



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2017
Cilt/Volume 55
Sayı/Issue 2
Haziran/June

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

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Reşit Murat Açıkalin

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

E-mail: magiacikalin@hotmail.com

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

Mustafa Velet

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

E-mail: mustafavelet@yahoo.com

Esmayüce Taş

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

E-mail: esmayuceatas@yahoo.com

İstatistik Editörü / Statistical Editor

Ahmet Dirican

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

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 İllkeleri'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.



Yayıncı/Publisher
Erkan Mor

Yayın Yönetmeni/Publication Director
Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Eren Arsel
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Ebru Boz
Eda Kolukısa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Melis Kuru
Zeynep Altındağ

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Büşrah Toparslan

Mali İşler Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

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, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 280 00 09

Basım Tarihi/Printing Date: Haziran 2017/June 2017

ISSN: 1302-0072

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

Istanbul 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

Evrım 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 Tevfik Ecdar

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

Murat Esvli

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

Haldun 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 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 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



Abdülbaki Kumbasar

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

Meral Mert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi 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

Özcan Nazlıcan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği (Emekli), 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 Özturan

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

Yıldıray 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

Saliha 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 yayınlır.

Haseki Tıp Bülteni, **Gale/Cengage Learning, Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, Reaxys, Engineering Village, Emerging Sources Citation Index (ESCI), TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ ve Türkiye Atf 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, "hakem 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, yazılıma 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 verilmektedir.

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 Fındıkzade - 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 yazarların 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, Emerging Sources Citation Index (ESCI), TUBITAK/ULAKBIM, CINAHL, DOAJ, 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-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

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-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

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, editör mektupları, ve kongre/toplantı duyuruları da yayımlanır.

Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı otorite arasında 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 vermelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayımlanma durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm öforler bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren formu doldurarak yayına katılmalıdırlar.

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 başvuru ücretli veya makale işlem ücretli uygulamamaktadır.

Genel Kurallar

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

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, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz. Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla, arial/times new roman karakteri ve kenarlarında 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), 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 sayıda 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 sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmamalıdır. Yazılı olarak bilgilendirilmiş bir onay verilmediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bilgilendirilmiş 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, bilgilendirilmiş onay alınmalıdır. Örneğin, hasta fotoğraflarında göz bölgesini maskelemek, yetersiz bir gizlilik sağlanmasındır.

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" (<https://oacu.nih.gov/regulations-standards/>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından 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 çalışması ve maddi destekleri bildirmelidirler.

Orijinal Makaleler

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

Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dildaki yayınlarda ise yazının Türkçe başlığı 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 yazaran adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazılarıyla iletişimde öncelikle e-posta adresi ve mobil telefon kullanılmadığından, 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 özetli 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 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir. Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metinlerdekinden 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 ayrıntılar içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazıların bulgular 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 kısaltılmamalıdır.

4) Kaynaklar: Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmaktadır. 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. Altından fazla yazının 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, Santilli 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: Getzen 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, Pienne TE, Reinhoff O, 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):124 screens. Available from: 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 alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amaçla hazırlanmalı ve metnin tekrar olmamalıdır. Başka bir yayından alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

Özel Bölümler

1) Derlemeler: Derginin ilgi alanına giren tüm derlemeler editörlerce değerlendirilir; editörler ayrıca konusundaki 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) Editör Mektupları: Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirmeler yazılmalıdır. 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-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

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 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, 191."

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;25:1189-92.

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: Katzung 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 O, 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/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Thesis: Kaplan SL. 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 Advar 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

- 85 Güncel Tedavi Kılavuzları Işığında Kronik İskemik Kalp Hastalığı Tedavisine Yaklaşım**
Muhsin Kalyoncuoğlu, Semî Öztürk, Gündüz Durmuş, Bengisu Keskin, Mehmet Mustafa Can, İstanbul, Türkiye
- 101 Deneysel Kapalı Kafa Travması Oluşturulan Sıçanlarda Piknogenol'ün® Uzaysal Öğrenme ve Bellek Fonksiyonlarına Etkisi**
Afşin Emre Kayıpmaz, Remzi Erdem, Cem Yılmaz, Emine Ebru Deniz, Cemil Kavalcı, Alperen Özdemir, İrem Güler, Eda Caferoğlu, Fatma Serra Kalyoncu, Özgür Güven, Ankara, Türkiye
- 106 Yoğun Bakım Hastalarının Sağkalımında Bazal Verilerin Etkisi**
İbrahim Akkoç, Nadir Alpay, Mehmet Toptaş, İlke İşitemiz, Hasibe Sunul, Egemen Cebeci, Hidayet Nedret Ergüven, Ecder Özenç, Savaş Öztürk, İstanbul, Kırklareli, Türkiye
- 111 Yenidoğan İşitme Tarama Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi ve Önemi**
Alaaddin Yorulmaz, Umut Genç, Fatma Hilal Yılmaz, Semra Küçüksümbül, Konya, Türkiye
- 119 Çomak Parmak Deformitesinin Düzeltilmesinde Yeni Bir Yöntem: Modifiye Antenna Prosedürü**
Süleyman Taş, İstanbul, Türkiye
- 125 Transatlantik Toplulukları Fikir Birliği II TASC D Grubundaki Diyabetik Ayak Yarasına Sahip Olgularda Diz Altı Perkütan Transluminal Anjiyoplasti**
Mehmet Burak Çildağ, Ömer Faruk Kutsi Köseoğlu, Mustafa Bülent Ertuğrul, Aydın, Türkiye
- 131 Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı**
Gökçen Tuğba Çevik, Sibel Güldiken, Neslihan Soysal Atile, Hüseyin Çelik, Mehmet Çelik, Semra Aytürk, Necdet Süt, Ayşe Armağan Tuğrul, Edirne, Türkiye
- 137 Endolarengeal Lazer Cerrahisi Sonrası Karbon Granülomu**
Burak Ertaş, İsmet Emrah Emre, Elif Aksoy, Arif Ulubil, Melih Güven Güvenç, Hasan Tanyeri, Ömer Faruk Ünal, İstanbul, Türkiye
- 142 Nefroloji Kliniğimizde Geçici Kateter Uygulamaları ve Komplikasyonları: Bir Yıllık Klinik Deneyim**
Özger Akarsu, Ahmet Yavuz, Ferhan Aytuğ, Egemen Cebeci, Ergün Parmaksız, Meral Meşe, Zerrin Bicik Bahçebaşı, İstanbul, Türkiye
- 146 Prostat Biyopsisinde Prostat Spesifik Antijen Eşik Değeri Ne Olmalıdır?**
Hasan Deliktaş, Hayrettin Şahin, Muğla, Türkiye
- 151 Erişkinde Nadir Bir Akut Karın Nedeni: İntestinal Malrotasyon**
Mürşit Dincer, Gamze Çıtlak, Muzaffer Akıncı, İstanbul, Türkiye
- 154 Periferik İnterkostal Sinir Kaynaklı Asemptomatik Schwannoma**
Yunus Aksoy, Çiğdem Obuz, Necati Çitak, Özgür İşgörücü, Songül Büyükkale, Adnan Sayar, İstanbul, Türkiye
- 157 Bir Çocuk Hastada Piyoderma Gangrenozum ile Henoch-Schönlein Purpurasının Alışılmadık Birlikteliği**
Nilgün Selçuk Duru, Melike İrem Petan, Hale Sandıkçı Suiçmez, Murat Eevli, Özgür Kasapçopur, İstanbul, Ankara, Türkiye
- 161 Nadir Bir Artroplastik Komplikasyonu: Metallozis**
Cansu Benli Işık, Halide Nur Ürer, Saime Gül Barut, Mustafa Fehmi Akyıldız, Doğan Atılhan, İstanbul, Türkiye

