.G., O.N.Ö., S.Ç. Konsept: O.N.Ö., E.A. Dizayn: M.A., A.G. Veri Toplama veya İşleme: M.A. Analiz veya Yorumlama: B.Ö., E.A. Literatür Arama: A.T. Yazan: O.N.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Nordell E, Jarnlo GB, Jetsén C, Nordström L, Thorngren KG. Accidental falls and related fractures in 65-74 year olds: a retrospective study of 332 patients. Acta Orthop Scand 2000;71:175-9.
2. Rodop O, Mahiroğulları M, Tirmik U, Keklikçi K, Sen H. [The increasing incidence of interthrocanteric fractures synchronous with older age]. Eklem Hastalık Cerrahisi 2009;20:131-5.
3. Jiamton C, Boernert K, Babst R, Beeres FJP, Link BC. The nail-shaft-axis of the of proximal femoral nail antirotation (PFNA) is an important prognostic factor in the operative treatment of intertrochanteric fractures. Arch Orthop Trauma Surg 2018;138:339-49.
4. Al-yassari G, Langstaff RJ, Jones JW, Al-Lami M. The AO/ASIF proximal femoral nail (PFN) for the treatment of unstable trochanteric femoral fracture. Injury 2002;33:395-9.
5. Liu Y, Tao R, Liu F, et al. Mid-term outcomes after intramedullary fixation of peritrochanteric femoral fractures using the new proximal femoral nail antirotation (PFNA). Injury 2010;41:810-7.
6. Park SY, Yang KH, Yoo JH, Yoon HK, Park HW. The treatment of reverse obliquity intertrochanteric fractures with the intramedullary hip nail. J Trauma 2008;65:852-7.

7. Li YY, Hsu RW, Cheng CC, Huang TJ. Minimally invasive vertebroplasty managed by a two C-arm fluoroscopic technique. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16:350-4.
8. De Muinck Keizer RJ, Klei DS, Van Koperen PJ, Van Dijk CN, Goslings JC. "Turn laterally to the left!". The need for uniform C-arm communication terminology during orthopaedic trauma surgery. *Acta Orthop Belg* 2017;83:146-52.
9. Flierl MA, Stahel PF, Hak DJ, Morgan SJ, Smith WR. Traction table-related complications in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18:668-75.
10. Nakamura J, Hagiwara S, Orita S, et al. Direct anterior approach for total hip arthroplasty with a novel mobile traction table -a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18:49.
11. Byrd JW. Hip arthroscopy. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;14:433-44.
12. Benoit B, Gofton W, Beaulé PE. Hueter anterior approach for hip resurfacing: assessment of the learning curve. *Orthop Clin North Am* 2009;40:357-63.
13. Woolson ST, Pouliot MA, Huddleston JI. Primary total hip arthroplasty using an anterior approach and a fracture table: short-term results from a community hospital. *J Arthroplasty* 2009;24:999-1005.
14. Loder RT, Aronsson DD, Dobbs MB, Weinstein SL. Slipped capital femoral epiphysis. *Instr Course Lect* 2001;50:555-70.
15. Stephen DJ, Kreder HJ, Schemitsch EH, Conlan LB, Wild L, McKee MD. Femoral intramedullary nailing: comparison of fracture-table and manual traction a prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:1514-21.
16. Giachino AA, Cheng M. Irradiation of the surgeon during pinning of femoral fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1980;62:227-9.
17. Williams TH, Syrett AG, Brammar TJ. W.S.B.-a fluoroscopy C-arm communication strategy. *Injury* 2009;40:840-3.
18. Stone ME Jr, Barbaro C, Bhamidipati CM, Cucuzzo J, Simon R. Elderly hip fracture patients admitted to the trauma service: does it impact patient outcome? *J Trauma* 2007;63:1348-52.



Postmenopozal Osteoporoz Olmayan Kadınlarda Vitamin D ve Leptin İlişkisi

The Relationship Between the Leptin and Vitamin D Levels in Postmenopausal Women

● Hakan Yavuzer, ● Afrodita Zeynep Taşkın, ● Filiz Demirdağ, ● İbrahim Murat Bolayırılı*, ● Alper Döventaş, ● Deniz Suna Erdinçler

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Postmenopozal osteoporozu olmayan kadınlarda vitamin D, parathormon (PTH) ve leptin seviyelerinin ilişkilerini ortaya koymak; her üç parametrenin kemik homeostazı ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerini değerlendirmek.

Yöntemler: Çalışmaya Kasım 2013 ve Haziran 2014 tarihleri arasında, genel dahiliye, geriatri ve endokrinoloji polikliniğine başvuran postmenopozal osteoporozu olmayan 68 kadın hastalar alındı. Hastalar D vitamini düzeyine göre 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Grup 1 vitamin D düzeyi düşük 27 hasta ve Grup 2 vitamin D düzeyi normal 41 hastadan oluştu. Gruplar arasında yaş, menopoz yaşı ve vücut kitle indeksi açısından fark görülmedi. Grup 1'in PTH ve leptin düzeyleri grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,01$; $p=0,01$). Leptin ile PTH arasında grup 1'de ilişki gözlenmezken ($r=0,16$, $p=0,4$), grup 2'de anlamlı pozitif ilişki gözlemlendi ($r=0,46$, $p=0,002$). Her iki grupta da leptin ve VKİ düzeyleri arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptandı ($r=0,40$, $p<0,01$). Her iki grupta da leptin ile vitamin D arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda postmenopozal osteoporozu ve obezitesi olmayan kadınlar içinde vitamin D düzeyi düşük olanlarda leptin düzeyinin yüksek saptanması, leptinin osteoporozdan koruyucu mekanizmalarda rol alabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Leptin, postmenopozal osteoporoz, vitamin D

Abstract

Aim: To determine the relationship of leptin with vitamin D and parathormone (PTH) levels in postmenopausal women who have no osteoporosis and to evaluate the effect of these three parameters on bone mineral density and bone homeostasis.

Methods: Sixty-eight postmenopausal patients with no osteoporosis, who attended the general internal medicine, geriatric and endocrinology outpatient clinics between November 2013 and June 2014, were included in the study. The patients were divided into two groups according to vitamin D levels.

Results: Group 1 consisted of 27 patients with low vitamin D levels and group 2 consisted of 41 patients with normal vitamin D levels. Two groups were similar in terms of age, age of menopause and body mass index (BMI). The mean PTH level and the mean leptin level in group 1 were statistically significantly higher than in group 2 ($p=0,01$; $p=0,01$, respectively). There was no significant correlation between leptin and PTH in group 1 ($r=0,16$, $p=0,4$), however, a positive correlation was observed in group 2 ($r=0,46$, $p=0,002$). We found a significant positive correlation between leptin and BMI in both groups ($r=0,40$, $p<0,01$). No significant correlation was found between leptin and vitamin D in both groups.

Conclusion: In our study, the high leptin levels in postmenopausal women having low vitamin D levels without osteoporosis or obesity may suggest the role of leptin in the prevention of osteoporosis.

Keywords: Leptin, postmenopausal osteoporosis, vitamin D

Giriş

Leptin, 1994 yılında Zhang ve ark. (1) tarafından keşfedilmiştir. Adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden almıştır. Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur (1).

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (2). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi, vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da birçok

faktör leptin düzeyinin düzenlenmesinde rol almaktadır (3). İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken; tiroit hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (4). İnsan osteoblastlarının bir adiposit spesifik gen ürünü olduğu düşünülen leptini eksprese ettiği gösterilmiştir. Leptinin kemik metabolizması üzerine en azından iki farklı etkisinin olduğu görülmüştür. Bunlardan biri osteoblast proliferasyonunu ve kolajen sentezini artırarak, büyüme ve mineralizasyon üzerindeki direkt uyarıcı etkisidir. Diğeri ise buna karşın hipotalamus aracılığı ile kemik gelişimi üzerindeki indirekt baskılayıcı etkisidir (5,6). İnsanlarda leptin seviyelerinin, obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (7). İnsan kemik iliğinde leptinin osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adiposit farklılaşmasını azaltması, kemik mineral dansitesi (KMD) ile vücut yağ oranı arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır (8). Kısaca leptin, kemik oluşumunu stimüle edip, kemik yıkımını inhibe eden bir "kemik dostu" olarak çalışmaktadır. Obezitenin osteoporoza karşı koruyucu etkinliği iyi bilinmektedir. Hem kemik dansitesi hem de leptin düzeyleri vücut ağırlığına bağlı olduğu için leptinin obez kişilerde kemik kitlesinin devamlılığının sağlanmasında düzenleyici bir rolü olabileceği düşünülmüştür (9). Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir (10). Bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir. Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve deri altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (11). D vitamini, kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (12). Aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D3 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] nükleer vitamin D reseptörü aracılığı ile hücre farklılaşması ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni de regüle etmektedir. D vitamini; hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu, immün ve hormonal regülasyon ve vücudumuzla ilgili başka diğer süreçlerde de görev almaktadır (13). Vitamin D iskelet gelişiminde, kemik sağlığını sürdürmede ve nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar (14). Erişkinlerde vitamin D eksikliği, osteopeni ve osteoporoza kolaylaştırır ve de kırık riskini artırır (15,16). Çağımızın önemli bir sorunu olan obezite de vitamin D eksikliği ile ilişkilidir. Vitamin D, yağda çözünür olması nedeniyle vücut yağına birleşiktir. Normal kilolu bireylerde vitamin D'nin vücut yağında depolanma yeteneği deride vitamin D üretimi için güneş

ışığının yetersiz olduğu kış mevsimi boyunca vücuda vitamin D sağlar. VKİ düzeyi 30 kg/m² üzerinde olan obez çocuklarda ve erişkinlerde vitamin D'nin vücut yağında birikmesi ile biyoyararlılığının azaldığı görülmektedir (15). Günümüzde D vitamini ve leptin ile kemik metabolizması ve homeostazisi ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada birinci amacımız; postmenopozal osteoporozu ve obezitesi olmayan kadınlarda; D vitamini, parathormon (PTH) ve leptin seviyelerinin ilişkilerini ortaya koymak; ikinci olarak her üç parametrenin birlikte kemik homeostazisinin ve kemik mineral yoğunluğunun üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

Yöntemler

Çalışmaya genel dahiliye, geriatri ve endokrinoloji polikliniklerine, Kasım 2013 ve Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran, postmenopozal osteoporozu ve obezitesi olmayan, gönüllü kadın hastalar alındı. Hastalarının demografik ve tıbbi verileri, dosya taramaları ile kayıt edildi. Hastaların son vizitte ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce, çalışmanın kapsamıyla ilgili bilgilendirilme yapıldıktan sonra katılımları için yazılı onamları alındı. Çalışmanın Helsinki ilkelerine uygunluğu İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından değerlendirilmiş ve etik kurul onamı alınmıştır (tarih: 13.03.2013, No: A56). Çalışmaya; son bir ay içerisindeki rutin kontrolleri sırasında dual enerji X-ray absorpsiyometrisi ile kemik dansitometrisi ölçümünde osteoporoz olmadığı tespit edilen ve kanda kemilüminesans yöntemiyle D vitamini ölçümü yapılmış olan toplam 68 hasta dahil edildi. Bu hastaların son bir ay içerisinde bakılmış olan PTH değerleri dosyalarından kaydedildi. Çalışmaya alınan hastalardan en az 12 saatlik açlık sonrasında kan örnekleri alınarak, ELISA yöntemi ile leptin düzeylerine bakıldı. D vitamini ölçümlerine göre hastalar, serum D vitamini düzeyi düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Serum 25 hidroksi vitamin D düzeylerine göre vitamin D durumu: >30 ng/mL yeterli, 20-30 ng/mL vitamin D yetersizliği ve <20 ng/mL vitamin D eksikliği olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan hastalar D vitamini düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. Grup 1'e serum D vitamin düzeyi düşük 27 hasta ve grup 2'ye serum D vitamin düzeyi normal olan 41 hasta alındı. Her iki grubun yaş, menopoz yaşı, VKİ, leptin, PTH, lomber T skoru, sol femur T skoru, lomber KMD ve sol femur boynu KMD'leri değerlendirildi. Daha önceden renal yetersizlik, malignite, primer hiperparatiroidizm, diabetes mellitus ve malabsorpsiyon tanısı alanlar; VKİ 30 kg/m² üzerinde olanlar; osteoporoz ve osteopeni nedeniyle tedavi altında olanlar ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç (barbitürat, fenitoin, rifampisin, izoniyazid, ketokonazol vb.) kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 20 programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası değişkenler karşılaştırılırken, parametrik koşullarda “bağımsız gruplarda t-testi” kullanıldı. Eşleştirilmemiş t-testi de non-parametrik Wilcoxon testi ile doğrulandı. Bütün bilgiler ortalama $\pm$ standart sapma ile ifade edildi. Sayısal veriler için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Verilerin sınıflandırılması Spearman korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 1’de gösterildi. Tüm hastaların yaş ortalaması $60,9 \pm 9,3$ yılı. Grupların yaş, menopoz yaşları ve VKİ arasında istatistiki anlamlılık saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal verileri ve kemik yoğunluğu değerleri Tablo 2’de gösterildi. Grup 1’in vitamin D düzeyi $11,4 \pm 3,8$ mcg/L, grup 2’nin vitamin D düzeyi $33,9 \pm 16$ mcg/L idi. PTH düzeyleri, grup 1’in $61,5 \pm 22$ pg/mL, grup 2’nin $42,3 \pm 18$ pg/mL idi. PTH düzeyleri grup 1’de anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,01$). Her iki grup arasında lomber ve femur T skorları ile lomber ve femur KMD’leri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Ortalama leptin seviyeleri, grup 1’de ($48,8 \pm 14,7$ pg/mL), grup 2’ye ($38,9 \pm 15,8$ pg/mL) göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,01$). Grup 1’de leptin düzeyleri ile vitamin D ve PTH arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken VKİ ile pozitif bir ilişki saptandı ($r = 0,42$, $p = 0,02$). Grup 2’de leptin düzeyleri ile vitamin D arasında

Tablo 1. Grupların demografik verileri

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=41)	p
Yaş (yıl)	$60,4 \pm 8,6$	$61,2 \pm 9,9$	0,7
Menopoz yaşı (yıl)	$47,1 \pm 5$	$47,3 \pm 4$	0,8
VKİ (kg/m ²)	$26,1 \pm 2,9$	$25,4 \pm 3,1$	0,21

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Grupların biyokimyasal ve kemik yoğunluğu değerleri

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=41)	p
Vitamin D (mcg/L)	$11,4 \pm 3,8$	$33,9 \pm 16$	0,001
Parathormon (pg/mL)	$61,5 \pm 22$	$42,3 \pm 18$	0,01
Leptin (ng/mL)	$48,8 \pm 14,7$	$38,9 \pm 15,8$	0,01
Lomber T skoru	$-1,06 \pm 0,85$	$-1,02 \pm 0,95$	0,80
Femur T skoru	$-0,81 \pm 0,81$	$-1,01 \pm 0,82$	0,30
Lomber KMD (g/cm ²)	$0,953 \pm 0,11$	$0,927 \pm 0,11$	0,36
Femur KMD (g/cm ²)	$0,777 \pm 0,11$	$0,739 \pm 0,09$	0,13

KMD: Kemik mineral dansitesi

anlamlı ilişki bulunmazken PTH ve VKİ düzeyleri arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r = 0,46$, $p = 0,002$; $r = 0,4$, $p = 0,008$) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada, postmenapozal osteoporozu olmayan kadınlar içerisinde vitamin D eksikliği olan grupta leptin seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca her iki grupta da leptin ile VKİ düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Genel olarak osteoporoz ile VKİ arasında ters bir ilişki mevcuttur; ancak bu ilişkinin moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (17). 1994 yılında keşfedilen leptin, kanser ve diğer obezite ilişkili hastalıkların etiyolojisinde olası rolü nedeniyle büyük ilgi uyandırmıştır (1). Leptin, kemik metabolizması üzerinde iki farklı etki göstermektedir. Birincisi direkt uyarıcı etkisiyle osteoblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırarak, büyüme ve mineralizasyonu tetiklemek, diğeri ise hipotalamus aracılığı ile kemik gelişimi üzerindeki indirekt baskılayıcı etkisidir (5,6). Farelerde ve koyunlarda yapılan bazı çalışmalarda leptinin, kemik formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (18,19). Matsunuma ve ark.’nın (20) çalışmasında, farelere leptin verdiklerinde, dolaşımda PTH düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Menendez ve ark.’nın (21) yaptıkları *in vitro* doku çalışmasında, insan yağ dokusundan leptin sekresyonunun, 25(OH) D tarafından negatif ve güçlü bir şekilde kontrol edildiği saptanmıştır. Bu çalışmalar bize leptin, 25(OH)D ve PTH ilişkili mekanizmaların, obezite ve osteoporoz arasındaki moleküler mekanizmalarda rol aldığı konusunda önemli ipuçları vermektedir. Vitamin D’nin biyoaktif formları olan 1,25-OH D₂ ve 1,25-OH D₃, kalsiyum ve kemik metabolizmasını düzenler; kalsiyum absorpsiyonunu stimüle eder ve hiperkalsemiye yol açmadan, KMD’sini artırır (22). Bu vitaminlerin dolaşımdaki öncülleri 25-OH D₂ ve D₃, D vitaminin en iyi ölçülebilen biyobelirteçleridir. Düşük 25(OH)D düzeyleri, yükselmiş PTH düzeyleri ile ilişkilidir. Yükselen PTH seviyeleri plazma kalsiyum ve fosfor seviyeleri ve kemik büyümesinin düzenlenmesinde rol alır (23). Son yıllarda diğer mikronutrient ve proteinlerle ilişkisi olan vitamin D düzeylerindeki eksikliğin, osteoporoz

Tablo 3. Grupların leptin seviyeleri ile vitamin D, parathormon, vücut kitle indeksi arasındaki ilişkisi

	Grup 1		Grup 2	
	Leptin (ng/mL)		Leptin (ng/mL)	
	r	p	r	p
Vitamin D (mcg/L)	-0,01	0,9	0,04	0,7
PTH (pg/mL)	0,16	0,4	0,46	0,002
VKİ (kg/m ²)	0,42	0,02	0,4	0,008

PTH: Parathormon, VKİ: Vücut kitle indeksi

dışında artmış kardiyovasküler hastalık, kronik karaciğer hastalığı, kanser ve azalmış immün sistem fonksiyonları ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (24,25). Diğer çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da düşük vitamin D düzeyi ile yükselen PTH düzeyinin ilişkili olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızda vitamin D düşük olan grup 1'de PTH $60,2 \pm 22$ pg/mL, grup 2'de ise $41,2 \pm 17$ pg/mL olarak saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$). Leptin yağ dokudan salgılanır; dolayısıyla vücut yağ içeriği, dolaşımdaki leptin seviyesinin ana belirleyicisi olabilir. Donahue ve ark.'nın (26) aylarda yaptıkları çalışmada saptanan uzun süre inaktivite ile yağ ve leptinin indüklediği PTH artışının kemik metabolizması için önemli olduğu görülmüştür. Bu durum, artmış VKİ ile düşük osteoporoz insidansı arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Maetani ve ark.'nın (27) kadınlarda leptin, 25(OH)D ve PTH arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmasında, PTH ve leptin arasında güçlü, pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda leptin ve PTH arası grup 1'de anlamlı korelasyon görülmedi ($r=0,16$, $p=0,4$) ancak grup 2'de leptin ve PTH düzeyleri arası anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=0,46$, $p=0,002$). Maetani ve ark.'nın (27) yaptığı çalışmada PTH'ye benzer şekilde, leptin ile vitamin D seviyeleri arasında da korelasyon olduğu saptanmıştır. Bundan yola çıkarak vitamin D eksikliğinin, dolaşımdaki leptin ve PTH'yi birlikte etkilediğini belirtmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda her iki grupta da buna benzer anlamlı bir ilişki görülmedi. Aypak ve ark.'nın (28) erişkin obez hastalarda, vitamin D'nin VKİ ile ilişkisini inceledikleri çalışmada, 25(OH)D düzeylerinin, VKİ ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır. Maetani ve ark. (27) Leptin ile VKİ/vitamin D oranı arasında güçlü bir korelasyon göstermişler; artmış adipoz dokunun yüksek VKİ ile ilişkili olduğunu, böylelikle plazma leptin seviyesini artırdığını savunmuşlardır. Ayrıca Matsunuma ve Horiuchi (29) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada leptinin, vitamin D'yi biyoaktif formlarına çeviren hidroksilaz enzimlerinin genlerini inhibe ederek, vitamin D yetersizliği oluşturduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte Menendez ve ark.'nın (21) çalışmasında, insan yağ dokusunda leptin salınımının, negatif ve güçlü olarak vitamin D tarafından kontrol edildiğini belirtmişlerdir. Yüksek 25(OH)D'nin düzenlediği leptin seviyesindeki değişimler, azalmış PTH ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da; ortalama leptin seviyeleri, vitamin D seviyelerinin düşük olduğu grup 1'de, vitamin D seviyelerinin yüksek olduğu grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca çalışmamızın her iki grubunda da leptin ile VKİ arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç

D vitamininin kemik metabolizması ve homeostazisi üzerine olan ilişkisi net olarak bilinmektedir. Ancak leptinin osteoblast farklılaşması, büyüme ve kemik mineralizasyonu

üzerindeki etkilerini ve D vitamini ile olan ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bütün bu çalışmalara rağmen halen leptinin, kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi net olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda osteoporozu ve obezitesi olmayan kadınlarda, leptin ile vitamin D ve PTH düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlandı. Leptin ile PTH ve VKİ düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilirken; vitamin D düzeyleri düşük olan grupta leptin seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar; leptinin osteoporozdan korumada vitamin D düzeyleri düşüklüğüne rağmen obeziteden bağımsız olarak da kemik mineralizasyonu üzerinde koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak leptin ile vitamin D, PTH, VKİ düzeyleri ve kemik homeostazisi üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için moleküler mekanizmaları açıklamaya yönelik daha büyük hasta grupları ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Z.T. Konsept: F.D., A.D., D.S.E. Dizayn: İ.M.B., A.D., D.S.E. Veri Toplama veya İşleme: H.Y., A.Z.T., İ.M.B. Analiz veya Yorumlama: H.Y., A.Z.T., A.D. Literatür Arama: H.Y., A.Z.T., F.D. Yazan: H.Y., A.Z.T., F.D., A.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
2. Gualillo O, Lago F, García M, et al. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1999;140:5149-53.
3. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996;42:942-6.
4. Scriba D, Aprath-Husmann I, Blum WF, Hauner H. Catecholamines suppress leptin release from in vitro differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via beta1- and beta2-adrenergic receptors. *Eur J Endocrinol* 2000;143:439-45.
5. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 2004;35:842-9.
6. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002;85:825-36.

7. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endoc Metab* 1998;83:3469-75.
8. Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001;29:114-20.
9. Roux C, Arabi A, Porcher R, Garnero P. Serum leptin as a determinant of bone resorption in healthy postmenopausal women. *Bone* 2003;33:837-52.
10. Brabant G, Horn R, von zur Mühlen A, et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000;43:438-42.
11. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909-13.
12. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl 6):1678-88.
13. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009;22:698-706.
14. Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009;80:841-6.
15. Hollick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.
16. Hollick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
17. Glauber HS, Vollmer WM, Nevitt MC, Ensrud KE, Orwoll ES. Body weight versus body fat distribution, adiposity, and frame size as predictors of bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1118-23.
18. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197-207.
19. Pogoda P, Egermann M, Schnell JC, et al. Leptin inhibits bone formation not only in rodents, but also in sheep. *J Bone Miner Res* 2006;21:1591-9.
20. Matsunuma A, Kawane T, Maeda T, Hamada S, Horiuchi N. Leptin corrects increased gene expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and -24-hydroxylase in leptin-deficient, ob/ob mice. *Endocrinology* 2004;145:1367-75.
21. Menendez C, Lage M, Peino R, et al. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. *J Endocrinol* 2001;170:425-31.
22. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
23. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317-22.
24. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
25. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:513-20.
26. Donahue SW, Galley SA, Vaughan MR, et al. Parathyroid hormone may maintain bone formation in hibernating black bears (*Ursus americanus*) to prevent disuse osteoporosis. *J Exp Biol* 2006;209:1630-8.
27. Maetani M, Maskarinec G, Franke AA, Cooney RV. Association of leptin, 25-hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in women. *Nutr Cancer* 2009;61:225-31.
28. Aypak C, Yıkılkan H, Dicle M, Önder Ö, Görpelioğlu S. Erişkin Obez Hastalarda D vitamini Düzeyinin Vücut Kitle İndeksi ile ilişkisi. *Haseki Tıp Bülteni* 2013;51:95-8.
29. Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor. *Arch Biochem Biophys* 2007;463:118-27.



Hirschsprung Hastalığında Laparoskopik Seviyelendirmenin Tedavi ve Yönetime Katkısı

Contribution of Laparoscopic Level Determination on Hirschsprung Disease Diagnosis and Management

Ufuk Ateş, Kutay Bahadır, Gülnur Göllü, Nil Yaşam Taştekin, Ergun Ergün, Meltem Bingöl-Koloğlu, Murat Çakmak, Tanju Aktuğ, Hüseyin Dindar, Aydın Yağmurlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Laparoskopik seviyelendirme ile yapılan transanal pull-through (TPT), Hirschsprung hastalığının tedavisinde popülerliği artan cerrahi bir yaklaşımdır. Bu çalışmada amaç laparoskopik seviyelendirme ile yapılan pull-through (LSPT) sonuçlarının TPT ile karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmada 2006 ile 2017 yılları arasında Hirschsprung hastalığı nedeniyle ameliyat edilen 45 çocuğun dosyası geriye dönük olarak tarandı.

Bulgular: Çocuklardan 16'sına LSPT uygulandı ve 13'ü erkek (%81), üçü kızdı (%19), ortalama yaş dört ay olarak saptandı (7 gün-84 ay). TPT uygulananların 21'i erkek (%72,4), sekizi kızdı (%27,6) ve bu hastaların ortalama yaşı 11 aydı (10 gün-90 ay). LSPT yapılan hastalarda ortalama ameliyat süresi 2,6 saattir (iki-dört saat). TPT yapılan hastalarda ortalama ameliyat süresi 2,7 saattir (p=0,971). LSPT yapılan hastalarda ortalama beslenmeye başlama zamanı iki gün (bir-üç gün) iken TPT yapılan hastalarda ortalama beslenmeye başlama zamanı 2,6 gündü (bir-beş gün) (p=0,074). LSPT yapılan hastaların ortalama hastanede yatış süresi 4,8 gün (iki-dokuz gün), TPT yapılan hastaların ise ortalama hastanede yatış süresi altı gün (3-14 gün) olarak saptandı (p=0,305).

Sonuç: Laparoskopik seviyelendirme ile yapılan TPT ameliyatında aynı anda kolonun birçok segmentinden örnek alınabildiğinden frozen bekleme süresinin diğer yöntemlere göre daha kısa sürmesi ve karın içi diseksiyon sayesinde transanal ameliyat kısmının daha hızlı ve etkili olması TPT yaklaşımına göre avantaj olarak görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hirschsprung hastalığı, laparoskopi, transanal pull-through, aganglionozis

Abstract

Aim: Laparoscopic-assisted transanal pull-through (LATP) is a procedure that has gained increasing popularity in the management of Hirschsprung's disease. The purpose of this study was to compare outcomes of patients treated with LATP and transanal pull-through (TPT).