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki



Contents

- 85** **Current Approach to the Chronic Ischemic Heart Disease in the Light of the Current Diagnosis and Assessment Guidelines**
Muhsin Kalyoncuoğlu, Semi Öztürk, Gündüz Durmuş, Bengisu Keskin, Mehmet Mustafa Can, İstanbul, Turkey
- 101** **The Effect of Pycnogenol® on Spatial Learning and Memory in Rats with Experimental Closed Head Injury**
Afşin Emre Kayıpmaz, Remzi Erdem, Cem Yılmaz, Emine Ebru Deniz, Cemil Kavalcı, Alperen Özdemir, İrem Güler, Eda Caferoğlu, Fatma Serra Kalyoncu, Özgür Güven, Ankara, Turkey
- 106** **Effect of Baseline Datas on the Survival of Intensive Care Unit Patients**
İbrahim Akkoç, Nadir Alpay, Mehmet Toptaş, İlke İşitemiz, Hasibe Sunul, Egemen Cebeci, Hidayet Nedret Ergüven, Ecder Özenç, Savaş Öztürk, İstanbul, Kırklareli, Turkey
- 111** **Evaluation and Importance of Our Newborn Hearing Screening Results**
Alaaddin Yorulmaz, Umut Genç, Fatma Hilal Yılmaz, Semra Küçüksümbül, Konya, Turkey
- 119** **A New Technique for Correction of Hook Nail Deformity: Modified Antenna Procedure**
Süleyman Taş, İstanbul, Turkey
- 125** **Infrapopliteal Percutan Transluminal Angioplasty of Patients with TASC D Group Diabetic Foot Lesions According to the Transatlantic Inter-Society Consensus II**
Mehmet Burak Çildağ, Ömer Faruk Kutsi Köseoğlu, Mustafa Bülent Ertuğrul, Aydın, Turkey
- 131** **Prevalence of Metabolic Syndrome in Primary Hyperparathyroidism**
Gökçen Tuğba Çevik, Sibel Güldiken, Neslihan Soysal Atila, Hüseyin Çelik, Mehmet Çelik, Semra Aytürk, Necdet Süt, Ayşe Armağan Tuğrul, Edirne, Turkey
- 137** **Post Endolaryngeal Laser Surgery Carbon Granuloma**
Burak Ertaş, İsmet Emrah Emre, Elif Aksoy, Arif Ulubil, Melih Güven Güvenç, Hasan Tanyeri, Ömer Faruk Ünal, İstanbul, Turkey
- 142** **Temporary Catheter Insertions and Complications in Our Nephrology Clinic: Clinical Experience of One Year**
Özger Akarsu, Ahmet Yavuz, Ferhan Aytuğ, Egemen Cebeci, Ergün Parmaksız, Meral Meşe, Zerrin Bicik Bahçebaşı, İstanbul, Turkey
- 146** **What Should Be the Prostate Specific Antigen Threshold for Prostate Biopsy?**
Hasan Deliktaş, Hayrettin Şahin, Muğla, Turkey
- 151** **A Rare Cause of Acute Abdomen in Adults: Intestinal Malrotation**
Mürşit Dincer, Gamze Çitlak, Muzaffer Akıncı, İstanbul, Turkey
- 154** **Schwannoma Originating from the Periphereral Intercostal Nerves**
Yunus Aksoy, Çiğdem Obuz, Necati Çitak, Özgür İşgörücü, Songül Büyükkale, Adnan Sayar, İstanbul, Turkey
- 157** **An Unusual Association of Pyoderma Gangrenosum with Henoch-Schonlein Purpura in a Child**
Nilgün Selçuk Duru, Melike İrem Petan, Hale Sandıkçı Suiçmez, Murat Elevli, Özgür Kasapçopur, İstanbul, Turkey, Ankara, Turkey
- 161** **A Rare Complication of Arthroplasty: Metallosis**
Cansu Benli Işık, Halide Nur Ürer, Saime Gül Barut, Mustafa Fehmi Akyıldız, Doğan Atılhan, İstanbul, Turkey



Güncel Tedavi Kılavuzları Işığında Kronik İskemik Kalp Hastalığı Tedavisine Yaklaşım

Current Approach to the Chronic Ischemic Heart Disease in the Light of the Current Diagnosis and Assessment Guidelines

Muhsin Kalyoncuoğlu, Semi Öztürk, Gündüz Durmuş, Bengisu Keskin*, Mehmet Mustafa Can

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

*İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

İskemik kalp hastalıklarının (İKH) hemen hemen yarısında ilk başvuru şekli kronik stabil anginadır. Tanı ve tedavideki son yıllardaki gelişmelere rağmen, İKH hala ülkemizdeki ve sanayileşmiş toplumdaki en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik stabil angina tedavisinde temel hedef miyokard infarktüsü ve ölümü engelleyerek yaşam beklentisini uzatmak ve anginanın sıklığını ve şiddetini azaltarak hayat kalitesini arttırmaktır. Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar anti-iskemik ve anti-anginal tedavinin temel taşını oluştururken, mevcut geleneksel ajanlara rağmen dirençli anginası olan hastalarda yeni anti-anginal ajanların kullanılması düşünülmelidir. Farmakolojik ajanların yanında hastaların tedavi planlaması içinde mutlaka yaşam tarzı değişiklikleri yer almalı ve hastalar bu konuda sıkı sıkıya bilgilendirilmelidir. Her ne kadar kronik stabil angina revaskülarizasyon tedavilerinin (perkütan koroner girişim veya koroner arter by-pass cerrahisi) mortalite ve prognoz üzerine optimal medikal tedaviye üstünlüğü gösterilememiş olsa da optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda anginayı ve anti-anginal ilaç kullanımını ihtiyacı daha etkili bir şekilde azalttığı, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini daha fazla iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu yazımızda Amerikan Kalp Cemiyeti ve Avrupa Kalp Cemiyeti tanı ve yönetim kılavuzları ışığında kronik stabil angina güncel yaklaşımı özetlemeye çalıştık.

Anahtar Sözcükler: İskemik kalp hastalığı, medikal tedavi, revaskülarizasyon

Abstract

Initial presentation in almost half of the patients with chronic ischemic heart disease (IHD) is chronic stable angina. Despite recent improvements in diagnosis and treatment, IHD still appears to be the most important cause of morbidity and mortality in our country and industrialized countries. The main aim of the treatment of chronic stable angina is to increase life expectancy and to improve quality of life by reducing the frequency and severity of angina. Beta-blockers, calcium channel blockers and nitrates constitute the main stones of anti-ischemic and antianginal treatment; new antianginal agents should be considered in patients with resistant angina despite usage of traditional agents. It is essential to add lifestyle modifications to pharmacological treatment and patients should be informed firmly. Even though revascularization therapy has not been shown to be superior to the optimal medical therapy in prognosis and mortality in chronic stable angina, it reduces angina and necessity to anti-anginal medications and improves exercise capacity and quality of life in patients who are symptomatic despite optimal medical therapy. In this review, we summarized the current approach to chronic stable angina in the light of the American College of Cardiology and European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and assessment of chronic stable angina.

Keywords: Ischemic heart disease, medical therapy, revascularization

Giriş

Yirminci yüzyılın ortalarından itibaren kalp damar hastalıkları (KDH) en fazla ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya sağlık teşkilatının verilerine göre günümüzde gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin %48,6'sı

KDH'ye bağlıdır. İskemik kalp hastalıklarının (İKH) yaklaşık %50'sinde ilk başvuru şekli kronik stabil anginadır. Tanı ve tedavideki son yıllardaki gelişmelere rağmen, İKH hala ülkemizdeki ve sanayileşmiş toplumdaki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Muhsin Kalyoncuoğlu

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

Tel.: +90 212 531 59 47 E-posta: mkalyoncuoglu80@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 09 Aralık 2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20 Ocak 2017

©Copyright 2017 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 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Kararlı koroner arter hastalığında (KKAH) tedavinin temel hedefi kardiyovasküler (KV) morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavi yöntemlerini üç başlık altında toplamak mümkündür;

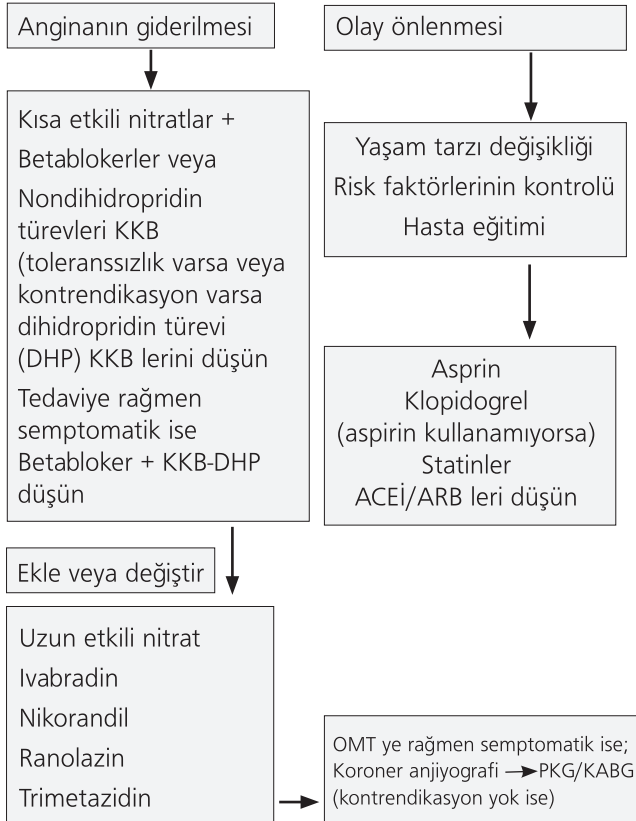
- 1) Yaşam tarzı değişiklikleri, risk faktörlerinin kontrolü, kanıta dayalı farmakolojik tedavi ve hasta eğitimi,
- 2) Revaskülarizasyon tedavileri (perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter by-pass greftleme (KABG)),
- 3) Dirençli angina tedavi yöntemleri (farmakolojik veya revaskülarizasyon tedavi yöntemleri).

1) Yaşam Tarzı Değişiklikleri ile Risk Faktörlerinin Kontrolü ve Farmakolojik Tedavi

KKAH'da tıbbi tedavi yaklaşımı Şekil 1'de kısaca özetlenmiştir.

A) Yaşam Tarzı Değişiklikleri ile Risk Faktörlerinin Modifikasyonu (Tablo 1)

Sigaranın Bırakılması: Sigara KDH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür ve Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) ve Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) tanı ve yönetim kılavuzlarında çevresel sigara maruziyeti de dahil



Şekil 1. Kararlı koroner arter hastalığı da tıbbi tedavide yaklaşım (4) KKB: Kalsiyum kanal blokerleri, ACEİ/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim/Anjiyotensin reseptör bloke edicileri, OMT: Optimal medikal tedaviyle, PKG: Perkütan koroner girişim, KABG: Koroner arter by-pass greftleme

olmak üzere tüm sigara tüketimi çeşitlerinin kullanımının önlenmesi önerilmektedir. Sigaranın kesilmesi tüm koruyucu

Tablo 1. Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda yaşam tarzı modifikasyon önerileri ve hedefleri (3,4,14)

Risk faktörleri	Yaşam tarzı modifikasyon önerileri ve hedefleri
Sigaranın bırakılması	Sigaranın bırakılması ve maruziyetten kaçınılması, sigaranın bırakılması konusunda ısrarcı ve destekçi olunması, farmakolojik destek ajanların (nikotin replasman ajanların, bupropion, veranicline) kullanılması önerilmektedir.
Diyet	-Diyette düşük miktarda doymuş yağ asidi (total kaloringin <7'si), kolesterol (<200mg/gün), trans yağ alımı (total kaloringin <1'i) ve düşük miktarda tuz kullanımı ile bol miktarda taze sebze, meyve ve tahıllı gıdaların alımı önerilmektedir. -Alkollü içeceklerin tüketimi kontrendikasyon yok ise erkeklerde günlük bir-iki kadeh (10-20 gr/gün alkol) ve gebe olmayan kadınlarda günlük bir kadeh (10 gr/gün alkol) ile sınırlandırılmalıdır.
Kilo yönetimi	VKİ 18,5-24,9 kg/m ² ve bel çevresinin erkeklerde <102 cm ve kadınlarda <88 cm olması önerilmekle beraber hedeflenen değerler; erkeklerde <94 cm, kadınlarda <80 cm dir.
Fizik aktivite	Haftada ≥ 3 kez (tercihen yedi gün), 30-60 dakika süren, orta-şiddetli yoğunlukta aerobik egzersiz yapması önerilmektedir.
Lipit yönetimi	-Çok yüksek KDH riski altındaki hastalarda önerilen LDL kolesterol düzeyi hedefi <1,8 mmol/L'dir (<70 mg/dL) veya hedef düzeye ulaşamazsa ve LDL kolesterol düzeyi 1,8-3,5 mmol/L (70-135 mg/dL) arasında ise ≥ 50 oranında düşürülmesi önerilir. -Yüksek KDH riski altındaki hastalarda LDL kolesterol hedefi <2,6 mmol/L'dir (<100mg/dL) veya hedef düzeye ulaşamazsa ve LDL kolesterol düzeyi 2,6-5,1 mmol/L (100-200 mg/dL) arasında ise ≥ 50 oranında düşürülmesi önerilir. -Düşük-orta riskli hastalarda LDL kolesterol düzeyi hedefi <3,0 mmol/L'dir (<115mg/dL). -Trigliserid düzeyleri için belli bir hedef değer olmamakla beraber <1,7 mmol/L (<150 mg/dL) olması arzulanır. Yüksek değerlerde olması durumunda diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilir.
Kan basıncı kontrolü	KB <140/90 mmHg olmalıdır.
Diyabet kontrolü	HbA1c düzeyi <7 (<53 mmol/mol).
Psikoloji yönetimi	Hastaların depresyon ve psikososyal stres varlığı açısından değerlendirilmesi ve bu durumların tespit edilmesi durumunda tedavi için refere edilmesi önerilmektedir.
İKH: İskemik kalp hastalıkları, VKİ: Vücut kitle endeksi, KDH: Kalp damar hastalıkları, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HbA1c: Glikolize hemoglobin, KB: Kan basıncı	

önlemlerin en etkilisi olup, miyokard infarktüsü (MI) sonrası mortalitede %36 azalma ile ilişkili bulunmuştur (3-5). Öğüt, cesaretlendirme ve farmakolojik yardım sigarayı bırakmada başarı oranını artırır. Bu amaçla transdermal nikotin yamaları, sakız veya spreyleri ile nikotin replasman tedavisi koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda güvenlidir ve rutin rutin olarak önerilmelidir. Bupropion veya varenicline gibi farmakolojik ek tedaviler de düşünülebilir. Bupropion ve varenicline'in, KKAH hastalarında kullanılması bazı çalışmalarda güvenli bulunmakla beraber varenicline'in güvenilirliği yakın zamanda yapılan bir meta-analizde sorgulanmıştır (3-8).

Diyet: Sağlıklı bir diyet KDH riskini azaltır. Enerji alımı, sağlıklı bir kiloyu devam ettirebilecek veya ulaşacak miktarla sınırlanmalıdır. Tahıl, yağsız süt ürünleri, meyve ve sebzeler, balık ve yağsız etten oluşan az yağlı diyet önerilmektedir (Tablo 2). Alkollü içeceklerin tüketiminin kontrendikasyon yok ise erkeklerde günlük 1-2 kadeh (10-20 gr/gün alkol) ve gebe olmayan kadınlarda günlük 1 kadeh (10 gr/gün alkol) ile sınırlanması önerilmektedir (3-4,9-12).

Tablo 2. Önerilen diyet alımı (4)
Doymuş yağ asitleri toplam enerji alımının %10'undan az, yerine çoklu doymamış yağ asitleri
Toplam enerji alımının <%1'i trans doymamış yağ asitleri
Günlük <5 gr tuz
Tam buğday ürünlerinden, meyve ve sebzelerden günlük 30-45 gr lif alımı
Günlük 200 gr meyve (iki-üç porsiyon)
Günlük 200 gr sebze (iki-üç porsiyon)
Biri yağlı balık olmak üzere haftada en az iki kez balık
Alkollü içeceklerin tüketimi erkeklerde günlük iki kadeh (20 gr/gün alkol) ve gebe olmayan kadınlarda günlük bir kadeh (10 gr/gün alkol) ile sınırlanmalıdır

Kilo Yönetimi: Hem kilo fazlalığı hem de obezite, KAH'da ölüm riski artışı ile ilişkilidir. Obez ve aşırı kilolu kişiler, kan basıncı, dislipidemi ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkiler elde etmek için kilo verme konusunda öğütlenmelidir. Vücut kitle indeksinin 18,5-24,9 kg/m² ve bel çevresinin erkeklerde <102 cm ve kadınlarda <88 cm olması önerilmekle beraber erkeklerde <94 cm kadınlarda <80 cm olması hedeflenmelidir (3,13-17). Uyku apnesi, KV mortalite ve morbiditesinde artış ile ilişkili bulunmuş olup özellikle obez hastalarda dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir (3,4).

Fizik Aktivite: Düzenli fiziksel aktivite, bilinen KDH'si olan hastalarda KV morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkilidir. İKH olan hastaların haftada ≥ 3 kez, 30 dakika süren, orta şiddetli yoğunlukta aerobik ve izotonik egzersiz (tempolu yürüme, bahçe işleri, ev işleri, yüzme, bisiklet sürme gibi) yapması önerilmektedir. İzometrik egzersizler (eklem hareketi olmaksızın kas kasılmasının olduğu statik egzersiz) miyokard oksijen ihtiyacını arttırdığı için önerilmez (3,4,14). Tablo 3'te fizik aktivite yoğunluk skalası ve örnekleri özetlenmiştir (14,18).