Methods: Records of 45 patients with Hirschsprung's disease who underwent surgery between 2006 and 2017 were retrospectively evaluated.

Results: LATP was performed in 16 patients [13 male (81%), three female (19%)]. The median age of the patients was four months (7 days-84 months). Twenty nine patients [21 male (72.4%), eight female (27.6%)] underwent TPT. The median age of the patients was 11 months (10 days-90 months). The mean time to start feeding in LATP and TPT groups was two days (one-three days) and 2.6 days, respectively (p=0.074). The mean operative time was 2.6 hours in the LATP group (two-four hours) and 2.7 hours in the TPT group (p=0.971). The mean length of hospital stay in for LATP and TPT groups was 4.8 days (two-nine days) and six days (3-14 days), respectively (p=0.305).

Conclusion: The advantages of LATP include multiple sample collection from several segments of the colon at the same time as well as shorter time to frozen section diagnosis. In addition, the possibility of intraabdominal dissection allows transanal surgery to be faster and more effective.

Keywords: Hirschsprung's disease, laparoscopy, transanal pull-through, aganglionosis

Giriş

Hirschsprung hastalığı, 5000 canlı doğumda bir görülen barsak tıkanıklığı ile seyreden bir hastalıktır

(1-4). Bu hastaların tedavisinde ana amaç distaldeki aganglionik segmentin çıkarılarak, ganglionik barsağın aşağı çekilmesidir (1,5,6). Swenson, Soave, Duhamel

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ufuk Ateş
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: drufukates@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6591-7168

Geliş Tarihi/Received: 01 Aralık 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01 Şubat 2018

35. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi 2017'de sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

prosedürleri, aganglionik segmentin çıkarılması amacıyla sıklıkla kullanılan cerrahi tekniklerden bazılarıdır (1,2,7). Fakat Torre-Mondragon ve Ortega tarafından tanımlanan, minimal invaziv bir yaklaşım olan transanal pull-through (TPT) yöntemi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (1,5,8). Bu yöntem hastaların büyük çoğunluğunda tek seansta, kolostomi açılmaksızın ve laparotomi yapılmaksızın tedaviyi mümkün kılmıştır. TPT yöntemi, Hirschsprung hastalığı'nda kullanılan standart cerrahi bir yöntem olmasına rağmen laparoskopik seviyelendirme ile yapılan TPT prosedürü, bu hastalık için popülerliği artan cerrahi bir yaklaşımdır (1,4,8-10). Bu çalışmada amaç laparoskopik seviyelendirme ile yapılan pull-through (LSPT) sonuçlarını TPT ile karşılaştırmaktır.

Yöntemler

Araştırma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (karar numarası: 12-174-17) onay alındı. Hasta yakınlarından verilerin bilimsel araştırmada kullanılabileceğine dair onam alındı. 2006 ile 2017 yılları arasında Hirschsprung hastalığı nedeniyle ameliyat edilen 45 çocuğun dosyası geriye dönük olarak tarandı. Çocukların ameliyat olma yaşı, ameliyat süresi, çıkarılan aganglionik segment uzunluğu, oral başlama zamanı, ameliyat sonrası komplikasyon ve hastanede yatış süresi ile karşılaştırıldı.

Cerrahi Prosedür

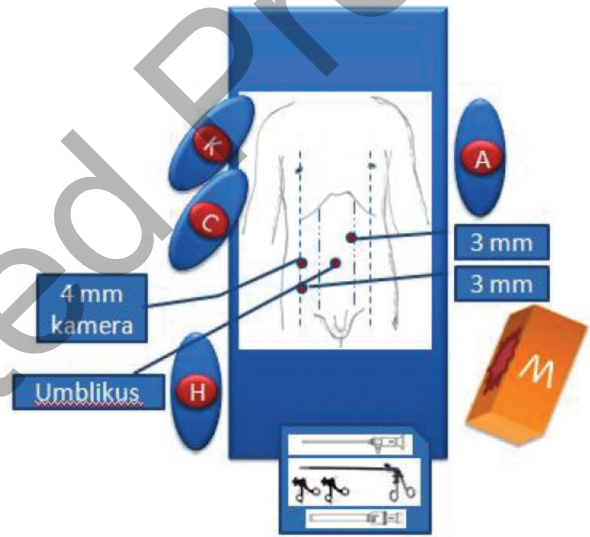
Transanal pull-through: Hastaya litotomi pozisyonunda uygun nazogastrik ve idrar sondası takılmasını takiben transanal ekartörler yerleştirildi. Dentat çizginin 0,5 cm üzerinden 5/0 ipek askı sütürleri konularak mukoza koter yardımı ile çepeçevre kesildi. Mukoza ile kas tabakası arasındaki planda künt ve keskin diseksiyon ile peritoneal refleksiyona kadar mukoza sıyrıldı. Bu kısımda rektal kılıf kesilerek proksimaldeki kolon anısı anüsden çekildi ve koter yardımı ile kolonun mezosu ayrıldı. Transizyonel zon olduğu düşünülen bölgenin üzerinden frozen'a örnek gönderildi ve ganglion pozitif olan olduğu bölgeden kolon rezeke edildi. Musküler kılıf posterior kısımdan kesildi. Kolon önce musküler kılıfa dört kadrandan 4/0 vikril dikiş ile tespit edildi, anokutanöz hattı 4/0 vikril dikiş ile tek tek anastomoz edildi.

Laparoskopik seviyelendirme ile yapılan transanal pull-through: Hastaya genel anestezi altında uygun pozisyon verildikten sonra yenidoğan bebeklerde sağ umblikus hizasında rektus lateraline 4 mm'lik kamera trokarı girildi. Sonrasında umblikus üzerinde sol rektus laterali ve umblikus altı sağ rektus lateralinden iki adet çalışma trokarı girildi (Resim 1). Yenidoğan dönemi dışındaki çocuklarda ise umblikustan 5 mm'lik kamera trokarı girildi. Umblikus üzeri sol tarafından rektus lateralinden ve umblikus altı sağ rektus lateralinden 5 mm'lik üç adet çalışma trokarı girildi

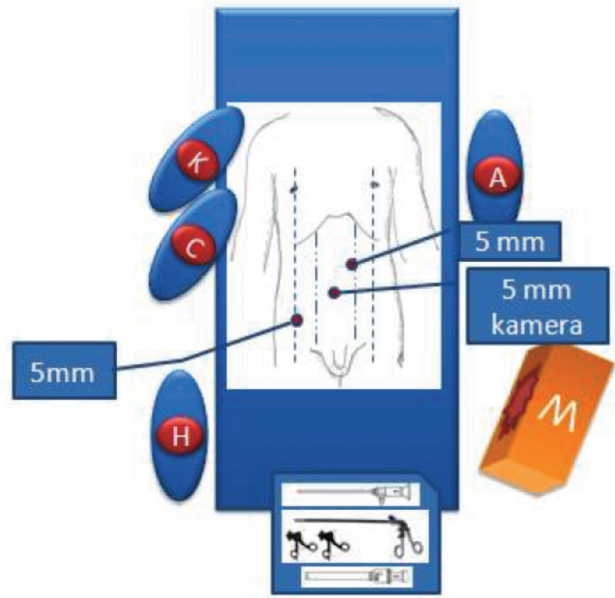
(Resim 2). Karın içine girilerek kolon rektumdan itibaren uygun bölgelerden biyopsi alınarak frozen'e gönderildi. Frozen sonucu ganglion pozitif segment belli olduktan sonra kolonun mezosu hook koter yardımı ile yakılarak mobilize edildi. Ameliyatın bundan sonraki aşamaları TPT ile aynı şekilde uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS version 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi. Hastaların yaşları, vücut ağırlığı, ameliyat süresi, çıkarılan aganglionik barsak segment uzunluğu, ameliyat sonrası oral başlama zamanı ve ameliyat



Resim 1. Yenidoğan trokar giriş yerleri



Resim 2. Yenidoğan dönemi dışındaki çocuklarda trokar giriş yerleri

sonrası taburculuk süresi verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ile kullanıldı. Hastaların cinsiyetleri arasındaki verilerin karşılaştırılması için Pearson chi-square testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çocuklardan 16'sına LSPT uygulandı ve 13'ü erkek (%81), üçü kızdı (%19), ortalanca yaş dört ay olarak saptandı (7 gün-84 ay). Tüm hastalara ameliyat öncesinde opaklı kolon grafisi çekilerek hastalığın tanısı desteklendi. TPT uygulananların 21'i erkek (%72,4), sekizi kızdı (%27,6) ve bu hastaların ortalanca yaşı 11 aydı (10 gün-90 ay). LSPT yapılan hastalarda ortalama ameliyat süresi $2,6 \pm 0,59$ saatti (iki-dört saat). TPT yapılan hastalarda ortalama ameliyat süresi $2,7 \pm 0,78$ saatti ($p=0,971$). LSPT yapılan hastalarda ortalama oral beslenmeye başlama zamanı $2 \pm 0,63$ gün (bir-üç gün) iken TPT yapılan hastalarda ortalama oral beslenmeye başlama zamanı $2,6 \pm 1,22$ gündü (bir-beş gün) ($p=0,074$). LSPT yapılan hastaların ortalama hastanede yatış süresi $4,8 \pm 1,78$ gün (iki-dokuz gün), TPT yapılan hastaların ise ortalama hastanede yatış süresi $6 \pm 3,07$ gün (3-14 gün) olarak saptandı ($p=0,305$). TPT'de ortalama çıkarılan aganglionik segment uzunluğu $33,6 \pm 15,94$ cm iken LSPT'de ortalama çıkarılan aganglionik segment uzunluğu $21 \pm 8,52$ cm idi. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p>0,001$) (Tablo). LSPT ile ameliyat edilen çocukların takiplerinde anal darlık gözlenmezken TPT yapılan üç hastada anal darlık izlendi ve ikisinde basit dilatasyon ile düzelme görüldü. Bir çocukta ise önce kolostomi açıldı sonrasında pull-through işlemi tekrarlandı.

Tartışma

Hirschsprung hastalığı tedavisinde LSPT, son zamanlarda popülerite kazanan cerrahi prosedürdür.

LSPT; ganglion hücrelerinin olduğu düşünülen proksimal barsağın seromusküler tabakasından biyopsi alınması ve kolon mobilizasyonun kolay olmasını sağlamasından dolayı Hirschsprung hastalığında son zamanlarda popüleritesi artan cerrahi prosedür olarak gösterilmektedir (1). Yapılan bazı çalışmalarda yaş, kilo, ameliyat süresi, oral başlama süresi, taburculuk süresi, ameliyat sonrası komplikasyonlar iki grup için karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (4,7). LSPT cerrahi prosedüründe kolondaki transizyonel zonun yerinin görünürlüğü sayesinde ganglion pozitif olduğu noktanın hemen 1-2 cm proksimalinden barsak segmentinin çıkarıldığı ve bu nedenle daha kısa barsak segmentinin rezeke edildiği fakat TPT prosedüründe cerrahların güvenli aralık nedeniyle genellikle ganglion pozitif olduğu noktanın yaklaşık 10 cm proksimalinden kadar barsak segmentini rezeke ettikleri ve bu nedenle LSPT prosedüründe çıkarılan barsak segmentin TPT prosedürüne göre çıkarılan barsak segmentinden daha kısa olduğu bildirilmiştir (4,7).

TPT cerrahi prosedüründe kolon torsiyonu olma insidansı daha yüksektir. van de Ven ve ark.'nın (7) yaptıkları çalışmada 43 TPT prosedüründe üç kolon torsiyonu görülmüştür (7). Obermayr ve ark.'nın (11) yaptıkları çalışmada 25 TPT prosedüründe bir kolon torsiyonu görülmüştür. LSPT cerrahi prosedüründe karın içinin değerlendirilmesi ve kolonun mezo tabakasının görülmesi bu işlemi daha güvenli olmasını sağlamaktadır. Yapılan bu çalışmada her iki grupta da kolon torsiyonu izlenmedi.

Hirschsprung hastalığı tedavisi için kullanılan LSPT ve TPT cerrahi prosedürlerinin klinik ve postoperatif sonuçları birbiri ile benzer olduğu gösterilmiştir (7).

van de Ven ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmaya göre LSPT ameliyatı TPT ameliyatına göre daha uzun sürdüğünü savunmaktadır. Bunu da LSPT sırasında tek tek biyopsi alındığını ve sonuç çıkmadan ameliyat prosedürüne devam etmediğini söylemiştir. TPT prosedüründe ise birçok biyopsi alındığı ve sonuçlar beklenirken cerrah TPT prosedürüne devam ettiği için daha kısa sürdüğünü savunmuştur. Fakat sunulan bu çalışmada LSPT cerrahi prosedüründe kolondaki transizyonel zonun yerinin görünürlüğü sayesinde aynı anda kolonun birçok segmentinden örnek alıp frozena gönderiliyor bu nedenle ganglionik barsak segmentinin belirlenmesinin TPT prosedürüne göre daha kısa süre aldığını düşünmekteyiz. Ayrıca karın içi kolon mezo diseksiyonunun yapılması sayesinde transanal ameliyat kısmının daha hızlı ve efektif olması TPT yaklaşıma göre avantaj olarak görülmektedir. Çalışmamızda iki cerrahi prosedür arasında ameliyat süreleri arasında anlamlı fark olmamakla birlikte bunun olgu sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Tablo. Hastalara ait veriler			
	Transanal pull-through	Laparoskopik seviyelendirme pull-through	p
Erkek/kadın	2,6	4,3	0,720
Ortalama yaş (ay)	19,6	13,9	0,044
Ortalama kilo (kg)	9,1	7	0,111
Ortalama ameliyat süresi (saat)	2,7	2,6	0,971
Ortalama rezeke edilen aganglionik segment uzunluğu (cm)	33,6	21	0,001
Ortalama beslenmeye başlama zamanı (gün)	2,6	2	0,074
Ortalama hastanede yatış süresi (gün)	6	4,8	0,305

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda LSPT prosedüründe kolon mezosunun diseksiyonun daha kolay olması, aynı anda birden fazla yerden biyopsi alınabilmesi ve kolonun torsiyone olma ihtimalinin minime indirilmesi TPT'ye göre üstünlüğü olarak görülmektedir. Bu nedenle LSPT Hirschsprung hastalığında ilk cerrahi tercih olabilir. Fakat her iki prosedürün daha iyi değerlendirilebilmesi için prospektif geniş seri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: U.A., G.G., M.B.K., M.Ç., T.A., H.D., A.Y. Konsept: A.Y. Dizayn: U.A., M.Ç., A.Y. Veri Toplama veya İşleme: K.B., N.Y.T. Analiz veya Yorumlama: M.B.K., M.Ç., T.A., H.D., A.Y. Literatür Arama: K.B., G.G. Yazan: U.A., K.B., G.G., E.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tomuschat C, Zimmer J, Puri P. Laparoscopic-assisted pull-through operation for Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2016;32:751-7.
2. Langer JC. Laparoscopic and transanal pull-through for Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg* 2012;21:283-90.
3. Dasgupta R, Langer JC. Transanal pull-through for Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:64-71.
4. Guerra J, Wayne C, Musambe T, Nasr A. Laparoscopic-assisted transanal pull-through (LATP) versus complete transanal pull-through (CTP) in the surgical management of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2016;51:770-4.
5. Dahal GR, Wang JX, Guo LH. Long-term outcome of children after single-stage transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *World J Pediatr* 2011;7:65-9.
6. Georgeson KE, Robertson DJ. Laparoscopic-assisted approaches for the definitive surgery for Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg* 2004;13:256-62.
7. van de Ven TJ, Sloots CE, Wijnen MH, et al. Transanal endorectal pull-through for classic segment Hirschsprung's disease: with or without laparoscopic mobilization of the rectosigmoid? *J Pediatr Surg* 2013;48:1914-8.
8. Gosemann JH, Friedmacher F, Ure B, Lacher M. Open versus transanal pull-through for Hirschsprung disease: a systematic review of long-term outcome. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23:94-102.
9. De la Torre-Mondragón L, Ortega-Salgado JA. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1998;33:1283-6.
10. Keckler SJ, Yang JC, Fraser JD, et al. Contemporary practice patterns in the surgical management of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2009;44:1257-60.
11. Obermayr F, Szavay P, Beschoner R, Fuchs J. Outcome of transanal endorectal pull-through in patients with Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:220-3.



İnfertil Kadınlarda Miyomektomi Sonrası Klinik Gebelik Oranlarını Etkileyen Faktörler: Tek Merkezli Retrospektif Bir Çalışma

Factors Influencing Clinical Pregnancy Rates After Myomectomy Among Infertile Women: A Single Center Retrospective Study

✉ Meryem Kuru Pekcan, ✉ Esra İşçi Bostancı, ✉ Aytekin Tokmak, ✉ Dilek Şahin Uygur, ✉ Yasemin Taşçı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Miyoma uteri nedeniyle opere edilen infertil kadınların miyomektomi sonrası klinik gebelik oranlarını belirlemek ve buna etki eden klinik faktörleri araştırmaktır.

Yöntemler: Retrospektif tek merkezli olarak tasarlanan bu çalışmaya Şubat 2012-Ekim 2014 tarihleri arasında hastanemizin infertilite kliniğinde intramural ve/veya subseröz yerleşimli uterin miyom nedeniyle miyomektomi operasyonu yapılan infertil hastalar dahil edildi. Hastalarla ilgili veriler hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edildi. Yaş, vücut kitle indeksi, miyom çapı, sayısı, yapısı, yerleşim yeri, uygulanan cerrahi tedavi yöntemi ve operasyon sonrası gebelik durumu her bir hasta için ayrı olmak üzere kaydedildi.

Bulgular: Bu çalışmaya belirlenen kriterleri sağlayan ve miyoma uteri nedeniyle miyomektomiye giden toplam 211 infertil kadın dahil edilmiştir. Ortalama miyom çapı 7,3±4,4 cm iken en sık intramural yerleşimli (%49,8) miyomlar izlenmiştir. Hastaların 186'sında (%88,1) miyomektomi laparotomik yöntemle, 25'inde (%11,9) laparoskopik olarak gerçekleştirilmiştir. Klinik gebelik oranı %19,9 (42/211) olarak hesaplanırken, gebeliklerin %28,6'sı (12/42) canlı doğum ile %71,4'ü (30/42) spontan düşük ile sonuçlanmıştır. Gebe kalan ve kalamayan hastaların ortalama yaşı sırasıyla 33,2±5,6 ve 36,8±5,8 yıl ($p<0,001$), ortalama vücut kitle indeksi 25,9±3,5 ve 28,8±4,8 kg/m² ($p<0,001$) olarak hesaplanmıştır. Miyom çapı, sayısı, miyometrial yerleşim, uterin lokalizasyon ve ameliyat yöntemi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Miyom ve infertilite nedeniyle cerrahiye giden hastalarda gebeliği predikte eden en önemli faktör kadının yaşı ve kilosudur. Miyom çapı, sayısı, miyometrial yerleşim, uterin lokalizasyon ve ameliyat tipinin önemli olmadığı görülmektedir.

Abstract

Aim: To determine the clinical pregnancy rates after myomectomy in infertile women who underwent surgery due to myoma uteri and to investigate the clinical factors affecting outcomes.

Methods: This retrospective single-centered study included infertile patients who underwent intramural and/or subserous uterine myomectomy in the infertility clinic at our hospital between February 2012 and October 2014. Data were obtained from the hospital records and patients' files. Age, body mass index, physical features of myomas (diameter, number, structure, and location), surgical treatment methods used and postoperative pregnancy status were recorded for each patient separately.

Results: A total of 211 infertile women who met the inclusion criteria for this study and who underwent myomectomy due to myoma uteri were included. The mean myoma diameter was 7.3±4.4 cm and intramural tumors (49.8%) were the most commonly observed type. Laparoscopic myomectomy was performed in 186 patients (88.1%) and laparoscopic in 25 patients (11.9%). The clinical pregnancy rate was calculated as 19.9% (42/211), while 28.6% (12/42) of pregnancies resulted in live birth and 71.4% (30/42) in spontaneous abortion. The mean age of the pregnant and non-pregnant patients was 33.2±5.6 and 36.8±5.8 years, respectively. The mean body mass index was 25.9±3.5 and 28.8±4.8 kg/m², respectively ($p<0.001$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of myoma diameter, number, myometrial location, uterine location, and operation method ($p>0.05$).

Conclusion: The most important factors for predicting pregnancy in patients who undergo surgery due to myoma and infertility are female age and body mass index. It seems that myoma diameter, number, myometrial location, uterine location and method of surgery are not significant factors in predicting pregnancy.

Anahtar Sözcükler: Miyoma uteri, infertilite, klinik gebelik, miyomektomi, maternal yaş

Keywords: Myoma uteri, infertility, clinical pregnancy, myomectomy, maternal age

Giriş

Uterin miyomlar uterusun en sık görülen benign düz kas tümörü olup genel toplumda görülme sıklığı %20-25 iken; histolojik ya da ultrasonografik görüntüleme ile yapılan çalışmalarda bu oran %70-80'lere kadar yükselmektedir (1,2). Tedavi yönetiminde yaş, infertilite öyküsü, hastanın semptomları, obstetrik öyküsü, gebelik istemi, miyomun boyutu ve yerleşim yeri gibi ek çok faktör rol oynamaktadır (3). İnfertil hastaların ise %5-10'unda miyom görülmekte olup, infertilitenin tek nedeni olarak miyomun görüldüğü olgu sıklığı %1-3 arasında değişmektedir. Submukozal (SM) yerleşimli miyom varlığında yardımcı üreme sikluslarıyla gebelik tedavisinde başarı şansını azalttığı, histeroskopik miyom rezeksiyonu ile gebelik oranlarının arttığı rapor edilmiştir. İntramural (İM) miyomların ise fertilitateyi azalttığı, ancak yardımcı üreme sikluslarında miyomektominin gebelik başarı şansını artırmadığı görülmüştür. Subseröz (SS) miyomların ise fertilitate oranını etkilemediği miyomektominin ek faydası olmadığı görülmüştür (4).

Özellikle fertilitatesini korumak isteyen bayanlarda laparotomi (LT) ile miyomektomi en sık tercih edilen tedavi modalitesidir. Semptomatik uterin miyomlarda da ilk tedavi seçeneği LT ile miyomektomi olmakla birlikte laparoskopik (LS) miyomektomi de daha az invaziv olması, postoperatif daha az ağrı olması, iyileşme süresinin LT'ye göre daha kısa olması nedeniyle tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir (5,6). Ancak özellikle büyük boyutlu ve çok sayıda miyomun tedavisinde LS yapıldığında teknik prosedür zorluğu nedeniyle operasyon süresi daha uzun olmaktadır. Abdominal miyomektomi sonrası gebelik oranları hastanın yaşı ve infertilite öyküsüne göre değişmekle birlikte %42-87 arasında seyretmektedir (7-9).

Biz de bu çalışmada gebelik arzusu olan infertil hastalarda miyomektomi operasyonu sonrası gebelik oranları ve buna etki eden faktörleri (miyomun boyutu, yerleşim yeri, tipi vs.) araştırmayı hedefledik.

Yöntemler

Retrospektif olarak tasarladığımız bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Kliniği'nde Şubat 2012- Ekim 2014 tarihleri arasında miyoma uteri nedeniyle miyomektomi operasyonu yapılan 211 infertil hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar hastanemize yatış sırasında bilgilendirilmekte olup verilerinin bilimsel amaçlı kullanılabilmesine dair aydınlatılmış onamları alınmaktadır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak dizayn edilmiş olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr.

Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Eğitim Planlama Kurulu'ndan gerekli onay alınmıştır (tarih: 30.03.2015/karar no: 22).

Çalışmaya 21-45 yaş arası reproduktif çağda olup çocuk isteği olan primer infertil ve miyomektomi sonrası tedavisiz izlenen veya ovülasyon indüksiyonu ve artifisiyel inseminasyon yapılan kadınlar dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri hastane veri tabanından ve hasta notlarından elde edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda evrensel olarak kabul edilen, kaviteyi distorsiyone eden İM miyom varlığı, 3 cm'den büyük veya multiple miyomlar, tedaviye dirençli anormal uterin kanama, pelvik ağrı ve bası semptomlarının olması miyomektomi endikasyonları olarak tespit edildi (10).

Operasyon öncesi veya sonrası tüm hastaların bazal hormon, tubal açıklık ve semen analizi gibi temel infertilite değerlendirmelerinin yapıldığı ve normal olduğu gözlenmiştir. Dosyasında eksiklikler olanlar, operasyon sonrası in-vitro fertilizasyon (İVF) yapılanlar ve biyokimyasal gebeliği olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Ayrıca vajinal yoldan miyom çıkarılanlar, histeroskopik miyomektomiler (izole submüköz miyomlar), müllerian anomaliler, benign ovarian-paovarian kist dışında ek jinekolojik patolojisi olanlar (endometrioma dahil), azalmış over rezervi ve şiddetli erkek faktör infertilitesi olanlar çalışma dışında tutulmuştur.

Hastaların yaş ve vücut kitle indeksi [VKİ kilo, kg/ (boy, m²)] gibi demografik özellikleri ve ameliyat tipi, ultrasonografik olarak ölçülen en büyük miyom çapı, miyometrial yerleşim yeri, uterin lokalizasyonu, ek operasyon varlığı ve kaviteye girilip girilmediği gibi operatif özellikleri hasta dosyalarından kaydedilmiştir.

Cerrahi teknik şu şekilde olmuştur: Abdominal miyomektomi pfannenstiel insizyonu ya da mini laparotomi ile yapılırken, LS miyomektomi umblikustan veres iğnesi ile girilerek pnömoperitoneum oluşturulmasıyla başladı. Peritoneal kaviteye girildikten sonra pelvik organlar ve üst batin incelendi ve bir koagülasyon veya kesme elektrodu kullanılarak miyomların üzerindeki uterus duvarından dikey bir kesi yapıldı. Abdominal operasyonda miyom bir çamaşır klemp ile sabitlendikten sonra normal miyometriyumla arasındaki düzlemi bir parmak veya bir mosquito klemp kullanılarak diseke edilirken, LS miyomektomide miyom kitlesi dişli grasper ile tutulup çekilerek enükle edilmiştir. Kalan boşluklar 1 no'lu Vicryl ile çift kat kontinu suture edilmiştir (11,12). LS operasyonlarda kullanılan trokarlar 5 mm boyutunda olup, hastanemizde morselator bulunmadığından çıkarılan miyom nodülleri yardımcı

trokar deliği genişletilerek birkaç parça halinde çıkarılmıştır. Hiçbir hastada kanama kontrolü için dilüe vazopressin kullanılmazken, tüm operasyonlar aynı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirilmiştir.