Lipit Yönetimi: Dislipidemisinin, farmakolojik olarak ve yaşam tarzı girişimleri ile lipit kılavuzlarına göre tedavi edilmesi önerilmektedir (4,19). Bilinen KDH'si olan hastalar, KV olaylar için çok yüksek riskli kabul edilir ve bu hastalarda düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesinden bağımsız olarak statin tedavisi düşünülmelidir. Yapılan çalışmaların meta-analizlerinde LDL-K düzeyinde 1,0 mmol/L azalmanın KV mortalite ve ölümcül olmayan MI'de %20-25 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,20). Tedavi hedefi LDL-K düzeyinin <70mg/dL (<1,8 mmol/L) olmasıdır ya da hedef düzeye ulaşamıyorsa LDL-K düzeyinin >%50 oranında azaltılmasıdır. Hastaların çoğunda statin monoterapisi ile bu hedefe ulaşılabilir. Diğer girişimler (Örneğin; fibratlar, resinler, nikotinik asit, ezetimib) LDL-K'yi düşürebilir fakat bu alternatiflerin klinik

Tablo 3. Fizik aktivite yoğunluk sınıflaması (14)					
Mutlak yoğunluk			Rölatif yoğunluk		
Yoğunluk	MET	Örnek	% KHmax	RPE (Borg skala skoru)	Konuşma testi
Hafif	1,1-2,9	Yürüyüş <4,7 km/s hızda, hafif ev işleri	50-63	10-11	
Orta	3-5,9	Hızlı tempolu yürüme (4,8-6,5 km/s hızda), yavaş bisiklet sürme (15 km/s hızda), boyama/dekorasyon, vakumlama, bahçe işleri (çim biçme), golf, tenis (çiftler), dans, su aerobiği	64-76	12-13	Nefes hızlı ama uyumlu tam cümleler konuşabiliyor
Ağır	≥ 6	Yarışmalı yürüyüş, koşu veya jogging, bisiklet sürme >15 km/s, ağır bahçe işleri (sürekli kazma veya çapalama), yüzme turları, tenis (tek)	77-93	14-16	Çok sert nefesle beraber, rahatça uyumsuz bir konuşma yapabiliyor

MET (metabolik eşdeğer) olup aktivite halindeki enerji tüketiminin istirahat halindeki enerji tüketimine bölünmesi ile elde edilir, 1 MET: Dinlenme aşamasında yakılan enerji miktarıdır ve 3,5 mL O₂ kg/dk oksijen tüketimine eşdeğerdir, RPE: Algılanan efor düzeyi (20 puan Borg skoru üzerinden), % KHmax: Maksimum kalp hızı düzey yüzdesi (maks kalp hızı: 220-yaş)

sonuçlar üzerine hiçbir faydası bildirilmemiştir (3,4,14). Yüksek trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi artmış KDH riski ile ilişkili olsa da, klinik çalışma kanıtı tedavi hedeflerini belirlemede şuan için yetersizdir (3,4,21-23).

Kan Basıncı Kontrolü: KDH olan hastalarda aynı zamanda hipertansiyon varsa sistolik kan basıncının (SKB) <140 mmHg ve diyastolik kan basıncının (DKB) <90 mmHg'ye indirilmesi önerilmektedir. SKB/DKB değerlerini 130-139/80-85 mmHg aralığı içindeki değerlere düşürmeyi önermek daha akılcı olabilir. Diyabetiklerde kan basıncı hedefi <140/85 mmHg olarak önerilmektedir (3,4,14).

Kan Şekeri Kontrolü: Diabetes mellitus (DM) KV komplikasyonlar için güçlü bir risk faktörü olup, genellikle glikolize hemoglobin (HbA_{1c}) düzeyinin <%7 (53 mmol/mol) ve bireysel bazda <%6,5-6,9 olacak şekilde (48-52 mmol/mol) tedavi edilmesi önerilmektedir (3,4,14). Bunun yanında glukoz düzeyi kontrolü; yaş, komplikasyonların varlığı ve diyabetin süresi gibi hastanın özelliklerine bağlı olarak bireysel değerlendirmeler temelinde yapılmalıdır. ACC/AHA kılavuzuna göre kronik İKH olanlarda rosiglitazon tedavisinin kullanımı önerilmemektedir (3).

Psikoloji Yönetimi: Anjiyografik olarak KDH tanısı koyulan olguların yaklaşık %20'e depresyon eşlik etmektedir. Birçok gözlemsel çalışmada depresyon ile KV olaylar arasında ilişki gösterilmiştir. KKAH olan olgularda psikoterapi veya seratonin geri alım inhibitörleri güvenli bir şekilde kullanılmakla beraber depresyonun tedavi edilmesinin kardiyak sonlanım noktaları üzerine yararlı etkilerine dair kanıtlar yetersizdir. Aynı zamanda KKAH olan olgularda depresyonun yanı sıra psikososyal stresin azımsanmayacak kadar sık olduğu ve artmış KV olay riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Psikolojik girişimler psikososyal strese karşı koymada ve sağlıklı davranışlar ile yaşam tarzı değişikliklerinin başarıya ulaşmasında etkili olabilmektedir. Bu girişimler bireysel veya grup danışmanlığı, bireysel-davranışçı terapi, stres yönetimi programları, meditasyon, otojenik eğitim, biyolojik geri besleme, nefes alma, yoga ve/veya kas gevşeme teknikleridir. Sonuç olarak klinik olarak anlamlı depresyon, anksiyete veya düşmanlık belirtileri olan hastalarda psikoterapi, farmakoterapi veya ortak bakım programlarının düzenlenmesi düşünülebilir. Böyle bir yaklaşımın kardiyak sonlanım noktaları düzeltereği konusundaki kanıtlar yeterli olmasa da, duygudurum belirtilerini azaltarak ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumu arttırarak yaşamın sağlık kalitesinin arttırılmasına ve KAH'dan korunmaya destek olabilir (3,4,14).

B) Farmakolojik Tedavi (Tablo 4)

Platelet İnhibitörleri: Kontrendikasyon olmadıkça akut ve kronik İKH olan hastaların hepsine rutin olarak süresiz 75-162 mg/gün aspirin kullanması önerilir. Aspirine

alerjisi veya intoleransı olan ve aspirin kullanamayan hastalara 75 mg/gün klopidogrel verilebilir. 75-162 mg/gün aspirin ve 75 mg/gün klopidogrel kombinasyonunun KKAH olan hastalarda kullanımının KV olayları önlemede faydası gösterilmemiş olmakla beraber seçilmiş yüksek riskli hastalarda kullanımı düşünülebilir fakat rutin kullanımı önerilmemektedir. Kronik İKH'de dipridamol kullanımı ise önerilmez (3,4,24,25).

Beta Blokerler: Beta bloker tedavi angina tedavisinin köşe taşlarından biri olup, anti iskemik özellikleri yanında antihipertansif ve antiaritmik etkilere de sahiptir. Kalpte β_1 ve adrenerjik reseptörleri bloke ederek miyokardiyal kontraktileti ve kalp hızını azaltarak oksijen ihtiyacını azaltırlar. Ayrıca sol ventrikül duvar geriliminde azalmaya yol açarak kan akımının epikarddan endokarda yeniden dağılımına izin verir. MI sonrası beta bloker kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. MI öyküsü olmayan stabil anginalı hastalarda mortalite üzerine etkisi tam olarak kanıtlanmamış olmakla beraber semptomatik düzelme üzerine olumlu etkileri dokümanite edilmiştir. Kronik stabil anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi veya hafifletilmesi için beta bloker tedavi kullanılmalıdır. Akut koroner sendrom (AKS) öyküsü ve normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) olan hastalarda üç yıla kadar devam edilmek suretiyle, reinfarktüsü ve ölümü önlemek amacıyla beta bloker ajanlar kullanılmalıdır. Aynı şekilde LVEF \leq %40 olan kalp yetersizliği veya geçirilmiş infarktüsü olan hastalarda da beta bloker ajanlar (karvedilol, metoprolol süksinat veya bisoprolol) reinfarktüsü ve ölümü önlemek amacıyla kullanılmalıdır. Koroner veya nonkoroner vasküler hastalığı olan ve yukarıdaki kriterler dışında kalan tüm hastaların kronik tedavisinde reinfarktüsü ve ölümü önlemek amacıyla beta bloker kullanımı düşünülebilir. Beta bloker kullanımı ile ilgili en önemli yan etkiler β_2 reseptörlerin blokajı ile ilişkilidir. Bronkokonstrüksiyon, diyabetik hastalarda hipoglisemik reaksiyonların maskelenmesi, klodikasyonda kötüleşme, yorgunluk, egzersiz yapamama, libido azalması, erektil disfonksiyon başlıca yan etkileridir. Bunların yanında daha çok beta bloker ajanların lipid solübilitesi ile ilişkili olduğu düşünülen uykuya meyil, letarji, depresyon ve canlı rüya görme gibi santral sinir sistemiyle ilişkili yan etkileri de olabilir. Bunlara ek olarak beta bloker kullanımına bağlı semptomatik bradikardi ve kalp yetersizliğinde kötüleşme de görülebilir. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ile beraber kullanıldığında ciddi bradikardi ve hipotansiyon görülebilir. Stabil angina tedavisinde beta bloker dozunun istirahatte kalp hızı 55-60/dk olacak şekilde ayarlanması önerilir. İlaç kesileceği zaman dozun 3-10 gün içinde azaltılarak kesilmesi anginal alevlenmeyi önlemek açısından önemlidir (3,4,24,26-30).

Kalsiyum Kanal Blokerleri: KKB'ler vasküler düz kas ve miyokard hücrelerinde kalsiyum kanallarını bloke ederek arteriyel dilatasyon ve kontraktilitede azalma ile miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltırlar. Bu etkilerine ek olarak koroner dilatasyon yaparak koroner spazmı önler. Ayrıca verapamil ve diltiazem (nondihidropridin ajanlar) kalp hızını azaltır. KKB'ler üç grup altında sınıflandırılır;

- 1) Dihidropridin türevleri (amlodipin, nifedipin gibi),
- 2) Benzothiazepinler (diltiazem),
- 3) Fenilalkilaminler (verapamil).