Bir yıl korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan hastalar infertil kabul edilirken daha önce canlı doğumu olmayan hastalar primer infertil olarak kabul edilmiştir. İki ve üzeri klinik gebelik kaybı olanlarda diğer düşük nedenleri araştırılmış ve bir sebep bulunamayan hastalarda açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olarak değerlendirilmiştir. Operasyon sonrası hastalar en az 24 ay süreyle takip edilirken, gebelik sonuçları hastane veri tabanından ve/veya hastalar telefonla aranarak sorgulandıktan sonra kaydedilmiştir. Son adet tarihine göre 6. haftada yapılan ultrasonografide gebelik kesesi ve embriyonun görüldüğü olgular klinik gebelik pozitif olarak kabul edildi. Miyoma bağlı infertilite görülme sıklığı %1-2'dir. Miyoma uterusun infertiliteye sebep olup olmadığı ile ilgili net veriler yoktur (10). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda miyom ve infertilite varlığı dahil edilme kriteriyken, infertilitenin kesin nedeninin miyom olup olmadığı bilinmemektedir.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizi için Statistical Package for the Social Sciences version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılmıştır. Tanımlayıcı veriler ve sıklıklar bilgisayar yardımı ile hesaplanırken verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile sınılandı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile nominal değişkenler sayı (yüzde) ile gösterildi. Normal dağılıma uyan veriler iki grup arasında Student's t-test kullanılarak karşılaştırılırken normal dağılıma uymayanlar Mann-Whitney U testi ile test edildi. Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare veya Fisher's exact test duruma göre uygun şekilde kullanıldı. P değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza toplam 211 hasta dahil edilmiştir. Miyomektomi sonrası takip süresi 24 ila 56 ay arasında değişmiştir. Gebelik olan grupta, gebelik olmayan grubun yaş ortalaması sırasıyla, $33,2 \pm 5,6$ ve $36,8 \pm 5,8$ yıl idi. Gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı olup ($p < 0,001$), 37 yaşından sonra klinik gebelik oranlarının belirgin olarak düştüğü görüldü. İnfertilite süresi gebelik olan grupta $3,1 \pm 2,2$ yıldır. Gebelik olmayan grupta ise $5,3 \pm 2,8$ yıldır ($p < 0,01$).

Ortalama en büyük miyom çapı her iki grupta benzerdi ($7,0 \pm 4,5$ ve $7,4 \pm 4,5$ cm; $p = 0,353$). İki grubu en iyi ayırt eden en büyük miyom çapı 6 cm olarak hesaplanmasına rağmen, 6 cm ve üzerindeki miyomu olan hasta sayısı her iki grupta da benzerdi (0,599). Miyom sayısı gebelik olan grupta $2,8 \pm 2,5$; gebelik olmayan grupta $3,3 \pm 5,9$ idi

(0,393). Aynı şekilde soliter ve multiple miyom oranları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (0,317).

Miyom yerleşim yerine göre bakıldığında gebelik olan grupta en sık SS (%21,4) ve İM (%21) miyomun olduğu görüldü. Miyom lokalizasyonuna bakıldığında ise gebelik olan grupta en sık %27,3 fundal yerleşim olduğu, ikinci sıklıkta ise lateral yerleşim olduğu (%25) görüldü. Ancak miyometrial yerleşim ve miyom lokalizasyonu açısından her iki grupta istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p = 0,834$, $p = 0,348$).

Ameliyat notlarından elde edilen verilere göre kaviteye girilen hasta sayısı sekiz olarak bulundu. Miyomektomi sırasında yapılan ek operasyonlar sırasıyla, paratubal/paraovaryan kist, seröz over kisti, fibrom, dermoid kist, hidrosalpenx ve endometrial polip olmuştur. Gebelik olan grupta hiçbir hastada miyomektomi sırasında kaviteye girilmemesine ve ek jinekolojik patoloji olmamasına rağmen, muhtemelen bu gruplardaki hasta sayısının az olmasına bağlı, iki grup arasında bu parametreler bakımından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo. Miyomektomi sonrası gebe kalan ve kalmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Gebelik var (n=42)	Gebelik yok (n=169)	p
Yaş (yıl)	$33,2 \pm 5,6$	$36,8 \pm 5,8$	$<0,001$
>35 yaş	18/128 (%14,1)	110/128 (%85,9)	0,008
≤35 yaş	24/83 (%28,9)	59/83 (%71,1)	
Miyom çapı (cm)	$7,0 \pm 4,5$	$7,4 \pm 4,5$	0,353
≥6 cm	25/133 (%18,8)	108/133 (%81,2)	0,599
<6 cm	17/78 (%21,8)	61/78 (%78,2)	
Miyom sayısı	$2,8 \pm 2,5$	$3,3 \pm 5,9$	0,393
Soliter (tek)	20/115 (%17,4)	95/115 (%82,6)	0,317
Multipl (çok)	22/96 (%22,9)	74/96 (%77,1)	
Miyometrial yerleşim			0,834
Intramural	22/105 (%21)	83/105 (%79)	
Subseröz	3/14 (%21,4)	11/14 (%78,6)	
Submüköz	4/21 (%19)	17/21 (%81)	
Intraligamenter	0	3/3 (%100)	
Kombine	13/68 (%19,1)	55/68 (%80,9)	
Miyom lokalizasyonu			0,348
Ön	11/51 (%21,6)	40/51 (%78,4)	
Arka	4/47 (%8,5)	43/47 (%91,5)	
Fundal	6/22 (%27,3)	16/22 (%72,7)	
Kornual	0	1/1 (%100)	
Lateral	2/8 (%25)	6/8 (%75)	
Kombine	19/82 (%23,2)	63/82 (%76,8)	
Kaviteye giriş			0,361
Var	0	8/8 (%100)	
Yok	42/203 (%20,7)	161/203 (%79,3)	0,280
Ameliyat tipi			
Laparotomi	35/186 (%18,8)	151/186 (%81,2)	0,349
Laparoskopi	7/25 (%28)	18/25 (%72)	
Ek operasyon			0,349
Var	0	7/7 (%100)	
Yok	42/204 (%20,7)	162/204 (%79,3)	

Hastaların 186'sına (%88,1) LT; 25'ine (%11,9) LS yapılmış olup Tablo'da hastaların operasyon sonrası klinik gebelik oranları ve bu gebeliklerin sonuçları görülmektedir. Klinik gebelik oranı %19,9 olarak hesaplanırken, gebeliklerin %28,6'sı (12/42) canlı doğum ile %71,4'ü (30/42) spontan düşük ile sonuçlanmıştır. Spontan düşüklerin 2'si 2. trimester, 28'i 1. trimester idi.

Tartışma

Bu çalışmaya miyoma uteri nedeniyle miyomektomi operasyonu geçiren 211 infertil hasta dahil edildi. Hastalar en az 2 yıl süreyle takip edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon sonrası gebelik oranlarına bakıldığında; klinik gebelik oranı %19,9 olarak hesaplanırken, gebeliklerin %28,6'sı (12/42) canlı doğum ile %71,4'ü (30/42) spontan düşük ile sonuçlandığı görüldü. Gebeliği predikte eden en önemli faktörün kadın yaşı ve beden kitle indeksi olduğu saptandı. Miyom çapı, sayısı, miyometrial yerleşim, uterin lokalizasyon ve ameliyat tipinin önemli olmadığı görüldü. Ek jinekolojik patolojisi olanlar ve kaviteye cerrahi müdahale yapılan hastaların da hiçbirinde gebelik elde edilemediği tespit edildi.

Miyomların infertiliteye nasıl sebep olduklarına dair mekanizma net olmamakla birlikte uterin kontraktilete, bozulmuş gamet transportu veya endometrial disfonksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir (13). Bu retrospektif çalışmaya infertilite kliniğinde 211 miyomu olan hasta alınmış, %88,1'ine LT, %11,9'una LS yapılmıştır. LT ve LS yöntemi arasında gebelik oranları açısından fark görülmemiştir. Palomba ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada robotik miyomektomi ile abdominal miyomektomi yaklaşımında etkili olan faktörler değerlendirilmiş ve bizim çalışmamızda olduğu gibi uterin kaviteye girilmiş olmasının konsepsiyon oranını değiştirmediği görülmüştür.

Miyomların tedavisinde hastanın fertilitate arzusu ve uterusunu korumak istemesi nedeniyle miyomektomi ilk tedavi seçeneğidir (15). Yerleşim yeri de infertilite tedavisinde önem arz etmektedir. Miyometrial yerleşimin fertilitate etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada SS miyomların fertilitate oranını etkilediği ancak bu miyomların cerrahi ile çıkarılmasının fertilitate başarısını artırdığı görülmüştür. Yine İM miyomların da fertilitate başarısını azalttığı ancak miyomektominin fertilitate oranını artırmadığı görülmüştür (4). Başka bir çalışmada özellikle SM yerleşimli miyomlarla, subfertilitate arasında diğer yerleşim yerlerine göre daha kuvvetli ilişki saptanmıştır (16). Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede SM yerleşimli miyomlarla gebelik kaybı arasında %70'i aşan oranda ilişki olduğu gösterilmiş (17), açıklanamayan infertil hastaların da yarısından fazlasının histeroskopik cerrahi sonrası gebe kaldığı görülmüştür (18). Yapılan bir metaanalizde miyomların fertilitate üzerindeki etkisine bakılmış ve SM miyomların

kaviteyi distorsiyone ettiği fertilitate, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarını %70'e varan oranlarda azalttığı görülmüştür. SM miyom rezeksiyonu ile fertilitate oranının arttığı görülmüştür (13). Başka bir retrospektif çalışmada infertilite ya da gebelik kaybı ile başvuran hastalarda İM ve SS miyomlu hastalarda miyomektominin reproduktif sonuçlar üzerinde olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür (19). Yine abdominal miyomektominin gebelik oranlarını artırdığını, gebelik kaybını ise azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada miyomektomi öncesi %25,7 olan gebelik oranı cerrahi sonrası %68,5'e çıkmıştır. Gebelik kaybı oranı ve canlı doğum oranları da sırasıyla miyomektomi öncesi %71,4 ve %28,6 iken; miyomektomi sonrası %9,1 ve %90,9 olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise klinik gebelik oranı %19,9 olarak hesaplanırken, gebeliklerin %28,6'sı (12/42) canlı doğum ile %71,4'ü (30/42) spontan düşük ile sonuçlanmıştır.

Miyom boyutu açısından değerlendirildiğinde 168 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 5 cm üzeri SM komponenti olmayan miyomu olan hastalar değerlendirilmiş ve miyomektominin bu hastalarda faydalı olduğu ancak yaşın karşılaştırılmadığı görülmüştür (20). Bizim çalışmamızda da miyom çapı 6 cm ve üzeri olan olgularla daha küçük miyomu olanlar kıyaslanmış ve boyutun gebelik sonuçları açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Yaş açısından değerlendirildiğinde de bizim çalışmamızda gebelik olan grupta, gebelik olmayan grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı olup, 37 yaşından sonra klinik gebelik oranlarının belirgin olarak düştüğü görülmüştür. Bu durum miyomektominin etkisinden bağımsız olarak 37 yaştan sonra hızla azalan over rezervine bağlı olabilir. Shin ve ark.'nın (21) yaptığı çalışmada mini-LT ile LS miyomektomi yapılan hastaların miyom çapı, sayısı ve ortalama VKİ kıyaslanmış ve her iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir. LS yapılan grupta miyom sayısının daha az, boyutunun daha küçük olduğu ve VKİ'nin de daha düşük olduğu saptanmıştır. Sparic ve ark.'nın (22) yaptığı başka bir çalışmada ise obezite ve miyom gelişim riski arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmüştür. Literatürde VKİ ile miyom boyutu arasındaki ilişki ile yapılmış çalışma sonuçları birbiriyle tutarlı değildir. Bazı çalışmalarda artmış VKİ ile miyom boyutu arasında artmış risk olduğu gösterilmiş iken (23-25), diğerlerinde risk artışı (26-28) görülmemiştir. Bununla birlikte obezite miyom gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak görülmüş olup, VKİ'yi yüksek olan hastalarda miyomun daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ancak bununla ilgili mekanizma da henüz net aydınlatılmamıştır (26,29). Bizim çalışmamızda gebelik olan gruptaki hastaların daha zayıf olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif doğası en önemli limitasyonudur. Ancak tek merkezli bir çalışma olması ve dolayısıyla cerrahi tekniğin major farklılıklar göstermemesi ile nispeten içerdiği hasta sayısının fazla olması en güçlü özelliklerdir. Ayrıca, gebelik sonuçlarını anlamlı oranda etkilediği bilinen submüköz miyomların dahil edilmemesi, nispeten kısa takip süresi olması ve İVF gibi etkili yardımcı üreme teknikleri yapılan hastaların dahil edilmemiş olması klinik gebelik oranlarının benzer çalışmalara göre daha düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç

Miyom çapı, sayısı, miyometrial yerleşim, uterin lokalizasyon ve ameliyat tipinin klinik gebelik oranlarını etkilemediği görülmektedir. Ek jinekolojik patolojisi olanlar ve kaviteye cerrahi müdahale yapılan hastaların hiçbirinde gebelik elde edilememiştir. Ancak bu gruplardaki hasta sayısının az olması sonuçların istatistiksel olarak anlamsız çıkmasına neden olmuş olabilir. Uterin miyom ve infertilite nedeniyle cerrahiye giden hastalarda gebeliği predikte eden en önemli faktörlerin kadın yaşı ve VKİ olduğu bulunmuştur. Özellikle SS ve/veya intamural miyomu olan 37 yaşın altındaki primer infertil hastalarda diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile sağlanacak kilo kaybı, miyomektomi sonrası konsepsiyon olasılığını anlamlı oranda artıracaktır. Bu konuda daha geniş katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.K.P., A.T. Dizayn: M.K.P., D.Ş.U., Y.T. Veri Toplama veya İşleme: M.K.P., E.İ.B. Analiz veya Yorumlama: M.K.P., A.T. Literatür arama: M.K.P., A.T. Yazan: M.K.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için finansal destek kullanılmamıştır.

Kaynaklar

- Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-7.
- Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435-8.
- Olive DL, Pritts EA. Fibroids and reproduction. *Semin Reprod Med* 2010;28:218-27.
- Bendifallah S, Brun JL, Fernandez H. [Myomectomy for infertile women: the role of surgery]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011;40:885-901.
- Jin C, Hu Y, Chen XC, et al. Laparoscopic versus open myomectomy—a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:14-21.
- Kaminski P, Gajewska M, Wielgos M, et al. Laparoscopic treatment of uterine myomas in women of reproductive age. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:163-7.
- Marchionni M, Fambrini M, Zambelli V, Scarselli G, Susini T. Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis. *Fertil Steril* 2004;82:154-9.
- Saleh S, Issa A. Reproductive outcome after abdominal myomectomy. *J Obstet Gynaecol* 2000;20:282.
- Gavai M, Berkes E, Lazar L, et al. Factors affecting reproductive outcome following abdominal myomectomy. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:525-31.
- Desai P, Patel P. Fibroids, infertility and laparoscopic myomectomy. *J Gynecol Endosc Surg* 2011;2:36-42.
- Çinar M, Tokmak A, Güzel AI, et al. Association of clinical outcomes and complications with obesity in patients who have undergone abdominal myomectomy. *J Chin Med Assoc* 2016;79:435-9.
- Kotani Y, Tobiume T, Fujishima R, et al. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44:298-302.
- Berek JS. Berek and Novak's gynecology. 15th ed. Lippincott Williams and Wilkins, New Delhi; 2012.
- Palomba S, Zupi E, Falbo A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2007;88:933-41.
- Edmonds DK. Dewhurst's Textbook of obstetrics and gynaecology. 7th ed. Blackwell publishing, USA; 2007.
- John O. Schorge Williams Gynecology. 1st ed. Dallas, Texas; 2008.
- Taylor E, Gomel V. The uterus and infertility. *Fertil Steril* 2008;89:1-16.
- Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215-23.
- Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod* 1999;14:1735-40.
- Bulletti C, DE Ziegler D, Levi Setti P, et al. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:84-92.
- Shin DG, Yoo HJ, Lee YA, Kwon IS, Lee KH. Recurrence factors and reproductive outcomes of laparoscopic myomectomy and minilaparotomic myomectomy for uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol Sci* 2017;60:193-9.
- Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril* 2016;9:424-35.
- Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000;108:791-3.
- Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health* 1996;86:858-62.

25. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Spiegelman D, Wise LA, Missmer SA. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Epidemiology* 2007;18:758-63.
26. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology* 2005;16:346-54.
27. Lumbiganon P, Rugsao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:909-14.
28. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996;7:440-2.
29. Wang D, DuBois RN. Pro-inflammatory prostaglandins and progression of colorectal cancer. *Cancer Lett* 2008;267:197-203.



Miyokardiyal İskemi Sonrası Gelişen Akut Böbrek Hasarı Üzerine Nebivolol'ün Etkisi: Preklinik Bir Çalışma

The Effect of Nebivolol on Acute Renal Injury Developed After Myocardial Ischemia: A Preclinical Study

İD Güldem Mercanoğlu, İD Semen Yeşil Önder*, İD Çağlar Macit**, İD Fehmi Mercanoğlu***

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

***İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Akut miyokard iskemisinin reperfüzyonu (IR) sırasında miyokard dokusunun yanı sıra diğer dokularda da hasarın söz konusu olduğu gösterilmiştir. Böbrek hasarı bunlardan birisidir. Altta yatan mekanizmalara yönelik pek çok çalışma yapılmış olsa da, bu etkileşimi başlatan ve sürdüren temel mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Biz bu mekanizmanın hipoperfüzyonun neden olduğu oksidatif/nitrozatif hasar olabileceğini düşünmekteyiz. Nebivolol nitrik oksit (NO) aracılı etkileri de olan bir beta blokerdir. Bu çalışmada miyokardiyal IR sonrası gelişen akut böbrek hasarında (ABH) nebivololün NO aracılı etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Erişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlar üç gruba ayrıldı: Cerrahi kontrol (sham-kontrol), IR oluşturulmuş kontrol (IR-kontrol), nebivolol uygulanmış grup (IR-nebivolol). Nebivolol (0,1 mg/kg, intravenöz) reperfüzyonun ilk 10 dakikası içerisinde uygulandı. Hayvanlarda IR cerrahi olarak ön inen koroner arter ligasyonu ile oluşturuldu. Nebivololün NO aracılı etkileri hemodinamik, biyolojik ve histolojik olarak incelendi.

Bulgular: Sham-kontrol ile karşılaştırıldığında IR-kontrol grubu hayvanlarda böbrek fonksiyonlarındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). IR-kontrol grubunda -sham kontrol grubuna göre- histolojik kesitlerde daha fazla fokal tubüler hasar bulguları izlendi; bunun yanı sıra böbrek nitrojen dioksit (NOx)/peroksinitri (ONOO) düzeylerinde artış ile süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerindeki azalma da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). IR-nebivolol grubunda ise fokal tubüler rejenerasyon ile uyumlu azalmış NOx/ONOO ile artmış SOD düzeyleri tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada; nebivololün miyokardiyal IR sonrası gelişen ABH üzerindeki NO aracılı olumlu etkileri gösterilmiştir. Çalışmada NO aracılı mekanizma, hipoksinin neden olduğu nitrozatif hasarın önlenmesi ve NO biyoyararlanımının korunması ile açıklanabilir.

Anahtar Sözcükler: Akut böbrek hasarı, miyokardiyal iske mi, nebivolol

Abstract

Aim: During reperfusion of myocardial ischemia, damage can also be seen in the kidneys. Although many studies have been conducted on the underlying mechanisms, the basic mechanism of this interaction is still unknown. We think that this is oxidative/nitrosative damage caused by hypoperfusion. Nebivolol is a beta-blocker with nitric oxide (NO)-mediated effects. In this study, we aimed to investigate the NO-mediated effect of nebivolol on acute renal injury (ARI) developed after myocardial ischemia-reperfusion (IR).

Methods: Adult male Sprague-Dawley rats were divided into three groups: sham-control, IR-control, and IR-nebivolol. Nebivolol (0.1 mg/kg, intravenous) was administered within the 10 min of reperfusion. IR was performed by surgically anterior descending artery ligation. NO-mediated effects of nebivolol were assessed by hemodynamic, biologic and histologic studies.

Results: Compared to the sham-control, changes in renal function were not statistically significant in the IR-control ($p>0.05$). Focal tubular damage findings were also observed in histologic sections. Decrease in superoxide dismutase (SOD) levels together with increase in nitrogen dioxide (NOx)/peroxynitrite (ONOO) were also significant ($p<0.05$). On the contrary, consistent with focal tubular regeneration, elevated renal SOD levels together with reduced NOx/ONOO levels were detected in IR-nebivolol ($p<0.05$).

Conclusion: NO-mediated beneficial effects of nebivolol on ARI developing after myocardial IR were shown. The mechanism can be explained by the prevention of nitrosative damage and the protection of NO bioavailability.

Keywords: Acute kidney injury, myocardial ischemia, nebivolol

Giriş

Kalp ve böbrek vasküler volüm dengesi ve tonusu, kan basıncı ile periferel doku perfüzyonu ve oksijenizasyonu gibi pek çok fizyolojik olayda beraber hareket etmeleri nedeni ile aralarında karmaşık bir etkileşim vardır. Bu etkileşim, organlardan birinde akut veya kronik fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda diğer organda da fonksiyon bozukluğu gelişmesine neden olur (1). Nitekim akut miyokard iskemisinin reperfüzyonu (IR) sırasında sadece miyokartta değil, yanı sıra böbreklerde de hasarın söz konusu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2). Bu karmaşık etkileşimin önde gelen patofizyolojik mekanizmaları arasında hemodinamik değişiklikler, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, immün aktivasyon/enflamasyon ve renin-anjyotensin-aldosteron sistemi ve/veya sempatik sistem aktivasyonu gelmektedir (3). İlgili mekanizmaları inceleyen pek çok çalışma yayınlanmış olsa da, bu etkileşimi başlatan ve sürdüren temel mekanizma hala kesin olarak tespit edilebilmiş değildir (4). Biz hipoperfüzyonun neden olduğu oksidatif/nitrozatif hasarın temel mekanizmalardan biri olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü yeterli oksijenin olmadığı durumlarda mitokondri ve çeşitli oksidazlar ile üretilen süperoksit iyonları (O_2^-) nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek peroksinitrik (ONOO-) üretir ki, bu da fizyolojik nitrik oksit-siklik guanozin monofosfat (NOx/cGMP) yolağının patolojik nitrik oksit-peroksinitrit (NOx/ONOO-) yolağına kaymasına neden olur ve neticesinde NO biyoyararlanımı azalır (5-7). ONOO- nitrozatif hasardan sorumlu temel moleküldür. Nitekim L-arginin-NO yolak aktivitesinin önemi kalp ve böbrek yetmezliğinde ayrı ayrı gösterilmiştir (8,9-12).

Nebivolol aynı zamanda NO aracılı etkileri de olan selektif bir beta bloker ajandır. Nebivololün NO-aracılı etkileri farklı kardiyovasküler patolojilerde gösterilmesine rağmen, renal disfonksiyon üzerindeki NO aracılı etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada miyokardiyal IR sonrası gelişen akut böbrek hasarında nebivololün NO aracılı etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışma Dizayını ve Gruplar

Erişkin 12 haftalık erkek Sprague-Dawley sıçanlar (250-300 gr) her grupta 18 hayvan olacak şekilde üç gruba ayrıldı: Cerrahi kontrol (sham-kontrol) grubu, IR hasarı oluşturulmuş kontrol (IR-kontrol) grubu ve nebivolol uygulanmış (IR-nebivolol) grup.

Nebivolol dozu daha önce yapılan çalışmalara göre minimum beta blokajı oluşturan dozu olan 0,1 mg/kg olarak seçildi (13) ve IR-nebivolol grubuna reperfüzyonun ilk 10 dakika içerisinde intravenöz (iv) yoldan uygulandı.

Hayvanların barındırılması ve tüm deneysel prosedür Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık Enstitüleri

tarafından yayınlanan Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu uyarınca gerçekleştirilmiş ve tüm deney prosedürleri için İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no:29).

İskemi-Reperfüzyon Modeli

IR cerrahi olarak sol ön inen koroner arterin (LAD) 30 dk. ligasyonu ile oluşturuldu (14). Ketamin ve ksilazin kombinasyonu ile anestezi edilen hayvanlar entübe edilerek mekanik olarak ventile edildi. İşlem süresince hayvanlar devamlı elektrokardiyogram (EKG) monitörizasyonu ile takip edildi. Hayvanlara sol torakotomi yapılarak sol ön inen koroner arter LAD arter başlangıç yerinden 2-3 mm aşağı olacak şekilde 6-0 prolene sütür ile bağlandı. Anterior sol ventrikül "left ventricle" (LV) duvarında gözle görülür siyanoz, hipokinezi ile EKG'de ST elevasyonu başarılı ligasyonun göstergesi olarak kabul edildi. Otuz dakikalık ligasyonun ardından prolene sütür kesilerek reperfüzyon sağlandı. Reperfüzyon, risk alanı üzerinde miyokardiyal renk değişimi ile doğrulandı. Reperfüzyon sonrası akciğerleri tamamen şişirmek için pozitif ekspiratuvar sonu basıncı "positive end-expiratory pressure" uygulanarak toraks ve göğüs katmanları sırası ile kapatıldı. Cerrahi kontrol grubu hayvanlarda ligasyon harici tüm prosedür tekrarlandı. Tüm cerrahi prosedür aseptik koşullar altında gerçekleştirildi.

Hemodinamik Değerlendirme

Hemodinamik ölçümler Pfeffer ve ark. (15) yaptığı çalışmaya göre gerçekleştirildi. Buna göre hayvan ağırlıkları ölçüldükten sonra sağ karotis arter diseke edilerek heparinize serum fizyolojik ile doldurulmuş polietilen kateter (PE-50) yerleştirildi. Kateter basıncı transdüktörüne bağlanarak (MLT 0699, PowerLab, ADI Instruments, UK) basınçlar fizyolojik kaydedici ile kayıt edildi (10T Hardware System, PowerLab, ADI Instruments, UK). Asending aorta basıncı kayıt edilmesinden sonra sistolik ve diyastolik basınçlar kaydedilerek ortalama kan basıncı ("mean blood pressure; MBP") hesaplandı; daha sonra kateter LV'ye ilerletilerek LV sistolik basıncı ve diyastol sonu basıncı (LVEDP) ile LV basınçlarının maksimum yükselme ve düşüşü ($\Delta \pm dp/dt$) kayıt edildi.

Histolojik Değerlendirme

Miyokardiyal Hasarın Değerlendirilmesi

LV basınçlarının kaydedilmesinden sonra kateter aortaya geri çekilerek kalp intravenöz potasyum klorür enjeksiyonu (3 mL, %10'luk çözelti) ile sistolde durduruldu. Toraks hızlıca açılarak sağ atriya kesi atılıp kanın drenajı sağlandı. Kalp ve böbrekler 7,5 cm H_2O basıncı altında formalin ile (%10 fosfat tamponlanmış) bir saat fikse edildi. Fiksasyondan sonra dokular çıkarılarak hızlıca tartıldı, dehidrate edilerek parafin bloklara gömüldü.

Kalp apekten tabana doğru 1 mm'lik aralıklar ile 10 µm kalınlığında kesitler alınarak depafinize edildi ve kesitler hematoksilon-eosin (HE) ve mason trikrom boyaları (MS) ile boyanarak ışık mikroskobu (Olympus BH-2) altında iskemik hasar histolojik olarak değerlendirildi.

Böbrek Hasarının Değerlendirilmesi

Parafin bloklara gömülü örneklerden 5 mm kalınlığında kesitler alınarak HE ve MS ile boyanmış ve Olympus BH-2 altında tubuler (epitelyal hücre dekolmanı, atrofi, dilatasyon ve intratübüler cast oluşumu) ve glomerüler (Bowman aralığında artış) değişikliklerinin varlığı açısından incelendi (16).

Biyokimyasal Değerlendirme

Anestezi altındaki hayvanların karın orta hat kesilerek açıldı, vena kava inferiordan kan örnekleri alınarak böbrekler diseke edildi, ekstrasöz dokudan temizlenerek tartıldı. Kan örnekleri santrifüj edilerek analize kadar -20°C'de saklandı. Böbrekler ise sıvı nitrojen içinde dondurularak biyokimyasal analizler için -70°C'de saklandı. Biyokimyasal parametreler, taze hazırlanmış homojenatlarda ölçüldü.