Yapılan çalışmalarda KKB'lerin angina/iskemi iyileştirmede beta blokerler kadar etkili olduğu, anginal atakların sayısını azalttığı ve eforla ilişkili ST segment depresyonunu hafiflettiği gösterilmiştir (3,4,24,26-28,31,32). Dolayısıyla beta blokerlerin yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği durumlarda yavaş salımlı uzun etkili

dihidropridin ve nondihidropridin ajanların kombinasyonu veya monoterapide kullanılmaları düşünülebilir. Bunun yanında beta bloker tedaviye alternatif olarak antianginal olarak başlangıç tedavisi olarak uzun etkili nondihidropridin türevi ajanların kullanımı da düşünülebilir. KKB kullanımı ile en sık görülen yan etkiler hipotansiyon, flushing, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Nondihidropridin türevi ajanların kullanımı ile beraber konstipasyon sıklıkla görülür (3,4,24,26-28).

Nitrogliserin ve Nitratlar: Kalbin iş yükünü ve oksijen ihtiyacını sol ventrikül ön yük ve ard yükünü azaltırlar. Bunun yanında diyastol sonu basıncı azaltarak, epikardiyal damarların vazodilatasyonu ve iskemik dokuya kollateral kan akımını iyileştirerek kan akımını iskemik subendokarda yönlendirerek yeniden dağıtır. Sonuç olarak efor ilişkili miyokard iskemisini azaltabilir, semptomları hafifletir ve

Tablo 4. 2013 Avrupa Kalp Cemiyeti ve 2012 Amerikan Kalp Cemiyeti kılavuzlarına göre kararlı koroner arter hastalığı yönetiminde farmakolojik tedavi önerileri (3,4)

Endikasyonlar	2012 ve 2014 Focused Update Kararlı KAH Tanı ACC/AHA ve Yönetimi Kılavuzu önerileri	2013 ESC KAH Tanı ve Yönetimi Kılavuzu önerileri
Anjina/iskemi tedavisi		
Kısa etkili nitratlar önerilmektedir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B
Kalp hızını ve semptomları kontrol etmek için tedavide ilk olarak beta blokerler ve/veya kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmelidir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Kalp hızı, kan basıncı ve toleransa göre, ikinci sıra tedavide, uzun etkili nitratlar veya ivabradin veya nikorandil veya ranolazin eklenmesi önerilmektedir	Sınıf 2a Kanıt Düzeyi A; Beta-blokerle kombinasyonu Sınıf 2a Kanıt Düzeyi B; İlk basamak tedavide (Öneriler sadece ranolazin için)	Sınıf 2a Kanıt Düzeyi B
İkinci sıra tedavi için trimetazidin kullanılması düşünülebilir	-	Sınıf 2b Kanıt Düzeyi B
Komorbidite/toleransa göre seçilmiş hastalarda ikinci sıra tedavinin birinci sıra olarak kullanılması düşünülebilir	-	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi C
Geniş iskemik alanı (>%10) olan asemptomatik hastalarda beta blokerlerin kullanılması düşünülebilir	-	Sınıf 2a Kanıt Düzeyi C
Vazospastik anjinası olan hastalarda, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratların kullanılması düşünülebilir ve b-blokerlerden kaçınılmalıdır	-	Sınıf 2a Kanıt Düzeyi B
Olay önlenmesi		
Tüm KKAH hastalarına günlük düşük doz (75-162 mg) aspirin önerilmektedir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Aspirine toleranssızlık durumunda alternatif olarak klopidogrel endikedir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B
Tüm KKAH hastalarına statinler önerilmektedir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Diğer durumların varlığında (ör: kalp yetersizliği, hipertansiyon veya diyabet) ADE inhibitörlerinin (veya ARB'ler) kullanılması önerilmektedir	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Şelasyon tedavisi	Sınıf 2 Kanıt Düzeyi B (2014 Update)	-
Sınıf 1: Önerilir/gereklidir, Sınıf 2a: Yarar>risk, düşünülmelidir, Sınıf 2b: Yarar>risk düşünülebilir, Sınıf 3: Önerilmez, Kanıt düzeyi A: Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya meta-analizlerden elde edilen veriler, Kanıt düzeyi B: Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler, Kanıt düzeyi C: Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar, KAH: Koroner arter hastalığı, ACC/AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti, ESC: Avrupa Kalp Cemiyeti KKAH: Kararlı koroner arter hastalığı, ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri		

egzersiz toleransını arttırır. Dolayısıyla beta blokerlerin yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği durumlarda uzun etkili nitratların kombinasyonu veya monoterapiye kullanılmalıdır. Bunun yanında anginal atağının erken giderilmesini sağlamak için kısa etkili sublingual nitroglicerinin veya nitroglicerinin sprey kullanılması önerilir. KKAH'de nitratların prognoz üzerine etkisini değerlendiren uzun süreli bir çalışma yoktur. Ancak akut Mİ sonrası yapılan çalışmalarda nitrat kullanımının sağkalım ve prognoz üzerine yararı gösterilememiştir (33,34). Uzun etkili nitratların endotel üzerine olumsuz etkileri nedeniyle ilk tercih olarak değil de beta bloker ya da KKB'lerin kullanılmadığı, tolere edilemediği ya da yeterli olmadığı hallerde tercih edilmesi önerilmektedir (3,4,35). Oral nitratlar reflüyü önlemek için yemeklerle alınmalıdır. Baş ağrısı sık olarak görülür. Ciddiyeti sürekli kullanım ile azalır ve genelde doz azaltılmasıyla kontrol edilebilir. Bunun yanında flushing, baş dönmesi ve postural hipotansiyon görülebilir. İlk 24 saat içinde sildenafil ve verdanafil veya 48 saat içinde tadalafil kullanımı durumunda hayatı tehdit eden ciddi hipotansiyon gelişebileceğinden bu süre içinde bu ilaçları alan hastalarda nitrat kullanımından kaçınılmalıdır. Uzun süre nitroglicerinin ve uzun etkili nitratların kullanımının ana problemi nitrat toleransının gelişimidir. Bu durum yeterli nitratsız aralıklarla (8-12 saat) nitrat tedavisinin yapılması ile aşılabılır (3,4,24,26-28).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADEİ) sol ventriküler disfonksiyonu yokluğunda dahi İKH'de potansiyel KV koruyucu etkileri ile morbidite ve mortaliteyi azalttığı uzun zamandan beri bilinmektedir (24,26-28,36,37). Başlıca ön yükü ve bir miktar da ard yükü azaltarak miyokard oksijen ihtiyacını azaltarak kronik stabil angina tedavisinde faydalıdır. Kontrendikasyon olmadıkça hipertansiyon, diyabet veya EF \leq %40 olan stabil anginalı olgularda ADEİ'ler kullanılmalıdır. Normal LVEF'ye sahip stabil anginalı olgularda da kullanılması düşünülmelidir. ADEİ'lerin tolere edilemediği durumlarda aynı sınıfla önerilerle anjiyotensin reseptör blokerleri kullanılır. Öksürük, hiperkalemi, azalmış glomerüler filtrasyon hızı, ürtiker, anjiyoödem ADEİ'lerin ciddi yan etkileri arasındadır. Herediter anjiyoödem ve bilateral renal arter darlığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (3,4,24,26-28).

Lipit Düşürücü Ajanlar:

KAH olan hastalarda 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz (HMG-KoA) redüktaz inhibitörlerinin (statinler) hastalık progresyonunu ve KV olayları azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (24,26-28,38-43). KAH veya KAH eşdeğeri olan olgular KV olaylar için yüksek riskli kabul edilirler veya bu hastalara yaşam tarzı değişikliğine ek olarak kontrendikasyon veya belgelenmiş advers olay olmadıkça LDL-K düzeyinden bağımsız olarak statin tedavisinin verilmesi önerilmektedir

(3,4,14,20). Tedavi hedefleri LDL-K düzeyinin <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) olmasıdır ya da hedef düzeye ulaşamıyorsa LDL-K düzeyinin >%50 oranında azaltılmasıdır (3,4,14,24,44). Hastaların çoğunda statin monoterapi ile bu hedefe ulaşılabilir. Fakat tedaviye yanıtın alınmadığı durumlarda diğer girişimler (Örneğin; fibratlar, resinler, nikotik asit, ezetimib) LDL-K düzeyini düşürebilir fakat bu alternatiflerin klinik sonuçlar üzerine hiçbir faydası bildirilmemiştir. Nikotik asit LDL-K ve trigliserid seviyelerini azaltırken HDL-K düzeyini arttırır. Ayrıca lipoprotein (a) düzeyini de da düşürmektedir. Fibrat asit türevleri LDL-K seviyesi üzerine pek etkili olmayıp trigliserid düzeyleri 400 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda düşünülmelidir. Yüksek trigliserit ve düşük HDL-K düzeyi artmış KV hastalık riski ile ilişkili olsa da, tedavi hedeflerini belirlemek için klinik çalışma kanıtı şu an yetersizdir (3,4,21-23). Statinlere bağlı olarak miyopati veya hepatit gelişimi oldukça nadir görülmektedir. Tedaviye başladıktan veya doz artırımını takiben üç ay sonra özellikle karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak kronik olarak bu ilaçları kullanan hastalarda rutin kan tetkiklerinin yapılması gerekli olmayıp beklenmedik bir etki gelişiminden şüphelenildiğinde kan tetkiklerinin yapılması önerilmektedir (3,4,24,28).

Ranolazin: İskemiye bağlı olarak miyokard hücresi içine artmış sodyum girişine neden olur ve bu durum sodyum/kalsiyum değişimi ile artmış hücre içi kalsiyum düzeyi ile sonuçlanır. Artmış sitozolik kalsiyum relaksasyonda ve diastolik fonksiyonda bozulmaya ve vasküler kompresyona bağlı azalmış koroner perfüzyona neden olur. Ranolazin iskemik miyokard hücresindeki geç sodyum kanallarını selektif olarak inhibe ederek etki gösteren yeni bir anti-anginal ajandır. Böylelikle sitozol içine sodyum bağımlı kalsiyum girişinde ve intraselüler kalsiyum düzeylerinde azalmaya yol açarak diastolik sertlikte azalmaya ve diastolik kan akımında iyileşmeye neden olur. Kalp hızı, kontraktilete ve kan basıncı üzerine olumsuz etkisi yoktur. Aynı zamanda iskemik sırasında enerji üretimini yağ asidi metabolizmasından glukoz metabolizmasına kaydırıldığı, açlık kan şekeri ve HbA_{1c} düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (24,26-28,45). Kararlı anginada ranolazin monoterapi plasebo ile kıyaslandığında ranolazinin total egzersiz süresini, angina başlama süresini, egzersiz testinde \geq 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresini iyileştirdiği saptandı (46). Kararlı anginada ranolazin kombine tedavisi değerlendirilmesi çalışmasında standart anti-anginal tedaviye (amlodipin, diltizem veya beta bloker) rağmen hala semptomatik olan olgularda tedaviye ranolazin eklendiğinde, angina sıklığında ve nitroglicerinin kullanımında azalma olduğu, total egzersiz süresinde ve egzersiz testinde \geq 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresinin iyileştiği saptandı (47). Benzer anti-anginal fayda

maksimal KKB tedavisine rağmen hala semptomatik olan olguların alındığı kronik angina'da ranolazinin etkinliği çalışmada da bulunmuştur (48). Tip 2 DM'si ve antianginal tedaviye rağmen semptomatik olan kronik İKH olan olgularda ranolazinin etkinliğinin değerlendirilmesi çalışmada da ranolazinin angina frekasını ve nitrogliserin kullanım ihtiyacını azalttığı saptanmıştır (49). ST segment elevasyonsuz AKS ile başvuran hastalarda betabloker tedaviye ranolazin eklenmesinin reküran iskemi ve anginanın kötüleşmesini azaltmada etkili olduğu saptanmıştır (50). Sonuç olarak stabil anginası olan hastalarda ranolazinin, anginal atakların sıklığı, egzersiz süresi, treadmill testinde ST segment depresyonuna kadar olan süre ve sublingual nitrat kullanımı açısından yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Güncel kılavuzlarda, ranolazinin anginanın tedavisinde, maksimal antianginal tedavinin yetersiz kaldığı veya kullanılmadığı durumlarda kombine veya monoterapi olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir (3,4,24,45).

İvabradin: Kalp hızı miyokardiyal oksijen tüketiminin major belirteçlerinden biri olup, kronik İKH tedavisinin temel amaçlarından biri de kalp hızının düşürülmesidir. İvabradin, sinüs düğümünde spontan diyastolik depolarizasyonu kontrol eden (yavaşlatır), sinüs düğüm I(f) pacemaker akımını selektif olarak inhibe ederek kalp hızını düşüren antianginal bir ajandır. Kardiyak inotropiye, kan basıncına ve intrakardiyak iletiye etki etmeden miyokardiyal oksijen talebini azaltır (4,24,27,51). Angina tedavisinde ivabradin ve atenololu değerlendiren uluslararası bir çalışmada günde iki kez 7,5 mg dozda alınan ivabradinin günlük 100 mg atenolol kadar etkili olduğu, total egzersiz süresini ve egzersiz testinde ≥ 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresini atenolol ile benzer şekilde iyileştirdiği saptandı (51). Günlük 10 mg amlodipin ile 7,5 mg günde iki kez alınan ivabradinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ivabradinin amlodipinle benzer şekilde total egzersiz süresini, angina başlama süresini, egzersiz testinde ≥ 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresini iyileştirdiği saptandı (52). İvabradinin anti-anginal ve anti-iskemik etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, betabloker tedavisine ivabradin eklenmesi ile plaseboya göre total egzersiz süresinde anlamlı derecede artış olduğu saptandı (53). İKH ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVEF < 40) olan hastalarda standart medikal tedaviye ivabradin eklenmesinin mortalite ve morbidite üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tüm çalışma popülasyonu ele alındığında standart medikal tedaviye ivabradin eklenmesinin, KV ölüm veya Mİ ve/veya yeni başlangıçlı veya kötüleşen kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan birleşik sonlanım noktası üzerine etkisi olmadığı saptandı. Ancak bu çalışmanın alt grup analizinde kalp hızı >70 /dk olan hastalar değerlendirildiğinde,

ivabradinin birleşik son noktada anlamlı azalmaya yol açtığı görüldü. Aynı çalışmada angina nedeniyle kısıtlanmış hastalar ele alındığında, ivabradinin bu hasta grubunda KV ölüm, Mİ ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini %24, Mİ nedeniyle hastaneye yatışı %42 oranında azalttığı bulunmuştur. Özellikle istirahat kalp hızı >70 /dk olan ve angina nedeniyle kısıtlanmış hastalarda bu faydanın daha fazla olduğu, birleşik birincil sonlanım noktasında %31, Mİ nedeniyle hospitalizasyonda %73 ve koroner revaskülarizasyon ihtiyacında %59 oranında azalmaya neden olduğu saptanmıştır (54,55). Sonuç olarak, standart antianginal tedaviye (beta bloker, KKB) rağmen semptomatik olan ve kalp hızı >70 /dk olan kronik stabil anginalı hastalarda kalp hızı ve toleransa göre ivabradin eklenmesinin düşünülmesi önerilmektedir. İvabradin, Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı tarafından sinüs ritminde, kalp hızı 60 atım/dakikayı geçen, beta-blokerlerle yeterli derecede kontrol edilemeyen ya da tolere edemeyen hastalarda kronik kararlı anjina pektoris tedavisi için onaylanmıştır (3,4,24). En önemli yan etkileri bradikardi ve genellikle geçici olarak görülen görme alanının bir kısmında parlaklığın artışı (fosfen benzeri etki), bulanık görme gibi görsel bozukluklardır (3,4,24).

Nikorandil: Nikorandil, nikotinamidin nitrat türevi olup vasküler düz kaslarda adenosin trifosfat duyarlı potasyum kanallarını uyararak hiperpolarizasyona neden olur. Böylelikle hücre içine kalsiyum girişini inhibe eder (indirek kalsiyum kanal blokajı). Bu durum vasküler relaksasyona, dolayısıyla epikardiyal koroner arterlerin dilatasyonuna neden olur. Aynı zamanda vazodilatör etkiye bağlı olarak hem ön yükü hem de ard yükü azaltır. Kontraktilite ve ileti üzerine etkisi yoktur. Antianginal etki ve güvenilirliği nitratlar, beta-blokerler ve KKB'lere benzerdir (3,4,24,27). Anginada nikorandilin etkisi çalışmada standart anti-anginal tedaviye nikorandil eklenmesi plaseboya karşılaştırıldığında KV ölüm, nonfatal Mİ ve angina nedeniyle hospitalizasyondan oluşan primer sonlanım noktasında anlamlı şekilde %17 relatif risk azalması ile ilişkili bulunmuştur (56). Yapılan bir çalışmada uzun dönem oral nikorandil kullanımı ile kararlı anjinası olan hastalarda plağın kararlı hale gelebileceği bildirilmiştir (57). Beta-bloker ve KKB tedavisine rağmen semptomatik olan hastalarda tedaviye eklenmesi düşünülebilir. Flushing, çarpıntı, halsizlik, baş ağrısı, bulantı, kusma ve mukozal ülserler genellikle görülebilen yan etkileridir. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmasına rağmen ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almamıştır (3,4,24,27).