Böbrek Fonksiyonu

Böbrek 1 fonksiyonun göstergesi olarak serum kreatinin (Cr) ve kan üre nitrojen (BUN) seviyeleri, Olympus AU 2700 Analizörü (Olympus Optical Co. Ltd., Tokyo, Japonya) kullanılarak standart teknik ile ölçüldü.

Doku Oksidatif/Nitrozatif Hasar ve Antioksidan Kapasitesi

Antioksidan kapasitesinin belirlenmesi için doku süperoksit dismutaz (SOD) düzeyi hazır kitler kullanılarak kullanıcı talimatlarına göre ölçüldü.

NO, spektrofotometrik olarak NO'nun kararlı metabolitleri olan nitrit/nitrat (NOx) konsantrasyonu olarak doku süpernatantlarında ölçüldü (Roche, ABD).

NO/ONOO⁻ veya NO/cGMP yolağının aktivasyonu, böbrek ONOO⁻ ve cGMP seviyelerinin ölçülmesi ile değerlendirildi. Peroksinit ve cGMP ELISA (HBT, HyCuit biyoteknoloji, ABD ve Zymed Laboratories Inc., ABD) yöntemi ile belirlendi. Doku protein seviyeleri, Folin-Lowry yöntemi kullanılarak belirlendi (17).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 yazılım programı (Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirildi. Tüm değişkenler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Hemodinamik ve biyokimyasal ölçüm verileri ANOVA ve post-hoc Bonferroni testi ile analiz edildi ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Her biri 18 Sprague-Dawley sıçandan oluşmuş cerrahi kontrol (sham-kontrol) grubu, IR hasarı oluşturulmuş

kontrol (IR-kontrol) grubu ve nebivolol uygulanmış (IR-nebivolol) grubu olmak üzere toplam 54 adet sıçan çalışmaya dahil edildi. IR oluşturulan gruplarda hayvan ölümü gözlenmemiştir. Gruplar hemodinamik parametreler, histolojik bulgular, oksidatif/nitrozatif hasar ve antioksidan kapasite parametreleri ve böbrek fonksiyonları bakımından birbirleriyle karşılaştırıldı.

Hemodinamik Parametreler

Hemodinamik parametreler Tablo 1'de gösterilmiştir. Sham-kontrol grubuna göre IR-kontrol grubunda ortalama $\Delta\pm dp/dt$ değerlerinde azalma ve LVEDP'de artış mevcuttu. Buna karşılık, IR-kontrol grubunda sham-kontrol grubuna göre MBP'deki artış anlamlılık düzeyinde değildi. Nebivolol uygulanan grupta (IR-nebivolol) hemodinamik bozuklukların anlamlı ölçüde düzeldiği görüldü. IR-nebivolol grubunun ortalama $\Delta\pm dp/dt$ değerleri IR-kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti; diğer yandan IR-nebivolol grubunun ortalama LVEDP değeri de IR-kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. IR-nebivolol grubunda kaydedilen ortalama MBP'deki düşüş anlamlı seviyede bulunmadı (Tablo 1).

Böbrek Fonksiyonu

Sham-kontrol ile karşılaştırıldığında, IR-kontrol grubu ve IR-nebivolol grubundaki BUN ve plazma Cr değerleri istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler göstermedi. (Tablo 2).

Oksidatif/Nitrozatif Hasar ve Antioksidan Kapasite

Sham-kontrol ile karşılaştırıldığında; IR-kontrol grubunda oksidatif kapasiteyi ifade eden ortalama böbrek SOD düzeyi anlamlı derecede azalırken, oksidatif/nitrozatif hasarı gösteren ortalama NOx ve ONOO⁻ düzeylerinde anlamlı artış gözlemlendi; buna karşılık IR-kontrol grubundaki

Tablo 1. Hemodinamik parametreler

Parametre	Sham-kontrol (n=6)	IR-kontrol (n=6)	IR-nebivolol (n=6)
MBP (mmHg)	109,1±7,4	126,5±8,8	90,3±10,0
LVEDP (mmHg)	2,0±0,23	28,3±4,1 [#]	12,5±4,0 ^{#,&}
D+dp/dt (mmHg/dakika)	6716±574	4078±411 [#]	4613±291 ^{#,&}
D-dp/dt (mmHg/dakika)	5308±595	2691±346 [#]	3354±339 ^{*,&}

MBP: Ortalama kan basıncı, LVEDP: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı, IR: İskemi-reperfüzyon, D+dp/dt: Sol ventrikül basıncında maksimum yükselme, D-dp/dt: Sol ventrikül basıncında maksimum azalma (p<0,05, [#]sham-kontrol grubuna göre, [&]IR-kontrol grubuna göre)

Tablo 2. Böbrek fonksiyonları

Parametre	Sham-kontrol (n=6)	IR-kontrol (n=6)	IR-nebivolol (n=6)
BUN (mg/dL)	19,28±0,98	24,67±1,18	21,34±2,10
Cr (mg/dL)	0,84±0,08	0,73±0,04	0,70±0,02

BUN: Kan üre azotu, Cr: Kreatinin, IR: İskemi-reperfüzyon

cGMP düzeylerindeki yükselme istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi. Nebivololün uygulandığı IR-nebivolol grubunda oksidatif/nitrozatif hasar ve antioksidan kapasite parametrelerinde (IR-kontrol grubuna göre) anlamlı düzelmeler kaydedildi: IR-nebivolol grubunda IR-kontrol grubuna göre ortalama SOD değerindeki yükselme ve ortalama NOx ve ONOO⁻ değerlerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı seviyede idi (Tablo 3).

Histolojik Değerlendirme

Her üç grubun vücut ağırlıkları (BW) ve postmortem kardiyak ağırlıklar Tablo 4'te gösterilmiştir. BW gruplar arasında farklılık göstermemekte idi. Sham-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kalp ağırlığı (HW) ve LV ağırlıkları (LVW) ile HW/BW ve LVW/HW oranları IR-kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek iken, bu parametrelerin IR-nebivolol grubunda bazal değerler (sham-kontrol) seviyesinde olduğu görüldü. IR nebivolol grubunda IR-kontrol grubuna göre LVW, HW değerleri ile LVW/HW ve HW/BW oranları anlamlı olarak daha düşük idi.

Sham-kontrol grubunda ışık mikroskobu görüntüleri, düzenli miyosit ve az miktarda interstisyel fibrozis ile karakterize normal miyokardiyal görüntüler idi. IR-kontrol grubu ise hakim histolojik tablo koagülatif nekroz ile karakterize idi; ilaveten tipik enflamatuvar yanıt ve onarım ile ilgili bulgular da IR-kontrol grubunda izlendi. Bu grupta HE boyalı kesitlerde miyositlerdeki dalgalanma koagülatif nekrozun ve nötrofil varlığı da enflamasyonun göstergesi

Tablo 3. Oksidatif/nitrozatif hasar ve antioksidan kapasite

Parametre	Sham-kontrol (n=6)	IR-kontrol (n=6)	IR-nebivolol (n=6)
SOD (U/mg protein)	5,29±0,4	3,11±0,9 [¶]	4,83±0,3 [§]
cGMP (pmol/g doku)	514,2±46	602±55	604±49 [§]
NOx (nmole/mg protein)	145±7,2	348±22,3 [¶]	251±13,1 ^{¶,§}
ONOO ⁻ (nmol/g doku)	114±3,1	308±18,2 [¶]	184±24,9 ^{¶,§}

NOx: Nitrit/nitrat, ONOO⁻: Peroksinitri, SOD: Süperoksit dismutaz, IR: İskemi-reperfüzyon (p<0,05, [¶]sham-kontrol grubuna göre, [§]IR-kontrol grubuna göre), cGMP: Siklik guanozin monofosfat

Tablo 4. Organ ve vücut ağırlıkları

Parametre	Sham-kontrol (n=6)	IR-kontrol (n=6)	IR-nebivolol (n=6)
LVW (mg)	718±62	988±68*	722±36 [§]
HW (mg)	909 ± 23	1110±52*	924±23 [§]
BW (g)	323±9	325±10	318±9
LVW/HW	0,79±0,03	0,89±0,05*	0,78±0,04 [§]
HW/BW	2,81±0,09	3,42±0,06*	2,91±0,05 [§]

p<0,05, *sham-kontrol grubuna göre, [§]IR-kontrol grubuna göre, LVW: Sol ventrikül ağırlığı HW: Kalp ağırlığı, BW: Vücut ağırlığı

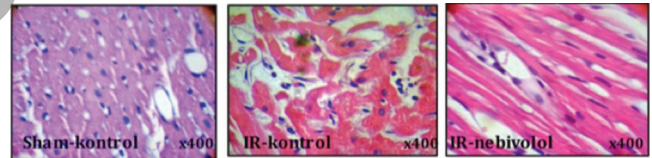
idi. Bu grupta HE bulgularına ilave olarak MS boyalı kesitlerde kolajen akümüasyonu da gözlemlendi (Şekil 1).

Böbrek dokularının histopatolojik incelemesinde ise; sham-kontrol grubunda renal doku patolojik değişiklik göstermeyen normal yapıya sahip idi. IR-kontrol grubunda ise, proksimal tubuluslarda fırçamsı kenar kaybı, (<%50), tubul epitelyal hücrelerinde dökülme, intratubuler cast oluşumu, çekirdek kaybı ve deskuamasyon ile özetlenebilen fokal tubuler hasar bulguları izlendi. IR-nebivolol grubunda ise tubul çevresinde belirgin ödem gözlenmekle beraber, tubuler hasarın en önemli göstergesi olan fırçamsı kenar kaybının ve intratubuler cast oluşumunun önlenmesi ile karakterize rejenerasyon bulguları izlendi (Şekil 2).

Tartışma

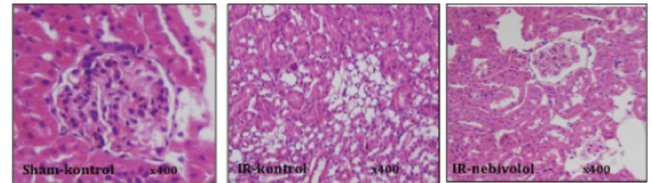
Çalışma sonuçları bütün olarak değerlendirildiğinde; IR hasarının oluşturulduğu gruplarda beklenildiği gibi olumsuz hemodinamik, histolojik ve makroskopik değişikliklerin meydana geldiği; nebivolol uygulanan grupta gerek kardiyak gerekse renal seviyede söz konusu olumsuz değişikliklerin anlamlı seviyelerde düzeldiği görüldü.

Sham-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IR hasarının oluşturulduğu gruplarda belirgin hemodinamik değişiklikler (LVEDP'de belirgin artış ve dp/dt değerlerinde azalma) mevcuttur. IR-nebivolol grubunda söz konusu olumsuz



Şekil 1. Histolojik kesitlerde miyokardiyal iskemik hasar bulguları sham-kontrol grubu düzenli miyosit ile karakterize normal miyokardiyal görüntüde idi. IR-kontrol grubu kısalmış ve dalgalanmış kas lifleri ile bu lifler arasında ödem ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize idi. IR-nebivolol grubunda miyosit liflerindeki bozulma daha az idi

IR: İskemi-reperfüzyon



Şekil 2. Histolojik kesitlerde renal hasar bulguları sham-kontrol grubunda renal doku patolojik değişiklik göstermeyen normal yapıya sahip idi. IR-kontrol grubunda proksimal tubuluslarda fokal fırçamsı kenar kaybı, fokal çekirdek kaybı ve fokal deskuamasyon ile karakterize fokal tubuler hasar izlenirken; IR-nebivolol grubunda tubuler çevresinde belirgin ödem gözlenmekle beraber fırçamsı kenarların korunması ile özetlenebilecek rejenerasyon bulguları izlendi

IR: İskemi-reperfüzyon

değişikliklerde anlamlı derecede düzelmeler gözlenmiştir. Diğer yandan, histolojik bulgular hemodinamik değişiklikleri destekler niteliktedir. Kalp ve LVW ile ilgili oranlar (LVW/HW ve HW/BW) sham-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IR-kontrol grubunda daha yüksek iken; IR-nebivolol grubunda ilgili parametreler sham-kontrol grubu ile benzer seviyelerde bulunmuştur.

Çalışma sonuçları böbrek yapı ve fonksiyonu açısından değerlendirildiğinde ise; miyokardiyal iskeminin subklinik akut böbrek hasarına (ABH) neden olduğu gösterilmiştir. Sham-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IR-kontrol grubu hayvanlarda normal BUN ve Cr düzeyleri ile histolojik kesitlerde tespit edilen fokal böbrek hasarı bulguları bu sonuçları destekler niteliktedir. IR-kontrol grubunda tespit edilen artmış ONOO⁻ ve azalmış SOD düzeyleri ile karakterize artmış nitrozatif hasar ve azalmış antioksidan kapasitenin hasardan sorumlu muhtemel moleküler mekanizma olduğuna işaret etmektedir. IR-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; nebivolol verilen hayvanlarda sham-kontrol grubuna benzer biyokimyasal ve histolojik değerlendirme sonuçları nebivololün böbrek hasarını önlediğini göstermektedir. Nebivololün hemodinamik parametrelere etkisi anlamlı derecede olmasına rağmen, olumlu etki sınırlı seviyededir ve nebivololle sağlanan hemodinamik parametrelerin bazal değerlerle (sham-kontrol) karşılaştırıldığında hala patolojik seviyelerde olduğu görülmektedir. Buna karşılık, nebivololün nitrozatif hasar ve antioksidan kapasiteye olumlu etkisi daha belirgindir. Dolayısıyla, nebivololün IR nefropatisine olan olumlu etkilerinin önemli ölçüde beta reseptör blokajı ve hemodinamik parametrelerin düzeltilmesinden bağımsız olarak gerçekleştiği, başlıca koruyucu mekanizmanın NO aracılığıyla meydana gelmesinin daha muhtemel bir mekanizma olduğu ifade edilebilir.

Günümüzde, iskemik kalp hastalığı ve onun başlıca klinik görüntülerinden biri olan akut miyokard enfarktüsü (AMİ), dünya çapında başlıca ölüm sebeplerinin başında yer alamaya devam etmektedir. AMİ tedavisinde ciddi ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, hastane içi ve uzun dönem mortalite hala yüksek seviyelerdedir. Bu sebeple, AMİ'nin daha etkili teşhis ve tedavisi için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır (17). AMİ ile hastaneye yatan hastaların yaklaşık %20'sinde ABH gelişmekte olup, AMİ sonrası gelişen ABH'nin hastaların prognozunu kötüleştirdiği bilinmektedir (18). Dolayısıyla ile AMİ tedavisinin düzenlenmesinde kalp dışı stratejilerin de göz önünde bulundurulması önemlidir. Subklinik ABH, biyo-belirteçlerin rolünün daha iyi anlaşılması ile önemli bir kavram olarak ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda, sadece glomerüler filtrasyon hızı/idrar çıkışı değil, aynı zamanda tubuler hasar belirteçlerini de kullanan yeni ABH tanı kriterleri önerilmektedir (19). Günümüzde subklinik ABH hastaların klinik ABH'ye progresyon riskinin daha fazla bilinmektedir (19).

AMİ sonrası gelişen böbrek hasarı mekanizmasının belirlenmesine ilişkin pek çok çalışma mevcut olup, bu mekanizmalar arasında hemodinamik değişiklikler, patolojik kompensatuvar nöro hormonal aktivasyon, oksidatif stres, immün aktivasyon/enflamasyon sayılabilir (20). Konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar hemodinamik değişiklikler üzerinde yoğunlaşmış olsada; gerek *in vitro* izole doku modellerinde (21) gerekse son yıllarda gerçekleştirilen *in vivo* kapsamlı moleküler çalışmalarda temel mekanizmanın AMİ ile indüklenen hemodinamik değişiklikler olmadığı gösterilmiştir (22). Nitekim çalışmamızda minimum beta blokajı yapan dozda nebivolol uygulanan hayvanlarda sınırlı seviyelerdeki hemodinamik düzelmelere karşılık histolojik bulgularda belirgin düzelmelerin meydana gelmiş olması, bu sonuçları destekler niteliktedir. Mevcut çalışmalar oksidatif stresin patogeneze önemli rol oynadığını göstermektedir. Normal bir hücresel fonksiyon için reaktif oksijen türlerinin (ROS) fizyolojik seviyeleri gerekli olsada (23,24), oksidan ve antioksidan moleküller arasındaki dengesizliğin sonucu olarak gelişen oksidatif stres, hücresel disfonksiyon, doku hasarı ve organ yetmezliğinde yaygın rol oynayan yolaktır (25). Oksidatif stress ROS üretiminin bu ürünlerin metabolizasyon hızını aştığı durumda veya antioksidan savunma mekanizmaları tükendiğinde ortaya çıkar. ROS'ler; oksijen radikalleri (süperoksit, hidroksil, peroksil, alkoksil vb.) veya hidrojen peroksit gibi radikal olmayan oksijen kaynaklı küçük moleküllerdir (26). En önemli ROS kaynağı mitokondrilerdir; ayrıca NADH/NADPH oksidaz, sitokin ve büyüme faktörlerine cevap olarak üretilenler diğer önemli hücresel düzeydeki ROS kaynaklarıdır (27). Yüksek miktarlardaki oksijen radikalleri mitokondriyal enzimleri inaktive eder, DNA hasarına yol açar ve sonuç olarak hücre hasarı ve apoptoza neden olur (28). Buna ilave olarak, artmış ROS üretimi mitokondri fonksiyon bozukluğuna yol açıp mitokondriyal gözeneklerin geçirgenliğini artırır; bu süreç daha fazla ROS salınımının aktive ettiği bir kısır döngü olan "ROS kaynaklı ROS üretimi" ile sonuçlanır (29). Yine ROS'nin hücre proliferasyonu, enflamatuvar sitokinler ve adezyon molekülleri ile büyüme faktörlerini ve antiapoptotik molekülleri aktive ettiği bilinmektedir (30). Enzimatik detoksifikasyon mekanizmalarından bir tanesi olan antioksidan enzimler (SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz vb.) radikal kaynaklı hasarlara karşı en önemli savunma mekanizması olup, oksidatif stresi azaltarak serbest radikalleri stabilize eder (31). Çalışmamızda IR oluşturulmuş hayvanlarda artmış ONOO⁻ düzeyleri ile azalmış SOD düzeyleri bu grupta hem ROS hem de reaktif azot türleri redoks dengesizliğinde önemli bir artış olduğunu göstermektedir. Böbreklerden endojen olarak salınan NO'nun başta vasküler tonüs ve tubuler fonksiyon olmak üzere pek çok renal fonksiyonda önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir (9,32-34). Oksidatif stres durumunda,

NO'nun ROS ile reaksiyonu, hidroksil radikaline benzer reaktiviteye sahip güçlü bir oksidan oluşturmak üzere ayrışabilen ONOO⁻ anyonunu üretebilir (35). ONOO⁻ sülfhidril oksidasyonunu (36) ve lipid peroksidasyonunu (37) indükleyerek sitotoksik etki meydana getirir. Literatürde hem renal IR hem de hipoksi-reoksijenasyon hasarının patofizyolojisinde ONOO⁻'nin rolü (38) ile ONOO⁻ oluşumunun önlenmesinin yararlı etkilerinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (39,40). Çalışmamızda IR-kontrol grubunda tespit edilen artmış NOx ve ONOO⁻ düzeyleri ile azalmış SOD düzeyleri ve sham-kontrol grubuna benzer cGMP düzeyleri ilgili çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

Nebivolol aynı zamanda NO aracılı etkileri de olan selektif bir beta bloker ajandır. Beta-bloker aktivitesine ek olarak, nebivololün NO aracılı etkilerine dair çalışmalar mevcuttur (41). Biz de önceki çalışmalarımızda nebivolol tedavisinin sıçan MI modelinde remodeling üzerine yararlı etkilere sahip olduğunu NO aracılı mekanizmalar üzerinden göstermiştik (13,42) Bu çalışmada ise nebivololün miyokardiyal IR sonrası gelişen ABH'sini önemli ölçüde önleyebileceğini gösterdik. Çalışma sonuçlarına göre söz konusu yararlı etkide NO aracılı muhtemel mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir:

1. Hipoksik hasarın önlenmesi: IR-kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IR-nebivolol grubunda azalmış NOx ve ONOO⁻ düzeyleri bu sonucu destekler niteliktedir.

2. NO biyoyararlanımının korunması: IR-nebivolol grubunda NOx düzeylerinin yükselmeksizin SOD ve cGMP düzeylerinin korunması söz konusu mekanizmayı desteklemektedir. Bu sonuçların, benzer miyokardiyal IR modelinde NO sentaz (NOS) izoformlarının (eNOS, iNOS ve nNOS) belirleneceği kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmada nebivololün miyokardiyal IR sonrası gelişen ABH üzerindeki NO aracılı olumlu etkileri gösterilmiş olup, bu olumlu etkide temel mekanizma, hipoksinin neden olduğu nitrozatif hasarın önlenmesi ve NO biyoyararlanımının korunması olarak açıklanmıştır. Ancak çalışmada kullanılan histopatolojik yöntem gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılması için yeterli olmayıp, bulguların desteklenmesi için NOS izoformlarının gösterildiği ilave histopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bu çalışmada; sıçan miyokardiyal IR modelinde, nebivololün miyokardiyal IR sonrası gelişen ABH'yi önemli ölçüde önlediği gösterilmiştir. Bu olumlu etkinin temel mekanizması ise beta reseptör blokajı neticesinde hemodinamik parametrelerdeki düzelmenin ötesinde böbrekte antioksidan kapasitenin artması ve oksidatif/nitrozatif hasarın önlenmesi olarak tespit edilmiştir.

Nebivololün bu etkisine aracılık eden NOS izoformlarının belirlendiği ileri çalışmalar ile bu mekanizma daha aydınlatılabilecektir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.M., Ç.M. Konsept: G.M., F.M. Dizayn: G.M., Ç.M., F.M. Veri Toplama veya İşleme: G.M., Ç.M., S.Y.Ö. Analiz veya Yorumlama: G.M., S.Y.Ö., F.M. Literatür Arama: G.M., F.M., Ç.M. Yazan: G.M., F.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ronco C, Cruz DN, Ronco F. Cardiorenal syndromes. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:384-91.
2. Frederix I, Dendale P, Schmid JP. Who needs secondary prevention? *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:8-13.
3. Bongartz LG, Braam B, Verhaar MC, et al. Transient nitric oxide reduction induces permanent cardiac systolic dysfunction and worsens kidney damage in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:815-23.
4. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2004;26:65-9.
5. Ortiz PA, Garvin JL. Interaction of O(2)(-) and NO in the thick ascending limb. *Hypertension* 2002;39:591-96.
6. Wu L, Mayeux PR. Effects of the inducible nitric-oxide synthase inhibitor L-N(6)-(1-iminoethyl)-lysine on microcirculation and reactive nitrogen species generation in the kidney following lipopolysaccharide administration in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:1061-7.
7. Wu L, Tiwari MM, Messer KJ, et al. Peritubular capillary dysfunction and renal tubular epithelial cell stress following lipopolysaccharide administration in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:261-8.
8. Rajapakse NW, Nanayakkara S, Kaye DM. Pathogenesis and treatment of the cardiorenal syndrome: Implications of L-arginine-nitric oxide pathway impairment. *Pharmacol Ther* 2015;154:1-12.
9. Majid DS, Navar LG. Nitric oxide in the control of renal hemodynamics and excretory function. *Am J Hypertens* 2001;14:74-82.
10. Lee J, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Altered nitric oxide system in cardiovascular and renal diseases. *Chonnam Med J* 2016;52:81-90.
11. Virzi GM, Clementi A, de Cal M, et al. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:391790.
12. Singh RR, Easton LK, Booth LC, et al. Renal nitric oxide deficiency and chronic kidney disease in young sheep born

- with a solitary functioning kidney. *Sci Rep* 2016;26:26777.
13. Mercanoğlu GO, Pamukçu B, Safran N, et al. Nebivolol prevents remodeling in a rat myocardial infarction model: an echocardiographic study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10:18-27.
14. Fraccarollo D, Hu K, Galuppo P, Gaudron P, Ertl G. Chronic endothelin receptor blockade attenuates progressive ventricular dilation and improves cardiac function in rats with myocardial infarction: possible involvement of myocardial endothelin system in ventricular remodeling. *Circulation* 1997;96:3963-73.
15. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985;57:84-95.
16. Chatterjee PK, Cuzzocrea S, Brown PA, et al. Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, reduces oxidant stress-mediated renal dysfunction and injury in the rat. *Kidney Int* 2000;58:658-73.
17. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics–2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146.
18. Ohno K, Kuno A, Murase H, et al. Diabetes increases the susceptibility to acute kidney injury after myocardial infarction through augmented activation of renal Toll-like receptors in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;313:1130-42.
19. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:735-9.
20. Rosner MH, Ronco C, Okusa MD. The role of inflammation in the cardio-renal syndrome: a focus on cytokines and inflammatory mediators. *Semin Nephrol* 2012;32:70-8.
21. Yu L, Gengaro PE, Niederberger M, Burke TJ, Schrier RW. Nitric oxide: a mediator in rat tubular hypoxia/reoxygenation injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:1691-5.
22. Cho E, Kim M, Ko YS, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of cardiorenal syndrome in a rat myocardial infarction model. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2766-78.
23. Cruz DN. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:56-66.
24. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1031-42.
25. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-5.
26. Rubattu S, Mennuni S, Testa M. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress? *Int J Mol Sci* 2013;14:23011-32.
27. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res* 2011;21:103-15.
28. Nazıroğlu M, Yoldaş N, Uzguç EN, Kayan M. Role of contrast media on oxidative stress, Ca(2+) signaling and apoptosis in kidney. *J Membr Biol* 2013;246:91-100.
29. Maack C, Böhm M. Targeting mitochondrial oxidative stress in heart failure throttling the afterburner. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:83-6.
30. Lin Y, Bai L, Chen W, Xu S. The NF-kappaB activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14:45-55.
31. Sung CC, Hsu YC, Chen CC, Lin YF, Wu CC. Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:301982.
32. Gabbaï FB, Blantz RC. Role of nitric oxide in renal hemodynamics. *Semin Nephrol* 1999;19:242-50.
33. Fischer E, Schnermann J, Briggs JP, et al. Ontogeny of NO synthase and renin in juxtaglomerular apparatus of rat kidneys. *Am J Physiol* 1995;268:1164-76.
34. De Nicola L, Blantz RC, Gabbaï FB. Nitric oxide and angiotensin II. Glomerular and tubular interaction in the rat. *J Clin Invest* 1992;89:1248-56.
35. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:1620-24.
36. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *J Biol Chem* 1991;266:4244-50.
37. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 1991;288:481-7.
38. Walker LM, Walker PD, Imam SZ, Ali SF, Mayeux PR. Evidence for peroxynitrite formation in renal ischemia-reperfusion injury: studies with the inducible nitric oxide synthase inhibitor L-N(6)-(1-Iminoethyl)lysine. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:417-22.
39. Chatterjee PK, Patel NS, Kvale EO, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int* 2002;61:862-71.
40. Noiri E, Nakao A, Uchida K, et al. Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:948-57.
41. Pasini AF, Garbin U, Stranieri C, et al. Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008;21:1251-7.
42. Mercanoğlu G, Safran N, Gungör M, et al. The effects of nebivolol on apoptosis in a rat infarct model. *Circ J* 2008;72:660-70.