Trimetazidin: Anti-iskemik mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber miyokard hücrelerinde yağ asidi meatbolizmasını (β -oksidasyon) inhibe edip sekonder olarak glukoz metabolizmasını (glikoliz) artırarak iskemiye hücresel toleransı arttırdığı düşünülmektedir.

Kronik İKH olan olgularda nitrogliserin kullanımını ve anginal epizotları azalttığı, egzersizle iskeminin ortaya çıkışını geciktirdiği ve koroner akım rezervini artırdığı rapor edilmiştir (3,4,24,27,58,59). Şelasyon tedavisini değerlendirme çalışmasında (TACT) beta bloker ve uzun etkili nitrat kullanımına rağmen semptomatik olan hastalara trimetazidin verildiğinde plaseboya göre anginal epizotlarda azalma olduğu saptanmıştır (60). Anti-iskemik etkisi kalp hızı veya kan basıncındaki değişikliklerle ilişkili değildir. Trimetazidin, KKAH hastalarında geniş sonlanım çalışmalarında değerlendirilmemiştir. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal yan etkiler olup insidansı düşüktür. Bunun yanında bulantı, baş ağrısı ve hareket bozukluklarına da yol açtığı bildirilmiştir. Günde üç kez 20 mg dozda propranolol ile benzer anti-anginal etkinliği olan anti-iskemik metabolik modülatördür (3,4,61). Parkinson, huzursuz bacak sendromu, tremor ve diğer hareket bozuklukları varlığında ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda kullanılmaması önerilmektedir (4,24). Sonuç olarak standart antianginal tedaviye rağmen semptomatik olgularda veya standart tedaviye intolerans durumunda veya revaskülarizasyon tedavisine uygun olmayan olgularda ikincil sırada tercih edilmesi önerilmektedir. Şu an için EMA KKAH'nde ikincil sırada kullanımına onay verirken FDA henüz ABD de kullanımını onaylamamıştır (3,4,24).

Diğer Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

Fasudil: Rho-kinaz asetil kolin, endotelin, norepinefrin serotonin, platelet derive faktör gibi konstrüktör ajanlara yanıt olarak vazokonstrüktör yanıtın oluşmasında rol alan hücre içi sinyal molekülüdür (24,62). İnsan ve hayvan çalışmalarında rho-kinaz inhibitörlerinin etkili bir şekilde koroner arter spazmını azalttığı veya önlediği gösterilmiştir. Fasudil selektif rho-kinaz inhibitörü olup, günümüzde Japonya'da subaraknoid kanamalara bağlı serebral vazokonstrüksiyonu önlemek amacıyla ve antianginal ajan olarak kullanılmaktadır. Vicari ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada standart tedaviye fasudil eklenmesinin plaseboya göre total egzersiz süresinde ve egzersiz testinde ≥ 1 mm ST segment depresyonu gelişme süresinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (24,63).

Allupurinol: Hücresel oksidatif stresin güçlü bir meadiyatörü olan ksantin oksidazı inhibe ederek etki gösterir. Deneysel çalışmalarda allupurinolün vasküler ve miyokardiyal oksidatif stresi, miyokardiyal oksijen tüketimini ve endotelial disfonksiyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir (4,24). Yapılan çalışmalarda yüksek dozlarda kullanıldığında, kronik İKH olan olgularda angina başlama zamanını ve egzersiz testinde ST segment depresyonu gelişim süresini arttırdığı rapor edilmiştir (4,64,65). Standart tedaviye yanıt vermeyen olgularda kullanılabilirliği rapor

edilmiştir. Fakat antia-anginal etkinlik için yüksek dozlarda kullanımına bağlı özellikle renal fonksiyon bozukluğu olanlarda hipersensitivite reaksiyonlarının, nadiren de olsa Steven Jhonson sendromu ve toksik epidermal nekroz gibi ağır klinik durumların gelişebileceği de akılda tutulmalıdır (4,24).

Molsidomin: Sidninimin türevi bir ön ilaç olup karaciğerde metabolize olarak aktif metaboliti linsidomin ile ara metabolitlere ve nihayet aktif nitrik oksite dönüşerek, isosorbit dinitrata benzer şekilde anti-iskemik etkiler gösteren anti-anginal bir ajandır (4,66-68).

Şelasyon Tedavisi: Disodyum etilen diamin tetraasetik asitin (EDTA) seri infüzyonlar şeklinde uygulanmasını içeren bir tedavi olup, bu tedavinin damar duvarındaki oksidatif stresi azaltarak aterosklerotik damarda kan akımını iyileştirdiği, anginayı tedavi ettiği ve kardiyak olaylara karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür. Bir takım anektodal yayınlar bu tedavinin anginayı iyileştirdiğini bildirmiştir (45). Bununla beraber intermitant kladikasyonu ve kronik İKH olan olgularda yapılan çalışmada egzersiz mesafesinde, bacak-kol indexinde veya "digital subtraction angiogram" görüntülerinde iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir (69-71). Bu tedavinin kronik İKH olan olgulardaki etkisini değerlendirmek için efor testi pozitifliği olan 82 hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, şelasyon tedavisinin total egzersiz süresi, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalite skoru üzerine olumlu etkisi saptanamamıştır (72). Daha önceden Mİ öyküsü olan hastalarda şelasyon tedavisi ile plaseboyu karşılaştıran randomize kontrollü Tactical Aviation Control Team (TACT) çalışmasında total mortalite, rekürren Mİ, inme, koroner revaskülarizasyon veya angina nedeniyle hospitalizasyondan oluşan primer sonlanım noktasında ılımlı şekilde faydalı bulunmuş. Bununla beraber hastaların bir kısmının takip süresince hayatını kaybetmesi ve tedavinin bilimsel dayanağının yeterli olmaması nedeniyle çalışmanın yazarları rutin olarak bu tedavinin uygulanmasını önermemişlerdir (73). Ayrıca EDTA'nın hızlı bir şekilde uygulanması hipokalsemi, böbrek yetersizliği ve ölümlü sonuçlanabilmektedir. ACC/AHA 2014 KKAH'nin tanı ve yönetimi güncellenen kılavuzunda daha önceden (2012) sınıf üç endikasyon verilen bu tedavi sınıf 2b'ye yükseltilmiş fakat bu tedavinin İKH'de faydasının son derece sorgulanabilir olduğu belirtilmiştir. FDA KV hastalıkların tedavisinde ve korumada bu tedavinin uygulanabilirliğini henüz onaylamamıştır (45).

Diğer: Kronik İKH olan veya olmayan postmenapozal kadınlarda hormon replasman tedavisi (östrojen) günümüzde birincil ve ikincil KV korumada önerilmemektedir. Antioksidan özelliği olan A, C ve E vitaminlerinin KAH olan hastalarda rolü net değildir ve sekonder korumada önerilmemektedir. Aynı şekilde artmış homosistein düzeylerinin folat veya B6 veya B12

vitaminleri ile tedavisi veya sarımsak, koenzim Q, selenyum ve kromiyum kullanımı önerilmemektedir. Bunun yanında kronik İKH olan hastalarda, özellikle yaşlı hastalarda yıllık grip aşısının yapılması önerilmektedir (3,4,28).

2. Revaskülarizasyon Tedavisi

AKS varlığında PKG'nin mortaliteyi ve nonfatal Mİ gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında yapılan çalışmalar ve meta-analizler sonucunda revaskülarizasyon tedavisinin (PKG veya KABG) KKAH'de optimal medikal tedaviyle (OMT) karşılaştırıldığında ölüm veya Mİ gelişimini azaltmadığı bildirilmiştir. Bunun yanında kronik stabil angina revaskülarizasyon tedavisi yalnız OMT ile karşılaştırıldığında anginayı ve anti-anginal ilaç kullanım ihtiyacını daha etkili bir şekilde azaltmakta, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini daha fazla iyileştirmektedir (24,74,75). Tıbbi tedaviye karşı anjiyoplasti tedavisi çalışmasında tek damar hastalığı (TDH) ve çok damar hastalığı (ÇDH) olan olgularda PKG ve OMT karşılaştırılmıştır. TDH olanlarda ilk altı ay içinde PKG ile daha iyi semptomatik düzelme sağlanmakla beraber mortalite ve Mİ açısından fark izlenmemiştir. İki damar hastalığı olanlarda ise semptom, Mİ ve mortalite

açısından farklılık gözlenmemiştir (28,76). Tıbbi tedavi, anjiyoplasti veya cerrahi tedavi çalışmasında (MASS) proksimal sol ön inen arter lezyonu olan hastalar tıbbi tedavi, PKG veya KABG koluna randomize edilmiştir. Ölüm, Mİ, dirençli anginadan oluşan primer sonlanım noktası açısından gruplar arasında fark gözlenmezken, KABG kolunda tekrarlayan revaskülarizasyon işlemlerinde azalma görülmüştür (28,76,77). MASS iki çalışmasında ÇDH ve korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan stabil anginalı hastalar OMT, PKG ve KABG kollarına ayrılmış ve 10 yıllık takibe alınmışlardır. OMT ile karşılaştırıldığında, her ne kadar total mortalite açısından gruplar arasında fark bulunmasa da, revaskülarizasyon (PKG/OMT) tedavisi tüm nedenlere bağlı ölüm, Mİ veya revaskülarizasyon ihtiyacından oluşan birincil sonlanım noktasında OMT'den üstün bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada KABG'nin olaysız sağkalımın bağımsız prediktörü olduğu bildirilmiştir (78). Angina randomize müdahale tedavisi iki çalışmasında 1000'den fazla hasta PKG ve tıbbi tedavi için randomize edilmiştir ve 2,7 yıllık takip süresince ölüm veya Mİ'den oluşan primer sonlanım noktası tıbbi tedavi kolunda daha düşük bulunmuştur. Angina, egzersiz kapasitesi ve hayat kalitesi PKG kolunda düzelme göstermiş, revaskülarizasyon