Male Breast Cancer Associated with Paget's Disease: A Case Report

Paget Hastalığı ile İlişkili Erkek Meme Kanseri: Olgu Sunumu

● Türkan İkizceli, ● Gökçe Gülşen, ● Aykut İnsan, ● Yıldray Savaş, ● Fazilet Erözgen*

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, İstanbul, Turkey

*University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

Abstract

Paget's disease of the breast is an eczematous skin disease that is usually associated with an underlying breast cancer. Male breast cancer accounts for only 1-3% of all breast malignancies. Paget's disease in men is a very rare condition of the male breast. There have been only nine reported cases of Paget's disease of the male breast between 1980 and 2015. We described a breast invasive carcinoma of a 72-year-old man who was previously diagnosed with Paget's disease.

Keywords: Paget's disease, breast cancer, male breast

Öz

Memenin Paget hastalığı ekzematöz bir deri hastalığı olup genellikle altta yatan bir meme kanseri ile birliktedir. Erkek meme kanseri tüm meme malignitelerinin %1-3'nü oluşturur ve Paget hastalığı ile birlikteliği ise daha da nadirdir. 1980-2015 yılları arasında erkek meme kanseri ve Paget hastalığı birlikteliği olan sadece dokuz olgu yayınlanmıştır. Bu yazıda, daha önce tanı almış Paget hastalığı olan 72 yaş erkek hastada ortaya çıkan invaziv meme karsinoma olgusu literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Paget hastalığı, meme kanseri, erkek meme

Introduction

Mammary Paget's disease (PD) is a rare disease that makes up about 1% of breast cancers. Male breast cancer is also very rare, representing nearly 1.0% of all breast malignancies. Therefore, male mammary PD is extremely rare (1). Between 1980 and 2015, only nine case reports were published in the literature on male breast cancer with PD (1). Our data suggest that the prognosis of male Paget's cancer is worse than in "ordinary" male breast cancer. For this reason, it is necessary to be aware of PD with breast lesions in men (2).

In this report, we described a breast invasive carcinoma of a 72-year-old man with PD in the context of the findings of mammography (MG) and also emphasize the combination of PD and breast cancer in men.

Case

A 72-year-old man with PD was directed to the breast

radiology department of our hospital for MG and breast ultrasonography (US). He had a skin lesion on both of his breast nipples as well as itching, redness, and a palpable breast mass on his right breast (Figure 1). Physical examination revealed a clearly exudative erythema, reddish, enlarged nipple and edema around the areola. No right axillary lymph node was palpable. First of all, for the determination of breast cancer and evaluation of the breast parenchyma changes, MG (IMS Giotto MD digital radiography and Tomosynthesis, Bologna, Italy) and breast US were performed. Right MG confirmed the mass including microcalcification underlying nipple (Figure 2). His left MG was normal. High-frequency grayscale US of the breast using a linear probe (6-13 MHz) (Hitachi Medco's Digital Ultra Sound Examination Device, HI VISION Avius, Tokyo, Japan) revealed 2 cm solid mass that had ill-defined borders and posterior acoustic shadowing in the retroareolar area (BIRADS-4c). Informed consent

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Türkan İkizceli
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, İstanbul, Turkey
E-mail: turkan.ikizceli@sbu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5683-0391

Received/Geliş Tarihi: 10 November 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 28 December 2017

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



Figure 1. The skin lesion that has redness and a palpable breast mass on his right breast

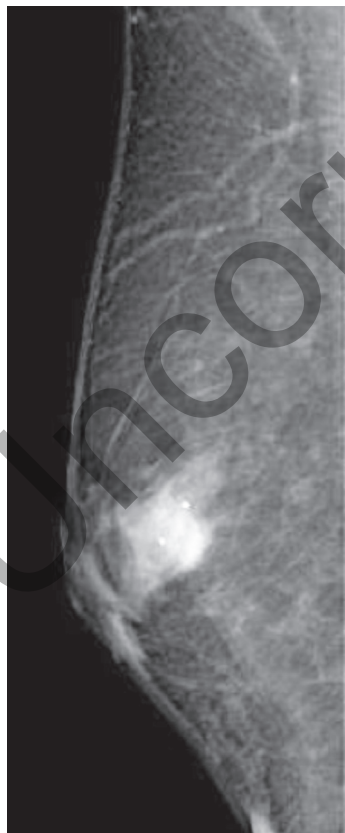


Figure 2. Right MLO mammography showed 2 cm mass in the retroareolar area with microcalcifications

was obtained from the patient for the biopsy and he underwent the right breast biopsy (14G automatic core-needle, Geotek, Turkey). The histopathology showed an invasive ductal carcinoma with PD. He underwent a right modified radical mastectomy and right axillary dissection.

Discussion

PD of the breast was first described, in 1874, by Sir James (3), whereas the first case of PD in a male was described by Elbogen in 1908 (4). PD of the breast in men is quite rare occurrence. Because of the rarity of breast cancer in male patients, our data in men is usually based on case reports and female patients (4). For men, the lifetime risk of getting breast cancer is about 0.8%. But in the relative minority of cases in men, no studies have fairly compared cancer incidence in male patients with PD (5). To our knowledge, between 1980 and 2015, only nine case reports were published in the literature about male breast cancer with PD (1). PD of the breast appears as a skin lesion of the nipple and areola. It must be distinguished from skin lesions or carcinomatous lesions (6). The diagnosis of underlying cancer may be delayed. The clinical appearance of PD is usually characteristic and should alert the clinician to the likelihood of confusion about breast cancer. Suspect cases should be evaluated radiologically by clinicians (3). In clinically suspected cases, MG is the first method to detect an underlying malignancy and to show the mass if there are any positive findings. This may be followed by breast sonography and then maybe magnetic resonance imaging (MRI) especially if MG findings are negative. MG shows skin and nipple changes, malignant calcifications, a mass or masses, architectural distortion or asymmetry. However, MG can be normal in 22-50% of patients, based on a group of women with PD (7). US is sometimes necessary and should be considered a part of the initial evaluation, especially when MG is negative. However, most of the time, the findings are nonspecific and cases of infection. US examination may reveal hypoechoic areas, masses, skin thickening or dilated ducts (8). In our case, he was already a follow-up PD patient. Both MG and US showed a mass on his right breast. MG also showed pathologic microcalcifications.

Studies in females have shown that MRI is more sensitive in detect underlying malignancy. However, male patients generally have little or no breast tissue. For this reason, MG is more sensitive in detecting a mass in men than in women. MRI may have little additional sensitivity over MG in most male patients (7).

Histologically, 90% of male breast cancers are invasive ductal carcinomas (9). 46% of Paget's cases without a mass is usually found in only 38% with ductal carcinoma *in situ* (9,10). In our case, we diagnosed invasive ductal carcinoma by biopsy.

In conclusion, the case highlights the need to be vigilant when new skin lesions are present in male patients with PD and the clinician should be alert to the likelihood of an underlying carcinoma, which should be evaluated radiologically. Malignancy is the most important differential diagnosis.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: T.İ., F.E. Concept: T.İ. Design: T.İ. Data Collection or Processing: T.İ., A.İ. Analysis or Interpretation: T.İ., F.E., Y.S. Literature Search: T.İ., G.G. Writing: T.İ.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. Akita M, Kusunoki N, Nakajima T, et al. Paget's disease of the male breast: a case report. *Surg Case Rep* 2015;1:103.
2. Piekarski J, Kubiak R, Jeziorski A. Clinically silent Paget disease of male nipple. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:495-6.
3. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol* 2006;60:256-63.
4. Adams SJ, Kanthan R. Paget's disease of the male breast in the 21st century: A systematic review. *Breast* 2016;29:14-23.
5. El Harroudi T, Tijami F, El Otmany A, Jalil A. Paget disease of the male nipple. *J Cancer Res Ther* 2010;6:95-6.
6. Lopes Filho LL, Lopes IM, Lopes LR, Enokihara MM, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *An Bras Dermatol* 2015;90:225-31.
7. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2011;31:1973-87.
8. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog* 2011;10:31.
9. Ucar AE, Korukluoglu B, Ergul E, Aydin R, Kusdemir A. Bilateral Paget disease of the male nipple: first report. *Breast* 2008;17:317-8.
10. Fouad D. Paget's disease of the breast in a male with lymphomatoid papulosis: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:43.



Mount Fuji Sign: A Rare Complication of Meningitis

Menenjitin Nadir Bir Komplikasyonu: Fuji Dağı Belirtisi

● Gönül Şengöz, ● Filiz Pehlivanoğlu, ● Mustafa Ali Akçetin*

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Turkey

*University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

Abstract

Acute bacterial meningitis is a critical condition also because of associated complications and sequelae besides being a life-threatening infection. The complications may develop due to disease itself, diagnostic procedures or treatment. Pneumocephaly is defined as the presence of air in the cranial cavity. Pneumocephalus of spinal origin may be associated with spinal trauma, penetrating injury, tumors, and infections resulting from iatrogenic causes such as lumbar puncture. Here, we present a case of a 22-year-old male with the diagnosis of acute bacterial meningitis in whom pneumocephalus occurred after lumbar puncture. In this study, we aimed to draw attention to a rare complication of lumbar puncture.

Keywords: Mount Fuji sign, lumbar puncture, meningitis, pneumocephalus

Öz

Akut bakteriyel menenjit; hayatı tehdit eden bir enfeksiyon olmasının yanı sıra komplikasyonları ve sekelleri nedeniyle de önemlidir. Komplikasyonlar; hastalığın kendine, tanı için kullanılan işlemlere ya da tedaviye bağlı olabilir. Pnömoşefali, kraniyal boşluklarda hava bulunması olarak tanımlanır. Pnömoşefalinin spinal nedenleri arasında; spinal travmalar, penetran yaralanmalar, tümörler, enfeksiyonlar ile lomber ponksiyon gibi iatrojenik sebepler yer almaktadır. Bu çalışma ile menenjit tanısı ile izlenen 22 yaşındaki erkek hastada lomber ponksiyon sonrası gelişen pnömoşefali sunulmuş ve lomber ponksiyonun nadir bir komplikasyonuna dikkat çekilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Fuji dağı belirtisi, lomber ponksiyon, menenjit, pnömoşefali

Introduction

Acute bacterial meningitis is a critical condition also because of associated complications and sequelae besides being a life-threatening infection. The complications may develop due to disease itself, diagnostic procedures or treatment. In this study, we aimed to draw attention to a rare complication of lumbar puncture (LP). Pneumocephaly is defined as the presence of air in the cranial cavity. Pneumocephalus of spinal origin may be associated with spinal trauma, penetrating injury, and tumors, infections resulting from iatrogenic causes such as LP (1).

Case

Family consent was obtained for publication of this case report. A 22-year-old male patient presented to our clinic due to the complaints of sudden-onset fever, headache and clouded consciousness. The examination

of the patient with a history of previous meningitis two years ago revealed neck stiffness. Blood tests revealed a white blood cell (WBC) count of 20740 (93% neutrophils) and C-reactive protein (CRP) level of 186 mg/dL (60-fold increased). Cranial computed tomography (CT) showed normal findings (Figure A). LP revealed an increased cerebrospinal fluid (CSF) pressure, blurry CSF, leukocyte count of 4800/mm³ (90% neutrophils), erythrocyte count of 80/mm³, protein level of 475 mg/dL, and glucose level level of 53 mg/dL (simultaneous blood glucose level: 136). The patient was initiated ceftriaxone and vancomycin treatment for acute bacterial meningitis. Latex agglutination test was negative, no CSF or blood culture grew. He regained consciousness and had no fever. Neck stiffness disappeared on the 3rd treatment day. On the 6th treatment day, the complaint of headache started and progressively exacerbated. Neurosurgery consultation was obtained. His examination revealed clear consciousness,

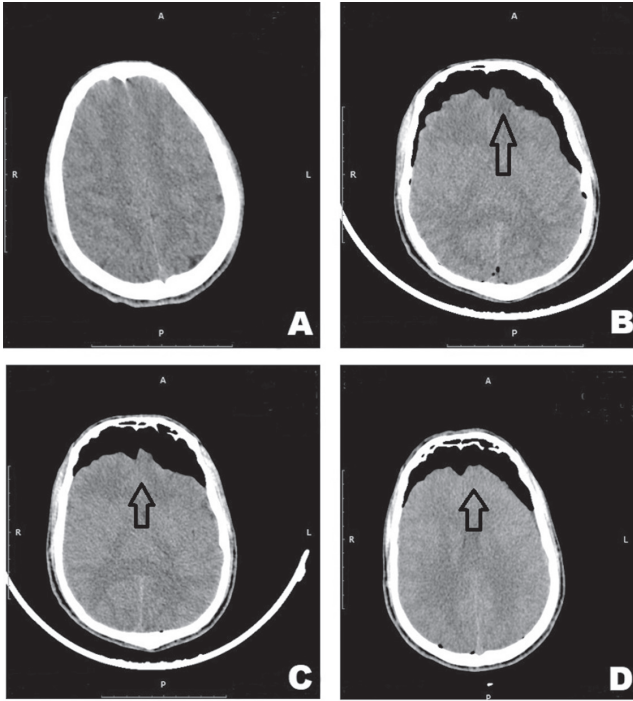


Figure. A) The first reference images. B) Treatment 6th day, extra-axial pneumocephalus. C) Treatment 8th day. D) Treatment 18th day. The tips of the frontal lobes forming the characteristic silhouette of Mount Fuji

no neck stiffness or neurological deficit. His WBC was 8920 and CRP level was 13 mg/dL (4-fold increased). Cranial CT (Figure B-6th treatment day) showed a widened air space was in the bilateral cerebral hemispheres, more remarkably in the frontoparietal region, in the extra-axial CSF space (pneumocephalus) (Figure).

Discussion

Monitoring, antiepileptic medication and fluid replacement were recommended as treatment. No emergency neurosurgical intervention was considered and no other complication developed (Figure C, 8th treatment day, Figure D, 18th treatment day). The patient was administered contrast agent via intrathecal route and imaging procedure was repeated. Air space levels compatible with pneumocephalus which reached 2 cm at the widest location were encountered at the levels

of bilateral frontal lobes. Air images compatible with pneumocephalus were detected also in the subdural space at the levels of bilateral parietal convexities and cerebral falx. No osseous defect or CSF leakage was detected.

Pneumocephalus was first identified by Chiari in 1884. It has been named as Mount Fuji sign because of radiological appearance. Trauma, tumors, infections, congenital cranial abnormalities and iatrogenic factors are important in the etiology. Development of pneumocephalus following diagnostic LP has been rarely reported. Pneumocephalus after LP was associated with mechanisms, such as (1) high pressure difference between intrathecal space and the environment during LP performed in the lateral decubitus position, (2) development of pressure difference between intrathecal space and the environment caused by excessive CSF drainage and (3) development of negative pressure due to deep breathing or a sudden move during procedure (2-5).

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: G.Ş., F.P., M.A.A. Concept: G.Ş. Design: G.Ş. Data Collection or Processing: G.Ş., F.P., M.A.A. Analysis or Interpretation: G.Ş. Literature Search: G.Ş. Writing: G.Ş.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Gürer B, Kertmen H, Yılmaz ER, Dolgun H, Şekerci Z. Lomber Disk Cerrahisini Takiben Ortaya Çıkan Semptomatik Pnömocefali: Olgu Sunumu. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2011;21:282-4.
2. Anandpara KM, Aswani Y, Hira P. The Mount Fuji sign. *Clin Med (Lond)* 2015;15:596.
3. Dabdoub CB, Salas G, Silveira Edo N, Dabdoub CF. Review of the management of pneumocephalus. *Surg Neurol Int* 2015;6:155.
4. Sağlam M, Sivrioğlu AK, Kara K, Aribal S. Mount Fuji sign following subdural haematoma evacuation. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013009091.
5. Heckmann JG, Ganslandt O. Images in clinical medicine. The Mount Fuji sign. *N Engl J Med* 2004;350:1881.



Primary Calvarial Tuberculosis Presenting with Scalp Swelling and Lytic Bone Lesion: A Case Report

Parietal Bölgede Saçlı Deride Şişlik ve Litik Kemik ile Presente Olan Primer Tüberküloz Olgusu: Bir Olgu Sunumu

✉ Aykut Akpınar, ✉ Uzay Erdoğan, ✉ Murat Koçyiğit

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

Abstract

Calvarial tuberculosis is a rare entity in developed countries. Even though it is a rare occurrence, the incidence of calvarial tuberculosis is increasing in developed countries because of migration from developing countries with poor socio-economic conditions, shortage of food, and high prevalence of immunodeficiency diseases. The disease mostly involves frontal and parietal bones and presents with painless swelling of the scalp. Plain X-ray and computed tomography scans show lytic calvarial lesions, and both computed tomography and magnetic resonance imaging can demonstrate parenchymal involvement of soft tissue. Surgery and antitubercular therapy are classical treatments. We present a 33-year-old male with painless scalp swelling and a lytic bone lesion.

Keywords: Calvarium, osteitis, tuberculoma, extrapulmonary tuberculosis

Öz

Kafatası kemiklerinin tüberkülozu gelişmiş ülkelerde nadir bir olgudur. Nadir görülmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelere göç edenlerde, yetersiz sosyo-ekonomik durumlar ve immün yetmezlik sendromları nedeniyle gelişmiş olan ülkelere tüberküloz görülme sıklığı yükselmektedir. Genellikle frontal ve parietal kemikleri içerir ve kafatası derisinde ağrısız şişlik ile var olur. Direkt grafi ve bilgisayarlı tomografide litik kafatası lezyonları görülür, hem bilgisayarlı tomografi ve hem de manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku ile karışan parenkim gözlenmektedir. Cerrahi usul ve antitüberküloz ilaçlar standart tedavidir. Biz 33 yaşındaki erkek hastada saçlı deride ağrısız şişlik ve litik kemik lezyonunu olgu takdimi olarak sunmaktayız.

Anahtar Sözcükler: Kafatası, kemik yangısı, tüberküloz, akciğer dışı tüberküloz

Introduction

Mycobacterium tuberculosis (MTB) is still endemic in our country (as a developing country) because of lack of food, pollutions, drug resistance and misuse, and immunodeficiency. Tuberculosis (TB) is rarely seen in developed countries, however, its prevalence is increasing due to migration from developing countries (1,2). TB of the skull is rare, and primary calvarial TB is even rarer (2-4). Bone TB accounts for 1% of all TB cases. Calvarial TB constitutes 0.1-3.7% of all skeletal TB infections (5).

Calvarial TB was first reported by Reid in 1842, and Volkman first defined calvarial TB lesions in 1880 (2,4). There have been reports of isolated calvarial TB due to direct extension from a nearby focus of infection (2).

About 70-90% of patients suffering from calvarial TB fall under the age of 20 years, and patients are mostly between the age of 11 to 20 years (3,4). The male-to-female ratio is 2:1. Calvarium punched-out lytic lesions with painless swelling are usual forms (2,4,6).

TB may affect inside and outside the calvarial bones and epidural and subgaleal regions (4). It usually involves the frontal and parietal bones because of the greater amount of cancellous bone with diploic channels (6). Parietal bone is the most affected site of the calvarium (2,4,6).

The diagnosis relies upon a good clinical acumen and timely radiological investigations. X-ray and cranial computed tomography (CT) reveal punched-out areas in the skull bones (mostly frontal and parietal ones) (2,4,6).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Aykut Akpınar
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery,
İstanbul, Turkey

Phone: +90 533 610 95 83 E-mail: aykut1953@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5049-3259

Received/Geliş Tarihi: 02 November 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 30 January 2018

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Magnetic resonance imaging (MRI) shows soft tissue changes. Isolation of bacilli is quite diagnostic, which is not possible most of the time. Surgery and antitubercular therapy are the mainstay of treatment (2).

Case

A 33-year-old male presented with the complaints of slowly growing swelling in the right frontoparietal region and headache. He had no fever and lose flesh. He had no history of head trauma as well. On examination, the fluctuating scalp swelling lesion size was 2x1x1.5 cm in size. A small defect was palpable in the parietal region. A punched-out lesion was seen on plain X-ray (Figure 1). Initial CT scan of the head revealed a bone defect involving the inner and outer tables (Figure 2). MRI

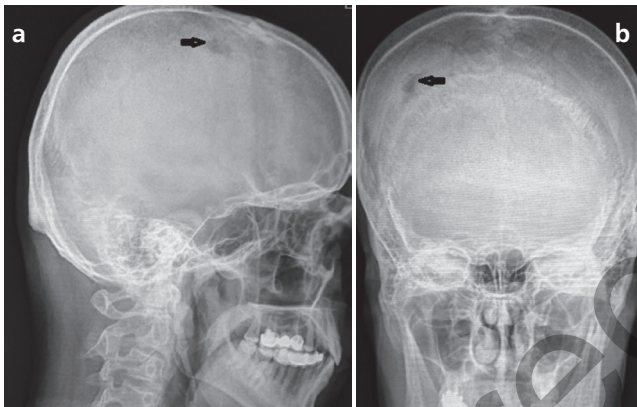


Figure 1. a-b) Anterior to posterior and lateral X-ray view of skull showing lytic lesion

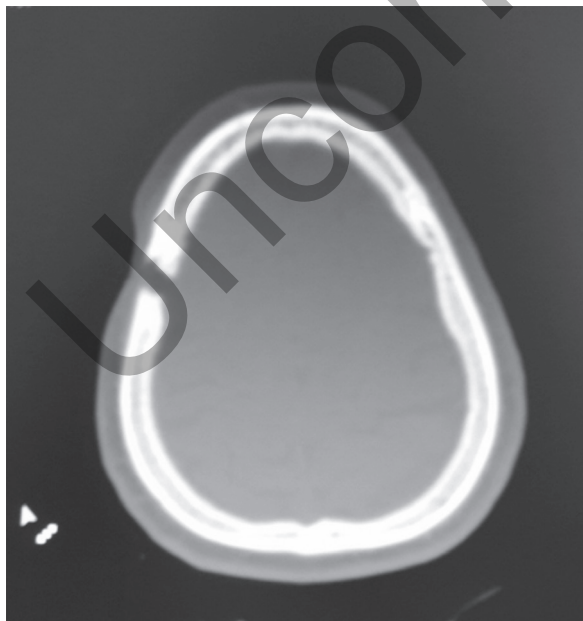


Figure 2. Axial computed tomography scan showing calvarial defect and hyperintensity of lesion

revealed a T1 hypointense and T2 hypertense well-defined lesion situated between the scalp and the extradural area (Figure 3). His chest X-ray was unremarkable. There was no leukocytosis, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) was normal. Mantoux tuberculin skin test (TST) revealed an induration of greater than 10 mm. Informed consent was received from the patient and his family.

Under local anesthesia, an excisional biopsy was done, and we detected a lytic bone lesion with yellowish caseating material. Soft granulomatous tissue was excised till the dura layer. After debridement, saline and betadine irrigation were done and the wound was closed.

Histopathological examination showed scattered Langhans giant cells, scattered mature lymphocytes, and plasma cells (Figure 4). No malignant cells were observed, and special stains for acid-fast bacilli were negative.

The postoperative period was uneventful. Antitubercular treatment with the combination of isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and streptomycin was administered for nine months.

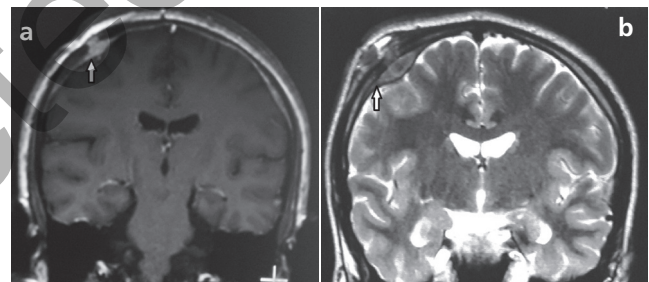


Figure 3. a) Contrast-enhanced Coronal T1 weighted magnetic resonance imaging shows parietal hyperintensity between scalp and dura. **b)** Coronal T2 weighted magnetic resonance imaging shows the lesion

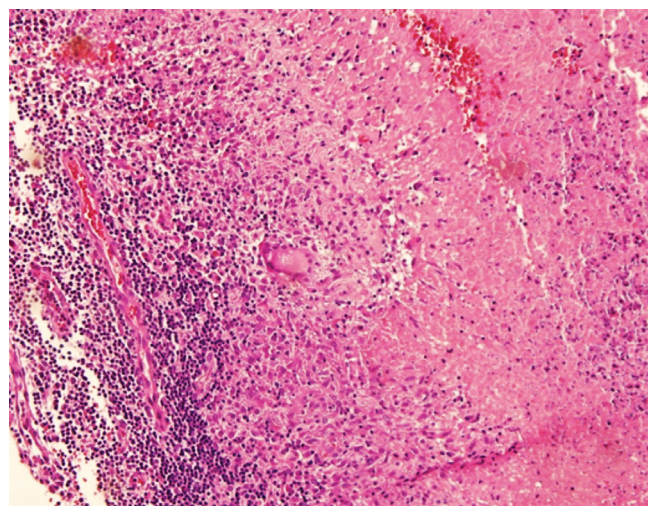


Figure 4. Histopathological examination: 20x hematoxylin eosin, Langhans giant cells, caseous granulomas, multiple epithelioid, and polymorphonuclear cells with vessels

Discussion

MTB is still a serious health problem in Turkey (as a developing country) because of migration, pollution, malnutrition, social and economic problems. Calvarial TB is a rare manifestation of extrapulmonary TB, and it constitutes 0.1-3.7% of all skeletal TB cases (2,4,5).

Isolated calvarial TB is rare, and it mostly arises with metastasis of primary lesion through hematogenous spread. Most cases are secondary to pulmonary TB. Primary TB may affect the whole body (7).

Calvarial TB arises from bacilli seeding from diploic channels, while the balance of virulence and host immune response changes capillary obliteration and granulation begins through fibroblasts (8). Frontal and parietal bones are often affected due to the greater amount of cancellous bone with diploic channels in these bones, however, occipital and sphenoid bones are less frequently affected (2,9,10). Dura mater is highly resistant to invasion (5,6).

It has been reported that calvarial TB was mostly seen in young population (6). It is more prevalent in males than in females, and trauma is a predisposing factor (3,4). The patient had painless fluctuant scalp swelling (4,6). The lesion is together with the same side headache (11). Our patient was a 33-year-old male. There was no history of trauma, and one lytic lesion was found.

Plain X-ray and CT are useful to observe punch-out defects. There may be osteolytic and osteoblastic reactions (4,9). The sensitivity of conventional radiography and CT has been found to be 80.95%, and 85.7%, respectively (4). CT and MRI help detecting intraparenchymal pathologies and extradural lesions. MRI has a higher degree of sensitivity, especially with soft tissue lesions (4,12). We used all these imaging modalities.

Primary or secondary calvarial carcinomas and benign cystic lesions should be considered in the presence of lytic lesions of the calvarium (4,5).

On histopathological examination, the presence of caseous granulomas verifies the diagnosis of TB. Detection of acid-fast bacilli and isolation by culture are diagnostic but often negative (13,14). We detected lymphocytes and Langhans giant cells, but not bacilli.

Fever, high ESR, positive TST (+), and CT, MRI and X-ray findings and pathology can help establish the diagnosis of TB (3). Negative TST without high ESR has been reported in 10% of patients (2,14). Our patient had a ESR value of within the normal range. There was no fever or weight loss, but the tuberculin test was positive.

The management of calvarial TB includes both surgery and antitubercular therapy (4). If there are mass effects, neurological deficits, abscesses, and cosmetic

problems, surgery is the main modality (15). Biopsy helps determine the etiology and decide on medical treatment. Antitubercular therapy should be given at least for nine months (4,10).

Primary TB rarely affects the calvarium, however, the incidence of TB is increasing. Conventional radiography and CT, as well as MRI are useful in establishing the diagnosis. If there is, mass effect, neurological deficits, abscesses, and/or cosmetic problems, surgery may be the main modality. Biopsy is always helpful in the diagnosis. The management of calvarial TB includes both surgery and antitubercular therapy.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.A. Concept: A.A., U.E. Design: A.A., M.K. Data Collection or Processing: A.A., U.E., M.K. Analysis or Interpretation: A.A., M.K. Literature Search: A.A., U.E., M.K. Writing: A.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Dawar P, Satyarthee GD, Sharma BS. Total Resolution of Large Scalp Swelling due to Calvarial Tuberculosis with Medical Management Only: Case Report and Review of the Literature. *Turk Neurosurg* 2015;25:313-6.
2. Diyora B, Kumar R, Modgi R, Sharma A. Calvarial tuberculosis: A report of eleven patients. *Neurology India* 2009;57:607-12.
3. LeRoux PD, Griffin GE, Marsh HT, Winn HR. Tuberculosis of the skull—a rare condition: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1990;26:851-5.
4. Raut AA, Nagar AM, Muzumdar D, et al. Imaging features of calvarial tuberculosis: a study of 42 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:409-14.
5. Gupta PK, Kolluri VR, Chandramouli BA, Venkataramana NK, Das BS. Calvarial tuberculosis: a report of two cases. *Neurosurgery* 1989;25:830-3.
6. Mohanty S, Rao CJ, Mukherjee KC. Tuberculosis of the skull. *Int Surg* 1981;66:81-3.
7. Tata HR. Tuberculous osteomyelitis of the skull. *Indian J Tuberculosis* 1978;25:208-9.
8. Malhotra R, Dinda AK, Bhan S. Tubercular osteitis of skull. *Indian Pediatr* 1993;30:1119-23.
9. Patankar T, Varma R, Krishnan A, Prasad S, Desai K, Castillo M. Radiographic findings in tuberculosis of the calvarium. *Neuroradiology* 2000;42:518-21.
10. Ramdurg SR, Gupta DK, Suri A, Sharma BS, Mahapatra AK. Calvarial tuberculosis: Uncommon manifestation of common disease—a series of 21 cases. *Br J Neurosurg* 2010;24:572-7.
11. Mukherjee KK, Kaushik R, Nada R, Khosla VK, Khandelwal N, Kak VK. Calvarial tuberculosis. *Surg Neurol* 2002;57:195-202.

12. Al Wohaibi M, Russell NA, Omojola M, Al Ferayan A. Tuberculosis of the skull. Case illustration. J Neurosurg 2000;92:1065.
13. Rajmohan BP, Anto D, Alappat JP. Calvarial tuberculosis. Neurol India 2004;52:278-9.
14. Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, Fordham von Reyn C, Horsburgh CR Jr. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003;17:1102-4.
15. Shahat AH, Rahman NU, Obaideen AM, Ahmed I, Zahman Au Au. Cranial-epidural tuberculosis presenting as a scalp swelling. Surg Neurol 2004;61:464-6.

Uncorrected Proof



Growing Skull Fracture in an Infant: A Case Report

Bebek Hastanın Büyüyen Kafatası Kırığı: Bir Olgu Sunumu

✉ Aykut Akpınar, ✉ Mehmet Nihat Dinçbal, ✉ Bekir Mahmut Kılınç

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

Abstract

Growing skull fracture (GSF) is a rare complication of cranio-cerebral injuries in infants and children under three years of age. Falls and blunt force head trauma are the most frequent causes of head injuries. GSF usually results from a linear calvarial fracture, however, it may also occur due to a closed-head injury. The most common symptom is scalp swelling without progressive tenderness or pain. The most common site of GSF is the parietal region. GSF may cause epilepsy, neurologic disorders and calvarial asymmetry. Duraplasty in early period of GSF is recommended in order to have better results. Here, we report a 15-month-old girl with parietal bone fracture who was followed closely both clinically and radiologically and underwent surgical repair of GSF and enlargement of the dural defect.

Keywords: Growing skull fracture, children, sequel of trauma, cephalohematoma, dural tear

Öz

Büyüyen kafatası kırıkları (GSF); yenidoğan ve üç yaş altı çocuklarda, kafatası ve serebral travma sonrası oldukça nadiren ortaya çıkan komplikasyonlardır. Kaza şekli çoğunlukla yüksekten düşme veya ağır bir obje ile çarpışma sonrası oluşan kafatası yaralanmasıdır. Genellikle düz kafatası kırıklarından oluşmakla birlikte, kapalı kafa travmasında da oluşur. En önemli semptom; saçlı deride, ilerleyici hassasiyeti veya ağrısı olmayan şişliktir. Parietal bölge en sık lokalizasyondur. GSF nörolojik defisitler ile ilerlemesine ve kraniyal asimetriye neden olur. GSF’de erken dönemde cerrahi olarak dura yırtık tamiri yapılması klinik sonuçların daha iyi olması için önerilmektedir. Bu çalışmada, parietal kemik kırığını klinik ve radyolojik olarak yakından takip ettiğimiz 15 aylık bir kız çocuğu sunulmaktadır. Altı ay sonra, GSF ve dura yırtığının genişlediği gözlemlendi. Cerrahi onarım yapıldı.

Anahtar Sözcükler: Büyüyen kafatası kırıkları, çocuk, travma sekeli, sefal hematoma, dura yırtığı

Introduction

John Howship described growing skull fracture (GSF) in the 18th century for the first time (1-3). The etiopathologies of GSF have not been fully understood. Post-traumatic skull defect diastasis may occur because of arachnoid herniation of dural tears and cerebrospinal fluid (CSF) leakage from the fracture line (4-8).

GSF is a rare complication associated with traumatic skull fractures in children under three years of age GSF (9-11). GSF has been reported to occur in 0.05%-1.6% of cases (1,4,8-12). The parietal region of the skull is the most commonly affected area (1,13).

Seizures, neurological deficits, and pulsatile swelling are the most common presenting features.

Early diagnosis and prompt surgical intervention are necessary for the prevention of progressive brain damage associated with GSF. The time interval between head

trauma and diagnosis varies between a few days and several years (6,8,14).

Plain radiography and computed tomography (CT) are the methods of choice for the diagnosis of GSF (6,9,15,16). Magnetic resonance imaging (MRI) scans provide details about brain tissue damage, herniation and CSF leakage. (9,15,17).

If GSF is not promptly treated, seizures or neurologic disorders associated with brain injury may occur (1,5,9). Duraplasty and cranioplasty are treatment modalities. (1,4,8,9).

Case

A 15-month-old girl with cephalohematoma in the right parietal region was admitted to our emergency department. She had a minor head injury. On examination, she had cephalohematoma in the right parietal region and

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Aykut Akpınar
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery,
İstanbul, Turkey

Phone: +90 533 610 95 83 E-mail: aykut1953@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5049-3259

Received/Geliş Tarihi: 08 October 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 27 January 2018

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

CT scans showed a fracture line between the parietal bone and the frontal bone (Figure 1). Neurologic exam was normal. Three months later, follow-up MRI scans showed a dural tear and CT scan showed enlargement of diastasis of the parietal bone (Figure 2). After six months of the trauma, X-ray showed a bone diastasis greater than 4 mm (Figure 3), and pulsative swelling of the parietal bone region. After written informed consent was taken from her family, surgery was performed.

Under general anesthesia, we encircled the parietal fracture defect with Kerrison rongeur (Figures 4, 5). Duraplasty was done by galeal graft (Figures 6, 7). The patient had an uneventful recovery. There were no complications, such as hematoma and CSF leak.

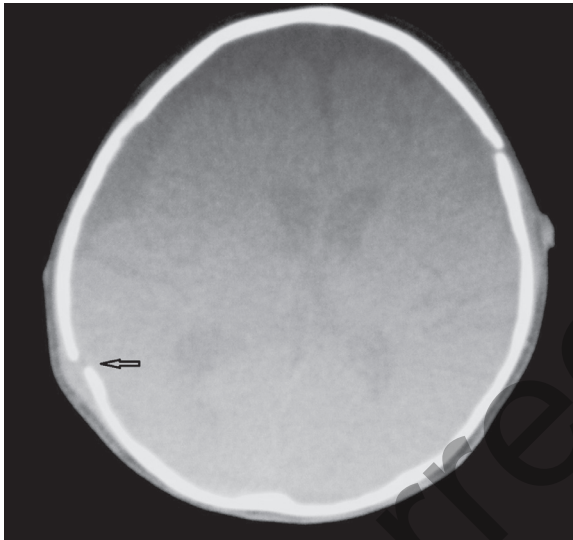


Figure 1. Computed tomography scans showed the parietal to frontal fracture line

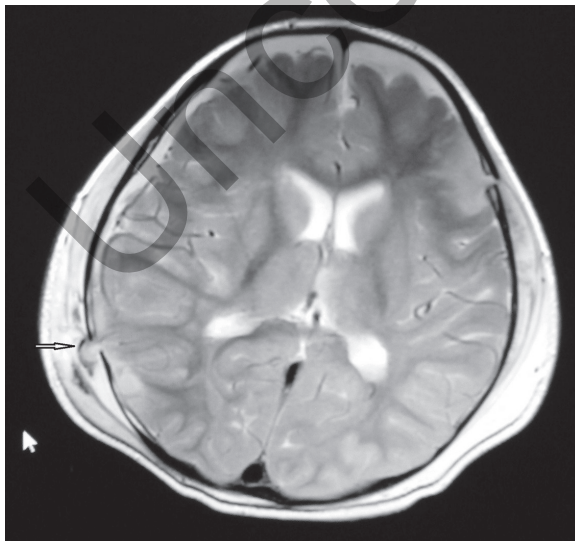


Figure 2. Magnetic resonance imaging scans showed dural tear

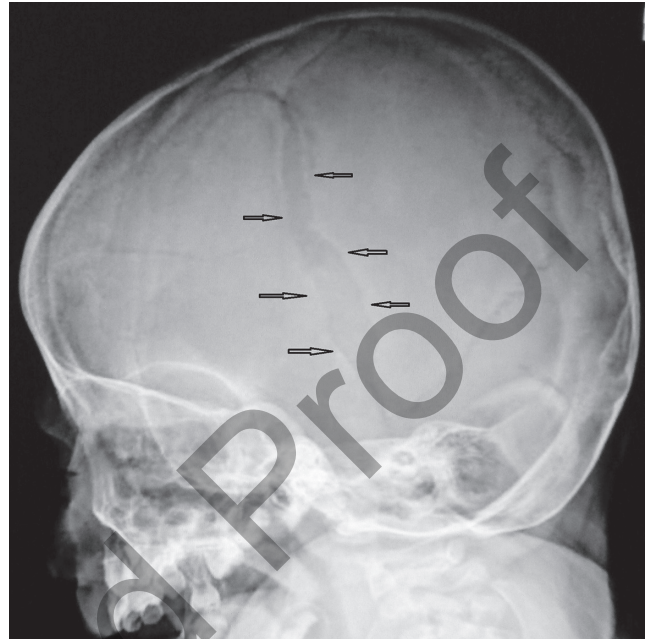


Figure 3. X-ray showed the bone diastasis more than 4 mm

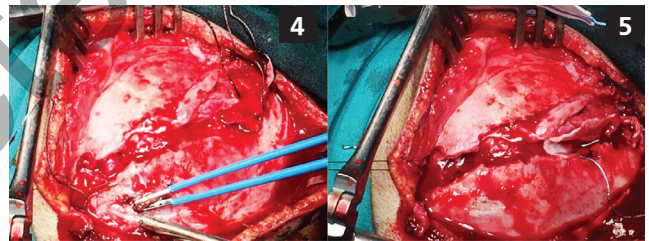


Figure 4, 5. The bony and dural defect

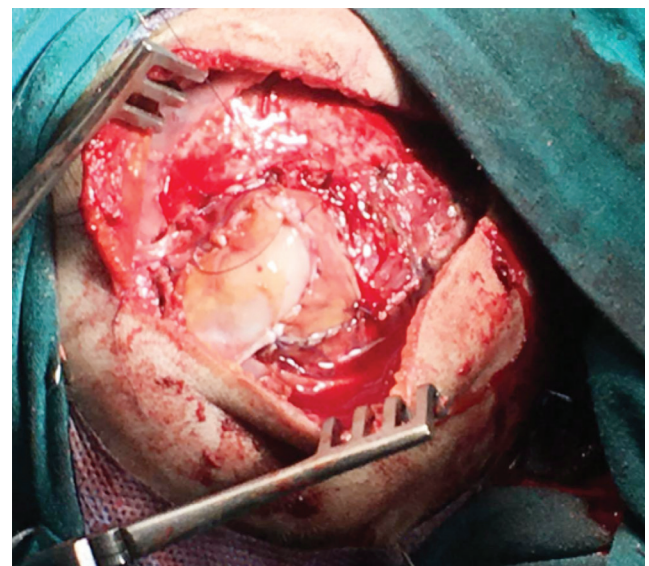


Figure 6. Dural margins were identified all around and water-tight duraplasty

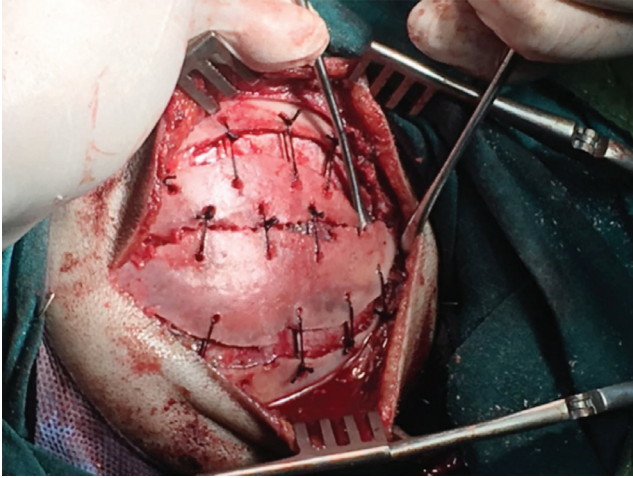


Figure 7. Cranioplasty

Discussion

There are many terminologies describing GSF (leptomeningeal cyst, traumatic ventricular cyst, etc.) (1,5,18).

Young children especially those under three years of age are mostly affected (1,4,19). Adult manifestation is rare 1 it has been reported that 90% of cases of GSF occurred in children younger than three years of age and more than 50% occurred in those below the age of 12 months (4).

Fall from a height is the most common cause of GSF and cephal haematoma is usually at trauma side and bone diastasis and dural tears are the main start points of GSF (1,4,5,19). Parietal bone is the most commonly affected area (1,10,19).

The etiopathogenesis of GSF has not been fully understood. It has been described that after a head trauma causing skull bone fracture with underlying dural tear, healing of the fracture margins is hindered by an intercranial hypertension syndrome and pulsation of the CSF, and with invagination and entrapment of arachnoids into a diastatic fracture, bone diastasis associated with leptomeningeal herniation occurs (18,20).

Tightly dural adhesion to the calvarium and the skull bones may be the cause of GSF (8,9,16).

Early diagnosis of GSF is important (1,13,21). Radiological methods are useful in the diagnosis. X-ray scans can show the bone fracture lines and defects (4,19). CT scans show the exact location and enlargement of bone defect and possible brain tissue damage (9,10). CSF leak, dural tear and herniation of the brain can be detected via MRI scans (1,9,11).

In their study including seven patients, Naim-Ur-Rahman found three main types of GSF based on CT and surgical findings, etiopathogenesis, and management

strategies required: a leptomeningeal cyst in three patients, damaged and gliotic brain in three patients, and a porencephalic cyst extending through the skull defect into the subgaleal space in two patients.

Duraplasty is the main point (22,23). Dural tears with pulsation of CSF cause bone diastasis (4,19). We should first see the defect and then, duraplasty should be done (9,19). After duraplasty, cranioplasty should be performed, but if a herniated gliotic parenchymal/leptomeningeal cyst is present, the surgical treatment can include resection of the tissue and the cyst (1,4,9,19).

GSF may be the cause of seizures in 10-50% of patients (1,9,11,13,19). Seizures mostly occur within two years after trauma.

The incidence of neurological deficits associated with GSF is between 10% and 65% (1,9,11,19).

Mortality rate is between 0% and 8% (anesthesia- and meningitis-related) (1,4,9,10,19). In order to protect the brain and lessen the seizures, surgery should be done immediately (1,9,10,19).

Multiple head trauma, large defects crossing the superior sagittal sinus, delayed surgery, age over eight years and female gender are the factors for poor prognosis. Parent education level and awareness are important for early detection of GSF (1).

Infants and children with linear skull fractures must be followed up closely, both clinically and radiologically. In the presence of CT finding of bone diastasis and MRI finding of dural tear herniation of brain matters, surgery should be performed promptly to prevent neurological deficit or seizures.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.A., B.M.K. Concept: A.A., M.N.D., B.M.K. Design: A.A., M.N.D., B.M.K. Data Collection or Processing: A.A. Analysis or Interpretation: A.A. Literature Search: A.A. Writing: A.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Prasad GL, Gupta DK, Mahapatra AK, Borkar SA, Sharma BS. Surgical results of growing skull fractures in children: a single centre study of 43 cases. *Childs Nerv Syst* 2015;31:269-77.
2. Robert O, Pitmann T. Youman's Neurological Surgery. 6 th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.p.2184-6.
3. Pia HW, Tonniss W. Die Washsende Schadelfraktur des Kindensalters. *Zentralbl Neurochir* 1953;13:1-23.
4. Ersahin Y, Gülmen V, Palali I, Mutluer S. Growing skull fractures (craniocerebral erosion). *Neurosurg Rev* 2000;23:139-44.

5. Reddy DR. Growing skull fractures: guidelines for early diagnosis and effective operative management. *Neurol India* 2013;61:455-6.
6. de P Djientcheu V, Njamnshi AK, Ongolo-Zogo P, et al. Growing skull fractures. *Childs Nerv Syst* 2006;22:721-5.
7. Baldawa S. Remote intracranial hemorrhage following surgery for giant orbitofrontal growing skull fracture: A lesson learnt. *J Pediatr Neurosci* 2016;11:118-20.
8. Singh I, Rohilla S, Siddiqui SA, Kumar P. Growing skull fractures: guidelines for early diagnosis and surgical management. *Childs Nerv Syst* 2016;32:1117-22.
9. Liu XS, You C, Lu M, Liu JG. Growing skull fracture stages and treatment strategy. *J Neurosurg Pediatr* 2012;9:670-5.
10. Wang X, Li G, Li Q, You C. Early diagnosis and treatment of growing skull fracture. *Neurol India* 2013;61:497-500.
11. Diyora B, Nayak N, Kamble H, Kukreja S, Gupte G, Sharma A. Surgical treatment and results in growing skull fracture. *Neurol India* 2011;59:424-8.
12. Abuzayed B, Tuzgen S, Canbaz B, Yuksel O, Tutunculer B, Sanus GZ. Reconstruction of growing skull fracture with in situ galeal graft duraplasty and porous polyethylene sheet. *J Craniofac Surg* 2009;20:1245-9.
13. Kingsley D, Till K, Hoare R. Growing fractures of the skull. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:312-8.
14. Zegers B, Jira P, Willemsen M, Grotenhuis J. The growing skull fracture, a rare complication of paediatric head injury. *Eur J Pediatr* 2003;162:556-7.
15. Ellis TS, Vezina LG, Donahue DJ. Acute identification of cranial burst fracture: comparison between CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:795-801.
16. Simon B, Letourneau P, Vitorino E, McCall J. Pediatric minor head trauma: indications for computed tomographic scanning revisited. *J Trauma* 2001;51:231-7.
17. Husson B, Pariente D, Tammam S, Zerah M. The value of MRI in the early diagnosis of growing skull fracture. *Pediatr Radiol* 1996;26:744-7.
18. Jain S, Gandhi A, Sharma A, Mittal RS. Growing skull fracture with cerebrospinal fluid fistula: A rare case report and its management strategies. *Asian J Neurosurg* 2015;10:229-31.
19. Gupta SK, Reddy NM, Khosla VK, et al. Growing skull fractures: a clinical study of 41 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:928-32.
20. Drapkin AJ. Growing skull fracture: a posttraumatic neosuture. *Childs Nerv Syst* 2006;22:394-7.
21. Halliday AL, Chapman PH, Heros RC. Leptomenigeal cyst resulting from adulthood trauma: case report. *Neurosurgery* 1990;26:150-3.
22. Naim-Ur-Rahman, Jamjoom Z, Jamjoom A, Murshid WR. Growing skull fractures: classification and management. *Br J Neurosurg* 1994;8:667-79.
23. Ergün R, Okten AI, Akdemir G, Beskonakli E, Gürsoy F, Taskin Y. Cranio-cerebral erosion: delayed diagnosis and treatment. *Neurosurg Rev* 1998;21:249-53.



Primary Ewing's Sarcoma of the Nasal Cavity: A Rare Case Report

Nazal Kavitenin Primer Ewing Sarkomu: Nadir Bir Olgu Sunumu

Deniz Avcı, Kerem Kökoğlu*, Sedat Çağlı**, İmdat Yüce**, Şerife Seçil Karabulut***

Patnos State Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, Ağrı, Turkey

*Develi State Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, Kayseri, Turkey

**Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Kayseri, Turkey

***Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Kayseri, Turkey

Abstract

Primitive neuroectodermal tumor/Ewing's sarcoma (EWS) is a very rare tumor in the nasal cavity. It can be easily confused with sinusitis, polyps and other diseases. The most common symptoms are nasal congestion, epistaxis, olfactory disorders and facial pain. In our case, there was a huge tumor developed in the left nasal cavity and invaded orbita detected in physical examination. The diagnosis was EWS and the patient was given chemotherapy and radiotherapy. A rare nasal cavity tumor, EWS, is presented in this paper.

Keywords: Ewing's sarcoma, nasal cavity, sinonasal mass

Öz

Primitif nöroektodermal tümör/Ewing sarkomu (EWS) nazal kavitede çok nadir görülen bir tümördür. Nazal kavitede sinüzit, polip ve diğer hastalıklarla rahatlıkla karışabilirler. En sık rastlanan semptomları burun tıkanıklığı, epistaksis, koku alma bozukluğu ve yüz ağrısıdır. Olgumuzda sol nazal kaviteden kaynaklanan, orbitayı invaze eden dev tümör mevcuttu. EWS tanısı konulan hastaya kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Bu yazıda nadir bir nazal kavite tümörü olarak görülen EWS sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Ewing sarkomu, nazal kavite, sinonazal kitle

Introduction

Sinonasal tumors constitute 0.2-0.8% of all body tumors and 3% of upper airway tumors. 77% of these tumors arise from the maxillary sinus (1). 80% of tumors of this area are squamous cell carcinoma, 10-15% are adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma. 4-6% are lymphoma, melanoma, esthesioneuroblastoma and sarcomas (1,2). In this article, diagnosis, definitive diagnosis and treatment attributes of rarely seen nasal cavity-derived primitive neuroectodermal tumor (PNET)/Ewing's sarcoma (EWS) in a 21-year-old female patient are discussed in the light of the literature.

Case

A 21-year-old Syrian female patient was admitted with the complaints of nasal congestion and swelling pushing the left-eye, loss of vision, headache and facial pain (Figure

1). Endoscopic nasal examination revealed a tumoral mass with irregular margins and hyperemic appearance which was completely occupying the left nasal cavity. The mass was pushing the eyeball forward. There was also left eye ectropion and inability to close the eyelids completely. The mass was detected in the left maxillofacial region. Her laboratory findings and medical history were unremarkable. Magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated a mass filling the left periorbital area, ethmoid sinuses and reaching the maxillary bone and causing wide destructions. Since the mass had significant soft tissue components, the left maxillary sinus was observed to be obstructed and extradural-intracranial extension was seen in the left temporal lobe anteriorly. Left frontal and temporal lobes were pushed slightly by the mass. No calcification was observed in the mass (Figure 2). The biopsy result of the sample collected from the nasal mass was reported

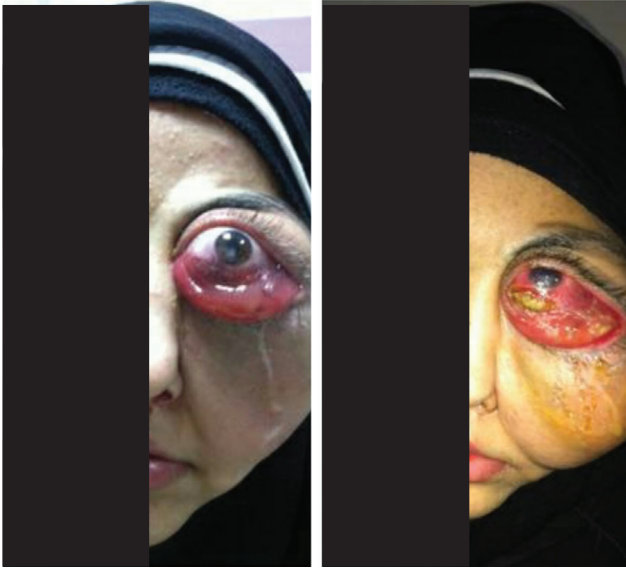


Figure 1. Extending tumor from left nasal cavity to orbita (left figure) and progression development after chemotherapy and radiotherapy (right figure)

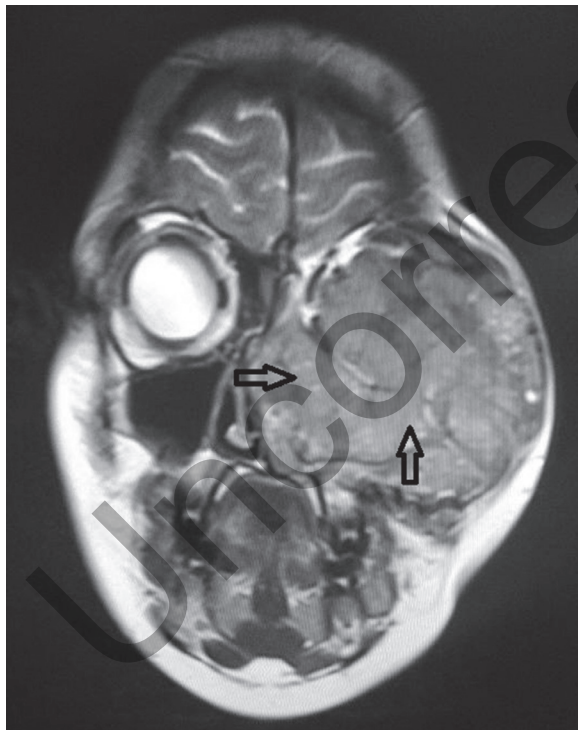


Figure 2. Magnetic resonance imaging of paranasal sinus as PNET/EWS. Pathological examination revealed small round cells consisting of uniform hyperchromatic nucleus structures, nodular epithelioid cells and necrosis (Figure 3). Immunohistochemistry revealed positive CD99, vimentin and neurofilament staining specific to PNET. Pale positive staining with FLI-1 was detected. Negative staining with

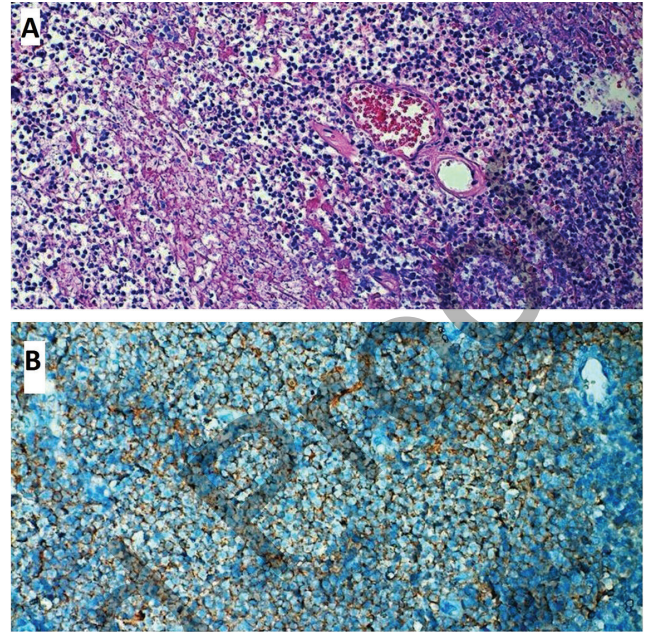


Figure 3. A) Cellular areas consisting of uniform small round cells, appearance of nodular epithelioid cells and necrosis (hematoxylin and eosin staining-superior picture), **B)** Characterization of membranous staining with CD99 (immunohistochemical staining-inferior picture) (microscopic imaging 200 magnification) CD45, lithocholic acids (LCA), pancreatin, neuron-specific enolase (NSE), terminal deoxynucleotidyl transferase, CD34, synaptophysin, desmine and chromogranin were observed (Figure 3). Lymphoma, neuroblastoma and carcinoma were eliminated since the samples were negative for CD45, LCA and NSE. Positron emission tomography (PET) is used for distant metastasis PET revealed a 77x60x57 mm hypermetabolic invasive mass involving the left maxillary sinus, left nasal cavity, left retro-orbital area, and left eyeball and destructing the bone structures, left rectus and pterygoid muscles. There was no distant metastasis. The mass was unresectable and chemotherapy was planned. The patient received treatment with vincristine (1.5 mg/m²), mesna (1200 mg/m²), cyclophosphamide (1200 mg/m²), and doxorubicin (30 mg/m²) (1st and 2nd day). Vincristine treatment was repeated in the 8th, 15th and 22nd days. Physical examination and MRI revealed chemotherapy-resistant progressive disease (Figure 1). The patient was given radiotherapy, however, she died during radiotherapy. The patient provided consent for publication. Informed consent was obtained from the patient.

Discussion

Tumors and lesions similar to tumors formed by cells having poorly differentiated or undifferentiated histologic pattern make the diagnosis difficult in the sinonasal area. Between the similar lesions, there are lymphoepithelioma

(undifferentiated carcinoma), retinoblastoma, olfactory neuroblastoma, medulloblastoma, small cell undifferentiated carcinoma, malign melanoma, lymphoma, plasmacytoma, rhabdomyosarcoma, synovial sarcoma and EWS. They should be differentiated for prognosis and treatment (3). Primary EWS of the head and neck region is an extremely rare condition accounting for only 4-9% of all EWS. 20-30% of patients with EWS patients have metastasis at the time of diagnosis. However, those with EWS of the head and neck region less frequently present with metastasis at the time diagnosis (4). Our patient had no metastasis. Rapidly progressing malignant diseases of the nasal and paranasal sinuses usually show orbital involvement. Sinonasal tumors often occur in patients between 50 and 70 years of age. It occurs 2 times more often in males. They are diagnosed in the advanced stage because of its rarity and symptoms mimicking the inflammatory diseases. Tumor shows symptoms when they are exceeded the sinus edge. The most common symptoms are nasal congestion, epistaxis and ache in the face. They can cause proptosis, diplopia and loss of sight by invading the orbit. If the tumor extends soft tissue by doing bone destruction, it can cause facial asymmetry as in the patient presented in this paper. Today, the disease can be diagnosed in earlier stages by endoscopic examination, computed tomography (CT) and MRI (1). Calderón-Garcidueñas et al. (2) reported that the time elapsed between the onset of the first symptom and diagnosis was 6-18 months in a series of 256 patients. Additionally, they found that only 1 of 4 tumor cases could be diagnosed when it was in the sinus. First symptoms were nasal congestion (63%), nasal bleeding (43%) and rhinorrhea in their series. Also, they reported pathological results as epidermoid carcinoma in 27%, non-Hodgkin lymphoma 24.5%, malign melanoma 14.4%, adenocarcinoma in 11% of patients (2). In sinus tumors, MRI is more suitable than CT for differentiating inflammatory disease from tumoral lesions. Therefore, MRI is the most important radiologic tool in the diagnosis of paranasal sinus tumors. PNET includes EWS, peripheral neuroepithelioma and poorly differentiated neoplasms including Askin tumor. PNET was first defined by Hart and Earle (5). These tumors are derived from malign small neoplasm cells, and even though generally seen in children, they can be seen in every age. EWS was first described by James Ewing firstly in 1921 as a malign tumor occurring in the shaft of long bones in children and young adults. While 47% of tumors develop in long bones, 19% in pelvis and 12% in the ribs, calvarial tumors are found in only 1-6% of cases (6). Tumor reaches to the soft tissue in 90% of patients. The tumor seen more frequently in males and there is no gender predominance for primary calvarial extension. The main

clinical symptoms and findings are increased intracranial pressure, papilledema and headache depending on the intracranial extension of the tumor (7). Head and neck EWS rarely remains in the primary area and there are only a few reported cases of EWS of the nasal cavity (8). EWS is formed by uniform-looking undifferentiated small round tumor cells with thin fibrovascular septa separating into lobules or usually joined together in sheaths. Similarly, as it is in our case, it is usually vascular, its hemorrhagic areas and common necrosis areas are more frequent. Tumors neighbouring bone structures can cause osteosclerotic changes; it can progress with lytic lesions (9). EWS responds well to the radiotherapy, multi-agent chemotherapy and surgery. Treatment protocols should be planned individually for each patient. Chemo-radiotherapy combination after surgery is beneficial for prolonging survival (10). The most effective treatment is provided by radical surgical approach with pre-operative radiotherapy or post-operative radiotherapy in paranasal sinus cancer patients. In our case, the patient was not treated with chemotherapy combined with radiotherapy but the patient died. The 5-year survival rate is around 55-60%. Local recurrence is the leading cause of death (2). Sinonasal location of EWS is rare. In addition to pathologies, such as sinusitis and nasal polyps which encountered often in the sinonasal area, tumoral lesions should be considered. In this disease group, early diagnosis is very important. Apart from otorhinolaryngologists, ophthalmologist should have the knowledge about the symptoms and findings. Detailed head and neck examination including cranial nerves, endoscopic examination of the nasal cavity and paranasal sinuses and radiologic examinations should be done and treatment must be started immediately in all patients. In the postoperative period, the patients should be checked every month in the first year, every two months in the second year, and every four months in the third year.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: D.A., S.Ç., İ.Y. Concept: D.A., S.Ç., İ.Y. Design: D.A., S.Ç., İ.Y. Data Collection or Processing: D.A., K.K. Analysis or Interpretation: D.A., Ş.S.K. Literature Search: D.A. Writing: D.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Krespi P, Levine TM. Tumors of the Nose and Paranasal Sinuses. In: Paparella MM, Otolaryngology V:III, WB. Saunders Company; 1991. p. 1949-58.
2. Calderón-Garcidueñas L, Delgado R, Calderón-Garcidueñas A, et al. Malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal

- sinuses: a series of 256 patients in Mexico City and Monterrey. Is air pollution the missing link? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:499-508.
3. Mills SE, Fechner RE. "Undifferentiated" neoplasms of the sinonasal region: differential diagnosis based on clinical, light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural features. *Semin Diagn Pathol* 1989;6:316-28.
 4. Suzuki T, Yasumatsu R, Nakashima T, Arita S, Yamamoto H, Nakagawa T. Primary Ewing's Sarcoma of the Sinonasal Tract: A Case Report. *Case Rep Oncol* 2017;10:91-7.
 5. Hart MN, Earle KM. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 1973;32:890-7.
 6. Steinbok P, Flodmark O, Norman MG, Chan KW, Fryer CJ. Primary Ewing's sarcoma of the base of the skull. *Neurosurgery* 1986;19:104-7.
 7. Zelazny A, Reinus WR, Wilson AJ. Quantitative analysis of the plain radiographic appearance of Ewing's sarcoma of bone. *Invest Radiol* 1997;32:59-65.
 8. Howard DJ, Daniels HA. Ewing's sarcoma of the nose. *Ear Nose Throat J* 1993;72:277-9.
 9. Grainger AJ, Zammit-Maempel I. CT of unusual nasal masses. *Br J Radiol* 1999;72:313-6.
 10. Siegal GP, Oliver WR, Reinus WR, et al. Primary Ewing's sarcoma involving the bones of the head and neck. *Cancer* 1987;60:2829-40.



Psikiyatrik Bozuklukların Ayırıcı Tanısında Sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı: İki Olgu Sunumu

Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in the Differential Diagnosis of Psychiatric Disorders: Two Case Reports

● Fethah Eren, ● Ahmet Hakan Ekmekçi*, ● Şerefur Öztürk*

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, Türkiye

*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH); bilişsel ve ruhsal durumda bozulma, serebellar ataksi, miyoklonik hareketler ve görme kaybı bulguları ile ortaya çıkan bir prion hastalığıdır. Hızla ilerleyerek ölüme sebep olması nedeni ile diğer hastalıklardan ayırt edilmesi önemlidir. Kesin tanı postmortem otopsi sonucunda alınan beyin örneğinin, histopatolojik incelemesi ile konulur. Hastaların farklı klinik özelliklerle başvurması hastalığın tanınmasını güçleştirmektedir. Birinci olgu; elli yaşında erkek, üç aydır olan ajitasyon, bilinç bozukluğu ve istemsiz hareketler nedeni ile kliniğe yatırıldı. İkinci olgu; yetmiş yaşında erkek unutkanlık, konversiyon bozukluğu şeklinde total görme kaybı ve ataksi yakınması ile başvurdu. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalografi (EEG) ile tanısı olarak desteklenen hastanın beyin omurilik sıvısı incelemesinde 14.3.3 protein yüksekliği belirlendi. Sonuçta hızlı gelişen nöropsikiyatrik hastalık özellikleri olan bu olgularda prion hastalığı düşünüldü. Bu hastalarda tekrarlanan EEG ve MRG incelemesi tanısal açıdan oldukça faydalıdır. Etkin tedavisi olmasa da koruyucu önlemler açısından hastalığın tanınması oldukça önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Prion, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, psikiyatri

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a prion disease manifesting with signs of impaired conscious and mental state, cerebellar ataxia, myoclonus, and loss of vision. Since the disease progresses rapidly to death, it is important to distinguish it from other diseases. The exact diagnosis is made by postmortem histopathological analysis of the brain. The diagnosis of CJD is difficult because the clinical presentation varies between cases. In this paper, we present two cases of CJD. The first case was a 50-year-old male who was admitted with agitation, impaired consciousness and involuntary movements for three months. The second case was a 70-year-old male presented with forgetfulness, total loss of vision in the form of conversion disorder and ataxia. Diagnostic support was provided by magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalography (EEG). Increased cerebrospinal fluid concentration of 14.3.3 protein was determined. As a result, prion disease was considered in these cases due to rapid progression of the neuropsychiatric symptoms. Repeated EEG and MRI are useful for diagnosis in these patients. Although there is not effective treatment, diagnosis of the condition is very important in terms of preventive measures.

Keywords: Prion, Creutzfeldt-Jakob disease, psychiatry

Giriş

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH); hızlı ilerleyerek mortalite ile sonuçlanan nörodejeneratif bir ensefalopati tablosudur. Bu hastalık, fizyolojik yapıda çözünebilir olarak bulunan PrPc proteininin yanlış katlanması ile çözünemeyen izoformu PrPSc proteinine dönüşmesi sonucu meydana gelir (1). PrPc proteininin nöroprotektif etkinliği bulunmaktayken PrPSc proteinine dönüştüğü

zaman nörotoksik etkinlik kazandığı görülür. Bu agregatların beyinde birikimi sonucunda spongiform yapıda dejenerasyon ve bazı nöro-psikiyatrik klinik bulgular meydana gelir (2). CJH'nin sporadik, varyant, familial ve iatrojenik olmak üzere dört farklı alt tipi bulunmaktadır. Sporadik form, prion proteinlerinin transformasyonu ve somatik genetik mutasyonlar ile meydana gelir. Varyant form, "deli dana hastalığı" olarak bilinen enfekte hayvanın

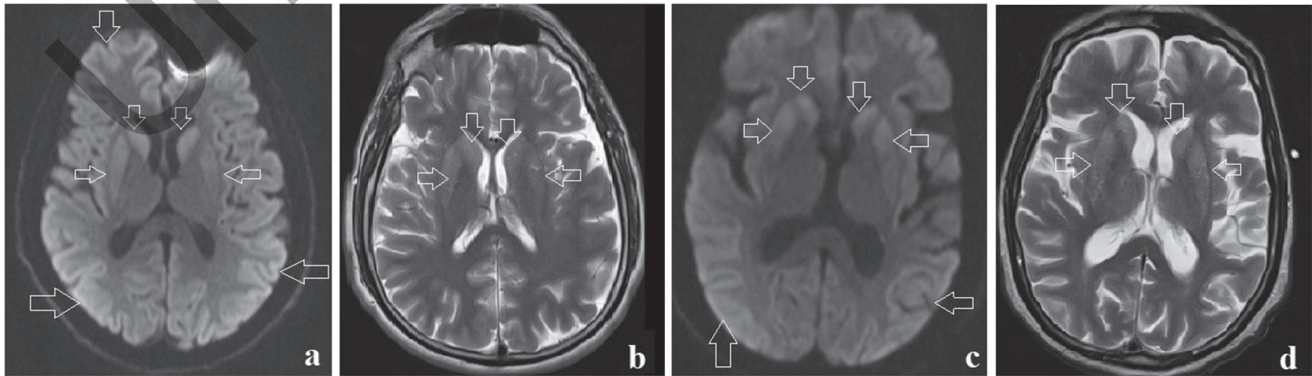
etin tüketilmesi ile meydana gelir. Ailesel form otozomal dominant mutasyon sonucu görülür. Neticede fatal familyal insomnia ve Gerstmann-Straussler-Scheinker oluşur. İyatrojenik form ise pitüiter hormon tedavisi, kontamine nörocerrahi aletlerinin kullanımı, dural greft ve kornea naklinden sonra görülür (3). Sporadik CJH'nin yıllık insidansı, milyonda birdir. Kadın-erkek etkilenimi eşit olup sıklıkla altıncı dekatta görülür. Demans, ataksi ve miyoklonus tipik klinik triadını oluşturur. Bu triada ilaveten davranış bozuklukları, kortikal körlük, disfazi, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular izlenebilir. Tablo hızla ilerleyerek akinetik mutizm ortaya çıkar (2,3). Ortalama hayatta kalma süresi 4,5 aydır. Hastaların %80'i bir yıl içerisinde kaybedilir (3). Psikiyatrik bulgular CJH'de sanılandan daha fazladır. Tüm hastalık sürecine bakıldığında hastaların %80-90'ında görülebilir. Hastaların %20-26'sında ilk semptom olarak ortaya çıkabilir. Özellikle ajitasyon, iritabilite, psikoz, kognitif bozukluk ve depresyon en sık görülen bulgulardandır (2). Bu nedenle bu hastalığı nöropsikiyatrik bir hastalık olarak tanımlamak daha doğrudur (4). Sporadik CJH tanısı için manyetik rezonans görüntüleme (MRG)-CJH Consortium kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterlere göre kesin tanı histopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Ancak cerrahi aletlere kontaminasyon ve bulaş riski nedeni ile biyopsi alınması her zaman mümkün değildir (5). Mümkün tanı; A semptomlarından (demans, görsel ve serebellar semptomlar, piramidal ve ekstrapiramidal semptomlar, akinetik mutizm) en az ikisi; B bulgularından [hastalığın herhangi bir döneminde elektroensefalografi'de (EEG) periyodik keskin dalga kompleksi, beyin omurilik sıvısı (BOS) 14.3.3 pozitifliği, difüzyon ağırlıklı MRG'de nükleus kaudatus ve putamende difüzyon kısıtlaması] en az biri ve C özelliği (başka bir tanı ile açıklamamak) ile konulur. Olası tanı; progresif demans, A semptomlarından en az ikisi ve C kriteri ile konulmaktadır (6). Bu hastalığın nadir görülmesi, nonspesifik nörolojik ve psikiyatrik bulgular içermesi nedeni ile klinikte tanınması

daha da zorlaşmaktadır. Bu nedenle farklı nöropsikiyatrik semptomlar ile başvuran iki olgu sunumunu tartışmayı ve klinikler arasındaki işbirliğinin önemini tekrar ortaya koymak istedik.

Olgu

Olgu 1

Elli yaşında erkek hasta ajitasyon, bilinç bozukluğu ve istemsiz hareketler nedeni ile kliniğe yatırıldı. Altı ay önce, oğlunun ölümünden sonra başlayan içe kapanma ve sinirlilik atakları başlamış. Bu olaydan sonra depresyon ön tanısı ile sertralin 100 mg/gün başlanmış. Gece uykuya dalmakta zorlanma ve sık sık kabuslar nedeni ile uyanma şikayetleri başlamış. Bu nedenle ketiapin 25 mg/gün tedavisi eklenmiş. Son iki hafta içerisinde sinirlilik durumu artan hastada psikotik atak düşünülerek takip edilmiş. Hastanın yakınmalarına son bir haftadır kol ve bacaklarda istemsiz atma da eklenmiş. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında hastalık bulunmamaktaydı. Soygeçmişinde oğlunun nedeni tam olarak anlaşılamayan şüpheli ölümü vardı. Nörolojik muayenesinde; bilinci uykuya meyilli olup kooperasyon kurulamadı. Özellikle ani ses ile indüklenen miyoklonileri mevcuttu. Kranial sinirler, derin tendon refleksleri normaldi. Babinski belirtisi negatifti. Laboratuvar incelemesinde beyaz kan hücresi (WBC): 10,03 K/uL (3,5-10,5), hemoglobin: 12,7 g/dL (13,5-17,5), trombosit: 289 K/uL (150-450), B12: 246 pg/mL (211-911), folik asit: 9,62 ng/mL (9-24) bulundu. Rutin kan biyokimyasında; açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipid, kreatinin fosfokinaz, seruloplazmin, elektrolitler, kan gazı ve tiroit stimulating hormon normaldi. İnsan Bağışıklık Yetmezlik virüsü ve sifiliz de dahil hiçbir enfeksiyon tespit edilmedi. Bilgisayarlı beyin tomografi normaldi. Beyin MRG incelemesinde; T2 ve difüzyon ağırlıklı sekanslarda bilateral bazal ganglionlarda ve kortikal gyruslar etrafında hiperintensiteler izlendi (Resim a, b). Görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) haritasında bu bölgeler normaldi. Yatışında



Resim. Manyetik rezonans görüntüleme: (a,b)=Olgu 1; (c,d)=Olgu 2. (a,c) Difüzyon ağırlıklı görüntü: Bilateral bazal ganglionlarda ve kortikal gyruslar etrafında hiperintensite; (b,d) T2 aksiyel görüntü: Bilateral bazal ganglionlarda hiperintensite

ve yatışının onuncu gününde çekilen EEG, bilateral kortikal yavaşlama dışında normaldi. BOS biyokimyasında; glukoz: 65 mg/dL (eş zamanı kan glukozu: 120 mg/dL), mikroprotein: 46,9 mg/dL (15-45) olarak belirlendi. BOS mikroskopisinde hücre görülmedi. BOS 14.3.3 protein seviyesi ise oldukça yüksekti. Miyoklonileri için valproik asit (1000 mg/gün) başlanarak 3000 mg/gün'e kadar çıktı. Bilinç durumu iyice bozulan hasta 40 gün sonra kaybedildi. Hastalığın kesin tanısının konulabilmesi için postmortem biyopsi yapılması teklifi, hasta yakınları tarafından kabul edilmedi.

Olgu 2

Yetmiş yaşında erkek hasta unutkanlık, total görme kaybı ve ataksi yakınması ile başvurdu. İki ay önce başlayan aşırı sinirlilik, unutkanlık ve gece sık sık uyanmaları olmuştur. Bu yakınmalarına bilateral total görme kaybı ve ataksi de eklenmiştir. Nörogörüntülemelerin ve nörolojik muayenenin normal olması üzerine konversiyon bozukluğu düşünülerek paroksetin 20 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Hastanın yakınmalarının düzelmemesi ve ataksisinin artması üzerine kliniğe yatırıldı. Özgeçmişinde diabetes mellitus dışında hastalık bulunmamaktaydı. Nörolojik muayenesinde; bilinci açık ve kooperasyonu tamdı. Kranial sinirler normaldi. Kas gücü normaldi ve duyu defisiti yoktu. Serebellar testler becerikli olmasına rağmen ataksisi mevcuttu. Total görme kaybı olduğunu iddia etmesine rağmen servis içinde gözlendiğinde rahatlıkla yönünü tayin edebildiği görüldü. Derin tendon refleksleri normaldi. Solda babinski belirtisi pozitif. Laboratuvar incelemesinde WBC: 9,08 K/uL (3,5-10,5), hemoglobin: 11,8 g/dL (13,5-17,5), trombosit: 376 K/uL (150-450), B12: 445 pg/mL (211-911), folik asit: 10,782 ng/mL (9-24) bulundu. Kan biyokimyası, hormonları, enfeksiyon hastalıkları ve paraneoplastik hastalıklar yönünden yapılan tetkikleri normaldi. Minimental test skalası sonucu 22 idi. Beyin MRG incelemesinde; T2 ve difüzyon ağırlıklı sekanslarda bilateral bazal ganglionlarda ve kortikal gyruslar etrafında hiperintensiteler izlendi (Resim c, d). ADC haritasında bu bölgeler normaldi. Görsel uyarılmış potansiyel ve okuler muayenesi normaldi. Yatışının dördüncü ve on birinci günü çekilen EEG incelemesi normaldi. BOS biyokimyasında; glukoz: 56 mg/dL (eş zamanı kan glukozu: 112 mg/dL), mikroprotein: 54,3 mg/dL (15-45) olarak belirlendi. BOS mikroskopisinde üç lenfosit görüldü. Bu hastanın da BOS 14.3.3 protein seviyesi oldukça yüksekti. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hasta 47 gün sonra kaybedildi. Hastalığın kesin tanısının konulabilmesi için postmortem biyopsi yapılması teklifi, bu hastanın yakınları tarafından da kabul edilmedi.

Her iki hastanın yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Tartışma

Sporadik CJH tanısı için MRG-CJH Consortium kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler; kesin, mümkün ve olası hastalık tablosu olmak üzere üç ana başlık altında toplanmıştır (6). Birinci olgu ve ikinci olgu bu kriterler doğrultusunda değerlendirildiğinde mümkün CJH olarak adlandırıldı. Çünkü hastalığın klinik özellikleri, MRG ve BOS bulguları ile desteklendi. Ayrıca tanıda başka bir hastalık belirlenmedi. CJH'de olduğu gibi birçok nörodejeneratif hastalıkta başlangıç belirtisi olarak psikiyatrik bulgular görülebilir (7). Başlangıçta yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve uykusuzluk gibi nonspesifik belirtiler görülebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde farklı psikiyatrik klinik belirtiler de eklenebilir. Özellikle ajitasyon, iritabilite, psikoz, kognitif bozukluk ve depresyon en sık görülen tablolardandır (2). Başlangıçta hastalığın tanınması zor olabilir. Çünkü klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde organik bir sebebe ulaşmak her zaman mümkün olmayabilir. Birinci olgumuzun başlangıç semptomları yaş reaksiyonu şeklinde düşünüldü. Zaman içerisinde semptomların daha da ağırlaşması ve miyoklonilerin eklenmesi organik bir etiyojiye yönlendirdi. Oğlunun şüpheli ölümü ise genetik ya da bulaşıcı bir hastalık olabileceğini de düşündürdü. İkinci olgumuzda ise ani görme bozukluğu semptomlarının olması öncelikle konversiyon bozukluğunu düşündürdü. Çünkü klinik ve radyolojik bulgular uyumsuzdu. Sonrasında bu durumun hastalık nedeni ile meydana gelen kortikal körlüğe bağlı olduğu anlaşıldı. Hastalığın özellikle başlangıç dönemlerinde EEG normal olabilmektedir. İlerleyen dönemlerde ve tekrarlanan EEG'de yavaş dalga zemininde tipik bifazik ve trifazik özellikte keskin dalgalar izlenebilir (8). MRG özellikleri hastalığın tanısının konulmasında oldukça önemlidir. Daha çok putamen, nükleus kaudatus ve kortikal alanlarda tutulum izlenebilir. Özellikle difüzyon ağırlıklı ve T2 sekans MRG daha yararlı bilgiler sağlayabilir. Hastalığın erken evresinde dahi difüzyon ağırlıklı MRG'de bazal ganglionlarda ve kortikal alanlarda hiperintensite saptanabilir (9). BOS 14.3.3 proteinin ise hastalık tanısının konulmasında ve desteklenmesinde oldukça duyarlı olduğu görülür. Sensitivitesi %93 olup, spesifitesi daha düşüktür (10). Her iki olgumuzun da MRG ve BOS sonuçları değerlendirildiğinde CJH ile uyumlu olduğu görüldü. EEG bulguları ise yaygın yavaşlama dışında normaldi. EEG incelemesinde CJH'de izlenen periodik keskin dalgaların görülmemesi hastalığı dışlamaz. Ama bu dalga özelliklerinin görülmesi tanıyı destekleyebilir. Bizim olgularımızda tekrarlanan EEG incelemelerine rağmen tanıyı destekler bir bulgu belirlenmedi. Her iki hastada da klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgular neticesinde CJH tanısı konuldu. Sporadik CJH'de hastalığı modifiye edici güncel tedaviler bulunmamasına rağmen, hasta ve yakınlarının medikal tedavi arayışlarının azaltılması

ve iyatrojenik bulaşın önlenmesi için hastalığın teşhisi önemlidir. Bu hastalık birçok psikiyatrik hastalık özelliklerini taklit edebilmektedir. Özellikle psikiyatrik bulguların medikal tedavi ile düzelmemesi ve ikincil nörolojik semptomların eklenmesi durumunda CJH'de değerlendirilmesi gereken ön tanılar arasında olmalıdır. Özellikle daha önceden psikiyatrik hastalığı olmayan, orta-ileri yaşta, optimum tedaviye rağmen tedavi başarısı sağlanamayan hastalarda CJH açısından dikkatli olunmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.E. Konsept: F.E., Ş.Ö. Dizayn: F.E., A.H.E. Veri Toplama veya İşleme: F.E. Analiz veya Yorumlama: F.E., Ş.Ö. Literatür Arama: F.E., A.H.E. Yazan: F.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chrobak AA, Adamek D. New light on prions: putative role of co-operation of PrPc and Aβ proteins in cognition. *Folia Neuropathol* 2014;52:1-9.
2. Milanlioglu A, Ozdemir PG, Cilingir V, Ozdemir O. Catatonic depression as the presenting manifestation of creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurosci Rural Pract* 2015;6:122.
3. Haltia M. Human prion diseases. *Ann Med* 2000;32:493-500.
4. Krasnianski A, Bohling GT, Harden M, Zerr I. Psychiatric symptoms in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Germany. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1209-15.
5. Kübler E, Oesch B, Raeber AJ. Diagnosis of prion diseases. *Br Med Bull* 2003;66:267-79.
6. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132:2659-68.
7. Rodrigues FB, Wild EJ. Psychogenic non-epileptic seizures in early Huntington's disease. *Pract Neurol* 2016;16:452-4.
8. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117:935-51.
9. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:560-6.
10. Green AJ. Use of 14-3-3 in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Biochem Soc Trans* 2002;30:382-6.



Bladder Explosion, A Rare Complication of Transurethral Resection of the Prostate: Two Case Reports

Prostatın Transüretral Rezeksiyonunda Nadir Bir Komplikasyon Olan Mesane Patlaması: İki Olgu Sunumu

Ömer Koraş*, Sinan Avcı*, Ali Erhan Eren**, Mehmet Erhan Aydın***

Mustafakemalpaşa State Hospital, Clinic of Urology, Bursa, Turkey

*University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Bursa, Turkey

**Egepol Hospital, Clinic of Urology, İzmir, Turkey

***University of Health Sciences, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İzmir, Turkey

Abstract

Transurethral procedures are common urologic procedures performed in daily clinical practice. Bladder explosion during transurethral resection is very rare. There are various theories to explain the underlying mechanism for intravesical explosion. Here, we report two patients who suffered a bladder explosion during transurethral resection of the prostate and discuss how to prevent this complication.

Keywords: Bladder rupture, intravesical explosion, transurethral resection

Öz

Transüretral girişimler, günlük klinik uygulamada yapılan yaygın ürolojik işlemlerdir. Transüretral rezeksiyon sırasında mesane patlaması çok nadir görülmektedir. İntravezikal patlama için altta yatan mekanizma ile ilgili çeşitli teoriler bulunmaktadır. Bu yazımızda transüretral prostat rezeksiyonu sırasında mesane rüptürü gelişen iki hastayı sunduk ve bu komplikasyonu nasıl önleyebileceğimizi tartıştık.

Anahtar Sözcükler: Mesane rüptürü, intravezikal patlama, transüretral rezeksiyon

Introduction

Transurethral procedures are common urologic procedures performed in daily clinical practice (1). Electrocautery is widely used in endoscopic urological surgery, and although regarded safe, explosions related to electricity have been reported. Bladder explosion during transurethral resection is very rare (2). The earliest reported case was in 1926 (3). In 1934, Kretschmer (4) reported two intravesical explosions with rupture of the bladder during transurethral resection of the prostate (TURP). We report two patients who suffered bladder explosion during TURP as well as a review of the literature and a summary of the mechanism of explosion, and a discussion how to prevent this complication.

Cases

Case 1

A 75-year-old male was admitted to our clinic with the complaints of lower urinary tract symptoms for 10 months. Physical examination revealed grade two enlargement of the prostate. Abdominal ultrasonography showed bilateral hydronephrosis and a prostate size of 55 cc. Serum creatinine level was 3.0 mg/dL and after catheterization, it was reduced to 1.4 mg/dL four weeks later. The patient was operated under spinal anesthesia. Cystoscopy was performed and multiple bladder diverticulae were observed with the largest being in the dome of the bladder. Resection was done using 24 French (Fr) discontinuous flow resectoscope (Karlz Storz). Electrocautery (Force FX;

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mehmet Erhan Aydın
University of Health Sciences, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Urology,
İzmir, Turkey

Phone: +90 505 228 81 91 E-mail: merhanaydin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3567-9987

Received/Geliş Tarihi: 26 July 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 30 January 2018

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Covidien) was used with a monopolar cutting current of 140 W and coagulation current of 100 W. 1.5% glycine was used as the irrigation solution. The total resection time was 45 minutes. While hemostasis was achieved near to the bladder neck, there was a sudden loud pop sound, and the bowel loops were became visible through the bladder. Intraperitoneal bladder explosion was suspected. The patient underwent an urgent laparotomy under general anesthesia. Following laparotomy, the abdomen was explored and it was seen that the rupture involved the diverticulum in the bladder dome. No additional injuries were seen in the internal organs. The bladder was repaired by double layer continuous stitching with synthetic absorbable suture. Suprapubic catheter and drain were placed along with 22 Fr urethral catheter, and the operation was completed. Postoperative recovery was uneventful. The drain was removed on the third day and patient was discharged on the fourth postoperative day. The suprapubic catheter was removed seven days later. The urethral catheter was removed 10 days later. The patient voided with good flow after catheter removal. The biopsy specimen was reported as benign. Informed consent was obtained from the patient for publishing this case.

Case 2

A 72-year-old male was admitted to our clinic with refractory urinary retention for six months. Physical examination revealed grade two enlargement of the prostate. Ultrasound evaluation showed a prostate size of 60 cc and normal bladder. All other preoperative parameters were within the normal limits. Following spinal anesthesia cystoscopy was performed and the bladder was found to be normal. TURP was performed using 24 Fr discontinuous flow resectoscope (Karlz Storz). Electrocautery (Force FX; Covidien) was used with a monopolar cutting current of 140 W and coagulation current of 100 W. 1.5% glycine was used as the irrigation solution. Initial 55 minutes of the procedure were uneventful, while resecting the lateral lobes of the prostate, a loud snap was heard. Subsequently, intestinal loops were seen in the bladder. TURP was immediately aborted. The patient underwent an urgent laparotomy under general anesthesia. Following laparotomy, the abdomen was explored and intraperitoneal rupture was observed in the bladder dome. No additional injuries were seen in the internal organs. The bladder was repaired by double layer continuous stitching with synthetic absorbable suture. A suprapubic catheter was introduced intraoperatively to secure the bladder drainage postoperatively. Drains were placed along with 22 Fr urethral catheter and the operation was completed. Postoperative recovery was uneventful. Three days after the operation, the drain was removed and suprapubic catheter was removed five days after the operation. The

urethral catheter was removed 10 days later. The patient had a successful trial of void. Biopsy specimen was reported as benign. Informed consent was obtained from the patient for publishing this case.

Discussion

Bladder explosion, a rare and frightful complication of TURP, is estimated to occur in approximately 0.02% of transurethral procedures (5). The degree of bladder injury due to an explosion varies from a loud "pop" sound to only a ruptured bladder requiring surgical repair (6). One of the most common causes of bladder perforation during transurethral surgery is hyper distension of the bladder wall when the amount of fluid infused is in excess, when the patient has a low vesical compliance or when excessive pressure is applied during evacuation of prostatic fragments (7). Although there are some cases of bladder explosion when the continuous drainage system is used (8), it occurs most commonly when a continuous drainage system is not used. We think that bladder explosion could be caused by discontinuous drainage system, a probable mechanism for intravesical explosion that has been previously described (9), used in our both cases. The other etiology of intravesical explosions may be related to the formation of hydrogen gas during resection of tissue. Ning et al. (10) performed *in vitro* experiments showing that hydrogen constituted approximately 30-50% of the gases produced by electrocautery, while oxygen made up no more than 3%. Gases containing hydrogen are produced by electrolysis of intracellular water. *In vitro* experiments performed by Davis (11) confirmed at least 30% hydrogen formation in diathermy gases. Whereas hydrogen gas alone is not explosive, when mixed with atmospheric oxygen, it may become combustible. Air from the room can enter the bladder while changing the irrigation bag, or inappropriate handling of the evacuator bulb. 21% oxygen of the room air is sufficient for explosion. In the presence of explosive hydrogen gas with a sufficient amount of oxygen, heated resectoscope may trigger an explosion (12). Air can be introduced into the bladder through the irrigation tubing during manual irrigation whenever the resectoscope is opened for any reason (10). Due to the fact that discontinuous drainage system was used in our cases, we had to remove the resectoscope for the bladder drainage. Therefore, we think that oxygen entrance into the bladder was provided. Other risk factors are the use of high-power current during coagulation and prolonged surgery time (9). We think that bladder explosion could be caused by high-power current used in our cases. The amount of gas formed and the risk of explosion are proportional to the operating time (11). The nature of the bladder irrigation fluid does not appear to play an important role (12). The

presence of diverticulum might be an additional risk factor for explosion owing to the thinned bladder as well as a possible trapping of air within it (13). There have been various suggestions for prevention of this untoward complication: use of moderate power current during coagulation and resection, decreasing the tissue resection time, minimizing the entry of air into bladder by keeping all connections and evacuating bladder either frequently or continuously to reduce the size of air bubble as small as possible (2). Ureteral catheter evacuation of the gas and positioning the patient to displace the bubble have been suggested (10). Suprapubic cystostomy in the dome would also allow these gases to escape (14). In conclusion, although bladder explosion is a rare complication, it can occur during TURP. All urologists should be aware of this complication and its management. The risk of bladder explosion is increased in discontinued drainage systems but this risk can be reduced by taking simple precautions.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ö.K., Concept: S.A., Design: A.E.E., Data Collection or Processing: Ö.K., M.E.A., Analysis or Interpretation: A.E.E., Literature Search: S.A., Writing: Ö.K., M.E.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Nieh PT, Marshall FF. Surgery of bladder cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. editors. *Campbell-Walsh Urology*, 9th ed. Philadelphia, Saunders; 2007. p. 2479-505.
- Seitz M, Soljanik I, Stanislaus P, Sroka R, Stief C. Explosive gas formation during transurethral resection of the prostate (TURP). *Eur J Med Res* 2008;13:399-400.
- Cassuto A. Explosion dans la vessie au cours d'une électrocoagulation. *J Urol* 1926;22:263.
- Kretschmer HL. Intravesical explosions as a complication of transurethral electroresection: report of two cases. *JAMA* 1934;103:1144.
- Martov AG, Kornienko SI, Gushchin BL, Ergakov DV, Sazonov OA. [Intraoperative urological complications in transurethral surgical interventions on the prostate for benign hyperplasia]. *Urologiia* 2005;3-8.
- Khan A, Masood J, Ghei M, Kasmani Z, Ball AJ, Miller R. Intravesical explosions during transurethral endoscopic procedures. *Int Urol Nephrol* 2007;39:179-83.
- Ribeiro da Silva MN, Lopes Neto AC, Zambon JP, Verotti MJ, Wroclawski ER. Vesical explosion during transurethral resection of the prostate: report of a case. *Arch Esp Urol* 2006;59:651-2.
- Vincent DP. Bladder explosion during transurethral resection of prostate: Bladder diverticula as an additional risk factor. *Urol Ann* 2017;9:68-70.
- Di Tonno F, Fusaro V, Bertoldin R, Lavelli D. Bladder explosion during transurethral resection of the prostate. *Urol Int* 2003;71:108-9.
- Ning TC Jr, Atkins DM, Murphy RC. Bladder explosions during transurethral surgery. *J Urol* 1975;114:536-9.
- Davis TR. The composition and origin of the gas produced during urological endoscopic resections. *Br J Urol* 1983;55:294-7.
- Hirai E, Tokumine J, Lefor AK, Ogura S, Kawamata M. Bladder Explosion during Transurethral Resection of the Prostate with Nitrous Oxide Inhalation. *Case Rep Anesthesiol* 2015;2015:464562.
- Viville C, de Petriconi R, Bietho L. [Intravesical explosion during endoscopic resection. Apropos of a case]. *J Urol (Paris)* 1984;90:361-3.
- Adair EL. Suprapubic shunt. *J Urol* 1972;108:449-52.



A Cause of Acute Abdomen that Should not be Neglected: Left Paraduodenal Hernia

Göz ardı Edilmemesi Gereken Bir Akut Batın Nedeni: Sol Paraduodenal Herni

© Mehmet Uluşahin, © Etem Alhan, © Mehmet Arif Usta

Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Farabi Hospital, Department of General Surgery, Trabzon, Turkey

Abstract

Left paraduodenal hernia (LPH) is a congenital condition which develops as a result of abnormal rotation of the midgut. Generally, small intestines are wedged into the hernial sac leading to symptoms of ileus. In neglected cases, necrosis may be present and these cases may progress to fatal outcomes. In this article, we present a case of LPH which was detected on computed tomography in a patient admitted to the emergency department at our hospital with the complaints of abdominal pain who had no history of previous surgery. In laparotomy, jejunal and ileal segments which were inside the hernial sac were removed back to the abdominal cavity. The defect in the patient without any sign of necrosis was closed primarily.

Keywords: Left paraduodenal hernia, acute abdomen, internal hernia, intestinal obstruction

Öz

Sol paraduodenal herni (SPH) orta barsağın anormal rotasyonu nedeniyle oluşan konjenital bir durumdur. Herni kesesi içerisinde genelde ince barsaklar bulunmakta ve ileus semptomlarına sebep olmaktadır. Gecikmiş olgularda nekroz görülebilir ve bu olgular ölümcül seyredebilir. Biz bu yazıda hastanemiz acil servisine karın ağrısı şikayeti ile gelen ve geçirilmiş operasyon öyküsü olmayan hastada bilgisayarlı tomografide de tespit edilen SPH olgusunu takdim ettik. Laparotomide herni kesesi içerisindeki jejunal ve ileal segmentler batın içerisine alındı. Nekroz bulgusu olmayan hastada defekt primer olarak tamir edildi.

Anahtar Sözcükler: Sol paraduodenal herni, akut batın, internal herniasyon, intestinal obstrüksiyon

Introduction

Left paraduodenal hernia (LPH) is a rare congenital anomaly resulting from of abnormal rotation of the midgut and may lead to serious conditions (1). Long-lasting nonspecific abdominal pain, nausea, vomiting, lack of gas-stool discharge and signs of peritonitis that suggest acute abdomen may be encountered as symptoms. Although abdominal computed tomography (CT) is successful in diagnosis, symptoms of PH share similarities with many other intraabdominal pathologies and when it is not handled carefully, this may lead to delay in diagnosis or misdiagnosis. On this regard, it must be remembered that it is a pathology which may lead to fatal consequences (2,3). Despite highly advanced radiological diagnostic technologies, there are still LPH cases which may be diagnosed via laparotomy.

Case

A 58-year-old female patient was admitted to our emergency department with the complaint of severe abdominal pain. It was learned that the patient had abdominal pain for the past three-four months, it occurred intermittently and disappeared after it persisted for a couple of hours. The abdominal pain that started one day ago for the last time was persisting till she was admitted to emergency department. She had nausea but no vomiting. She had no gas-stool discharge for the last one day. She had no history of previous abdominal surgery or of medication use. In physical examination of the patient which was performed in the emergency department, tenderness and guarding were determined in the left upper quadrant, there was also mild distension. Her blood test results were as follows: white blood cell: 11900/mm³, hemoglobin: 13 g/dL, C-reactive protein: 0.7 mg/dL, and

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mehmet Uluşahin
Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Farabi Hospital, Department of General Surgery,
Trabzon, Turkey
Phone: +90 506 371 34 43 E-mail: ulusahinmehmet@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/ 0000-0003-2460-4741
Received/Geliş Tarihi: 01 July 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 02 February 2018

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

*Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

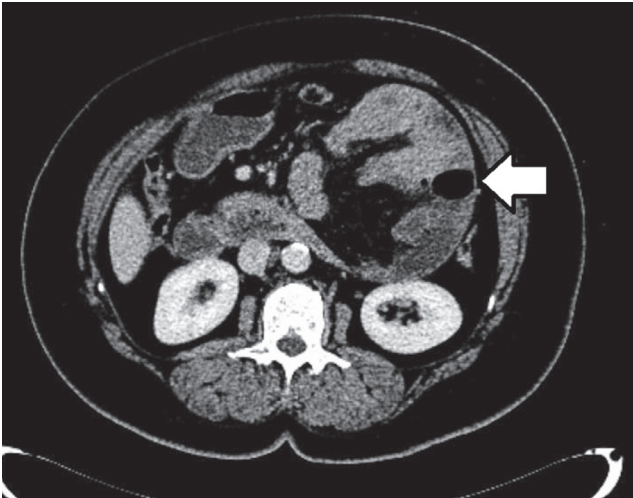


Figure 1. Intestinal loops clumped to left upper quadrant in axial section on computed tomography

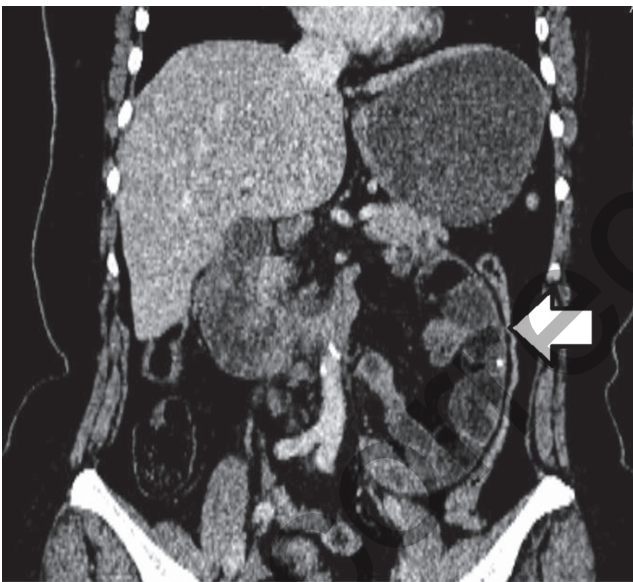


Figure 2. Pathognomonic image of small intestinal loops clumped in left upper quadrant in coronal section on computed tomography

lactate dehydrogenase 275 U/L. X-ray, was unremarkable except for dense gas appearance in the left quadrant. On abdominal CT scan, it was determined that jejunal and ileal intestinal loops were localized in the left upper quadrant of the abdomen as encapsulated and the diagnosis of LPH was made (Figure 1-3). The patient underwent emergency laparotomy. During laparotomy, it was observed that 70 cm of jejunal and ileal small intestinal segments from the defect in close proximity to Treitz ligament were settled posterior to transverse mesocolon (Figures 4, 5). The small intestinal loops that entered into the hernial sac were reduced. While evaluating the intestines, no finding of necrosis was confronted and the blood supply was found

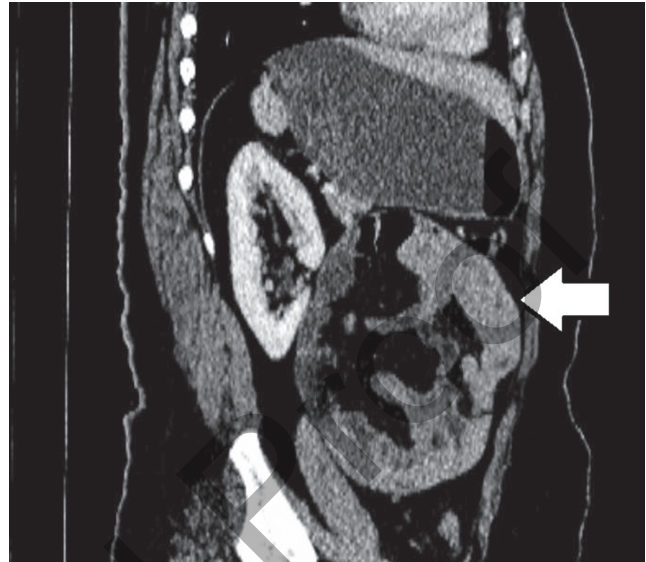


Figure 3. Intestinal loops clumped to left upper quadrant in sagittal section on computed tomography

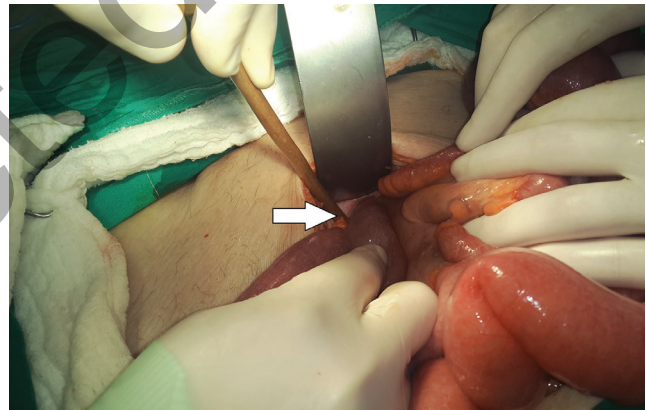


Figure 4. Hernia sac and small intestinal loops removed from inside of it, after laparotomy

to be satisfactory. The entrance of the hernial sac was repaired by closing primarily with 1.0 Vicryl. The patient who did not have any problems during postoperative follow-up started to be fed orally on the day two and was discharged on the day four. She is being followed up problem-free for approximately two years.

Written informed consent was by participant signed.

Discussion

Internal herniations, which may be congenital or acquired, are one of the rare causes of intestinal obstruction. Among causes of intestinal obstruction, internal herniations account for 0.5% to 5.8% of all cases (4). There are various types of internal herniations, the most common one being PH (53%) (2,3,5,6). Other types of internal herniations may include pericecal (13%), epiploic foramen (8%), trans-mesenteric and trans-

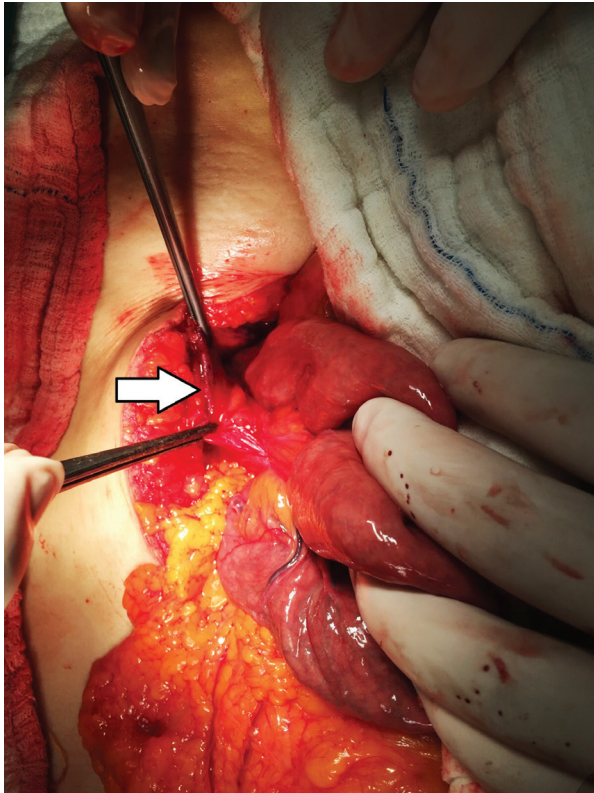


Figure 5. Image concerning entrance of hernia sac that obtained after the small intestinal loops within the hernia sac were reduced mesocolic (8%), intersigmoid (6%) and retro-anastomotic (5%) (5). Although the patient presented in the article was female, it is more prevalent in males. It occurs at any age, however, it is diagnosed most commonly at ages between 40 and 60 (2,3). PH has two types: right-sided and left-sided which is 3 fold more prevalent than right-sided PH (2,3).

Pathogenesis of PH has been thought to result from problems occurring during rotation and fixation of the midgut (1). Small intestinal loops enter into a cavity called fossa of Landzert, which is localized between the mesocolon and posterior abdominal wall, lateral to 4th part of the duodenum and posterior to the inferior mesenteric vein, forming this herniation (7). Clinical manifestations of LPH has a broad spectrum which may vary between mild nonspecific abdominal pains to signs of severe peritonitis (2,6,8). Although nausea, vomiting, abdominal pain, constipation and distension may not be present in all patients, they are major symptoms in many patients, as they were in our patient. Many patients may describe a history of previous nonspecific short-lasting abdominal pain (6). Symptoms seen in this clinical entity may share similarities with various different intraabdominal pathologies and, therefore, making diagnosis of LPH may be challenging. Likelihood of small intestinal loops entered into a hernial

sac to reduce spontaneously to intraabdominal cavity may be another reason of missing out of the diagnosis in patients who present with subtle abdominal findings. On X-ray, small intestinal loops clumped into LPH sac may be observed; if ileus is present, dilated loops and air-fluid levels may be seen (9). CT is quite successful in diagnosis. On CT, LPH sac encapsulated cluster of small intestinal loops may be observed, as it was the case in our patient, and generally diagnostic (10). Additionally, on CT, there may be some other findings suggesting LPH, these may include dilated small intestinal loops proximal to the obstruction and air-fluid levels; anterior transposition of the stomach, distal transposition of the transverse colon and inferomedial transposition of the duodenojejunal junction, due to mass effect; and findings suggesting dilation or distension of mesenteric vessels or anterior transposition due to pressure (2,4). However, there are cases which cannot be diagnosed via CT but diagnosed through laparotomy or laparoscopy. Barium imaging techniques may be beneficial in diagnosis (4). Laparoscopic or open surgical methods may be preferred in the treatment of LPH (2,8). Primary sewing of entrance of the sac after the intestinal loops stuck in the hernial sac are reduced is the most commonly recommended and performed method and the method also we preferred. Absorbable or non-absorbable sutures may be used (8). Leaving entrance of the hernial sac as dilated may also be considered as a treatment but it is rarely preferred (8,11). There are surgeons who recommend complete excision of the hernial sac but its application is generally avoided, as it may cause mesocolic or vascular injury (8,11). In the presence of necrosis, that is usually observed in advanced stage, resection may be required due to increased risk of mortality and morbidity (6,12). Laparoscopic approach has been reported to reduce postoperative pain, to shorten the length of hospital stay, to allow early oral feeding and to decrease postoperative morbidity (2). In conclusion, LPH is a rare cause of acute abdomen. Prompt diagnosis in patients presenting with clinical manifestations of intestinal obstruction is extremely important for saving the patient's life. Although CT is successful in diagnosis, in these rarely seen cases, it is important to be familiar with characteristic CT images and to consider LPH in pre-diagnosis. It should be remembered that a delay in diagnosis may be mortal for a patient.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.U., E.A., M.A.U., Concept: M.U., E.A., M.A.U., Design: M.U., E.A., Data Collection or Processing: M.U., M.A.U., Analysis or Interpretation: M.U., E.A., Literature Search: M.U., E.A., M.A.U., Writing: M.U.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support

References

1. Hassani KI, Aggouri Y, Laalim SA, Toughrai I, Mazaz K. Left paraduodenal hernia: A rare cause of acute abdomen. *Pan Afr Med J* 2014;17:230.
2. Zizzo M, Smerieri N, Barbieri I, Lanaia A, Bonilauri S. Laparoscopic treatment of acute small bowel obstruction due to left paraduodenal hernia: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2016;20:87-91.
3. Öztaş M, Can MF, Öztürk E, Yağcı G. A rare pathology that caused high-level intestinal obstruction: Left paraduodenal hernia. *Ulus Cerrahi Derg* 2013;29:92-5.
4. Gusz JR, Wright LM. Intestinal obstruction secondary to left paraduodenal hernia. *J Surg Case Rep* 2015;2015:rjv090.
5. Meyers MA. *Dynamic radiology of the abdomen: normal and pathologic anatomy*, 4th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 1994.
6. Martin LC, Merkle EM, Thompson WM. Review of internal hernias: radiographic and clinical findings. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:703-17.
7. Mathieu D, Luciani A. Internal abdominal herniations. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:397-404.
8. Kulkarni GV, Salgaonkar HP, Sharma PC, Chakkarvarty NR, Katara AN, Bhandarkar DS. Laparoscopic repair of left paraduodenal hernia: Report of two cases and review of the literature. *Asian J Endosc Surgery* 2016;9:157-60.
9. Lin TP, Liu CH. Left Paraduodenal Hernia with Bowel Strangulation. *Intern Med* 2017;56:983-4.
10. Cengiz MB, Hasbahceci M, Cipe G, Karatepe O, Muslumanoglu M. Acute intestinal obstruction secondary to left paraduodenal hernia: a case report. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2013;19:573-5.
11. Poh BR, Sundaramurthy SR, Mirbagheri N. Left paraduodenal hernia causing small bowel obstruction. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1377-8.
12. Kabbani D, Salem A, Holloway DK. Paraduodenal herniation: An internal herniation in a virgin abdomen. *Int J Surg Case Rep* 2014;5:1148-50.