Tablo 5a. 2014 Avrupa Kalp Cemiyeti/Avrupa Kalp ve Göğüs Cerrahisi Derneği miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu önerileri (74)

KAH yaygınlığı (anatomik ve/veya fonksiyonel)	Sağkalımı iyileştirmek için	Semptomatik iyileşme (OMT'ye rağmen semptomatik)
LMCA hastalığı (>%50 darlık)	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Proksimal LAD >%50 darlık	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
İDH veya ÜDH (>%50 darlık) + LVEF <%40	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Geniş iskemik alan (>%10)	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Açık kalan tek koroner arterin >%50 darlığı	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi C	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A

KAH: Koroner arter hastalığı, LMCA: Sol ana koroner arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, İDH: İki damar hastalığı, ÜDH: Üç damar hastalığı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, OMT: Optimal medikal tedavi

Tablo 5b. 2014 Avrupa Kalp Cemiyeti/Avrupa Kalp ve Göğüs Cerrahisi Derneği miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzu önerileri (74)

Koroner arter hastalığı	2014 ESC/EACTS Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu	
	KABG	PKG
Proksimal LAD lezyonu olmaksızın 1 veya 2 damar hastalığı varlığı	Sınıf 2b Kanıt Düzeyi C	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi C
Proksimal LAD lezyonu + 1 damar hastalığı	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A
Proksimal LAD lezyonu + 2 damar hastalığı	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi C
LMCA hastalığı + SYNTAX skor ≤22	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B
LMCA hastalığı + SYNTAX skor 23-32	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 2a Kanıt Düzeyi B
LMCA hastalığı + SYNTAX skor >32	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B	Sınıf 3 Kanıt Düzeyi B
ÜDH +SYNTAX skor ≤22	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi B
ÜDH +SYNTAX skor 23-32	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 3 Kanıt Düzeyi B
ÜDH +SYNTAX skor >32	Sınıf 1 Kanıt Düzeyi A	Sınıf 3 Kanıt Düzeyi B

ESC/EACTS: Avrupa Kalp Cemiyeti/Avrupa Kalp ve Göğüs Cerrahisi Derneği, KABG: Koroner arter by-pass greftleme, PKG: Perkütan koroner girişim, LAD: Sol ön inen koroner arter, LMCA: Sol ana koroner arter, ÜDH: Üç damar hastalığı

insidansı tıbbi kolda daha fazla bulunmuştur (79). Revaskülarizasyon ve agresif ilaç kullanımının klinik sonuçlar üzerine etkisini değerlendirme çalışmasında OMT ile beraber PKG, yalnızca OMT ile karşılaştırılmış ve ölüm veya nonfatal MI'den oluşan birincil sonlanım noktaları benzer olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonunda yazarlar kronik İKH olan hastaların büyük bir kısmının OMT ve risk faktörlerinin agresif kontrolü ile tedavi edilebileceği ve PKG'nin ertelenebileceğini vurgulamışlardır. Bununla

beraber bu çalışmanın pozitif stres görüntülemeye dayanarak yapılan alt grup çalışmasında OMT'ye ek olarak yapılan PKG'nin iskemi azaltmada yalnız OMT'den daha üstün olduğu ve rezidüel iskeminin derecesinin gelecekteki ölüm veya MI ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (80). Bu konuyu daha detaylı araştırmak için Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü tarafından kronik İKH ve doküman orta-ciddi iskemisi olan hastalarda revaskülarizasyon tıbbi tedavi kombinasyonunun yalnızca tıbbi tedaviye KV ölüm veya

Tablo 6. 2011 Avustralya Servikal Kanser Vakfı/Amerikan Kalp Derneği/Kardiyak Anjiyografi ve Müdahaleler Derneği perkütan koroner girişim kılavuzu önerileri (75)

Koroner arter hastalığı	KABG		PKG	
	Sağkalımı iyileştirmek için	Semptomatik iyileşme (OMT'ye rağmen semptomatik)	Sağkalımı iyileştirmek için	Semptomatik iyileşme (OMT'ye rağmen semptomatik)
Proksimal LAD lezyonu olmaksızın 1 damar hastalığı varlığı	Sınıf 3 Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A	Sınıf 3 Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A
Proksimal LAD lezyonu + 1 damar hastalığı	Sınıf 2a Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A	Sınıf 2b Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A
Proksimal LAD lezyonu olmaksızın 2 damar hastalığı varlığı	Sınıf 2a Kanit Düzeyi B (Geniş iskemi) Sınıf 2b Kanit Düzeyi B (Geniş iskemi yok)	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A	Sınıf 2b Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A
Proksimal LAD lezyonu + 2 damar hastalığı	Sınıf 1 Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A	Sınıf 2b Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A
ÜDH (proksimal LAD lezyonu var veya yok; SYNTAX skor >22)	Sınıf 1 Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A	Sınıf 2b Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi A
LMCA hastalığı	Sınıf 1 Kanit Düzeyi B	Sınıf 1 Kanit Düzeyi B	Sınıf 2a Kanit Düzeyi B (SYNTAX skor ≤22; STS operatif riski ≥5) Sınıf 2b Kanit Düzeyi B (SYNTAX skor <33; STS operatif riski ≥2) Sınıf 3 Kanit Düzeyi B (Operasyona uygun hasta)	Sınıf 1 Kanit Düzeyi B

KABG: Koroner arter by-pass greftleme, PKG: Perkütan koroner girişim, OMT: Optimal medikal tedavi, LAD: Sol ön inen koroner arter, LMCA: Sol ana koroner arter, ÜDH: Üç damar hastalığı, STS: Toraks Cerrahları Topluluğu

Tablo 7. Revaskülarizasyon tedavi önerileri

Öneriler
1. Sol ana koronerde >%50 darlık varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
2. Herhangi proksimal LAD'de >%50 darlık varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
3. Bozulmuş sol ventrikül fonksiyonları veya KKY ile beraber iki, üç damar hastalığı varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
4. Tek kalan damarda >%50 darlık varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
5. İspatlanmış geniş iskemi alanı (>%10) varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
6. Kısıtlayıcı belirtiler veya OMT'ye cevap vermeyen/toleranssız belirtiler ile birlikte herhangi bir anlamlı stenoz varlığında devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir. Fakat bu hastalarda revaskülarizasyon tedavisinin prognoza katkısı bilinmemektedir
7. Dispne/kalp yetersizliği ile birlikte %50'den fazla darlık olan damarla beslenen en az %10 miyokard alanında iskemi veya canlılık varlığında prognozu iyileştirmek veya OMT'ye rağmen devam eden semptomları iyileştirmek için önerilir
*Sol ana koroner veya proksimal LAD veya tek kalan damar dışındaki damar dışındaki bir damarla OMT ile kısıtlayıcı olmayan belirtiler veya <%10 iskemik alanı besleyen damar veya FFR ≥0,80 olan hastalarda revaskülarizasyon tedavisi önerilmez
OMT: Optimal medikal tedavi, LAD: Sol ön inen koroner arter, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, FFR: Fraksiyonel akım rezervi

Mİ'den oluşan primer sonlanım noktasında üstünlüğünü değerlendirmek için tıbbi ve invaziv yaklaşımların sağlık üzerine etkisini karşılaştıran uluslararası çalışma dizayn edilmiştir (24). Tıkalı arter çalışmasında yüksek riskli fakat asemptomatik hastalarda Mİ sonrası üçüncü-yirmi sekizinci günlerde total tıkalı artere rutin PKG uygulanmasının anginayı daha hızlı iyileştirdiği bulunmasına rağmen, uzun dönem kardiyak olaylar açısından tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir (81). Tip 2 diyabette by-pass cerrahisinin etkinliğinin araştırılması çalışmasında kronik İKH olan diabetik hastalarda erken revaskülarizasyon ile (PKG veya KABG) ile OMT karşılaştırılmış ve beş yıllık takip sonunda revaskülarizasyon grubunda sağ kalım avantajı izlenmemiştir. Herhangi bir nedene bağlı ölümden oluşan birincil sonlanım noktası ve ölüm, Mİ veya inmeden oluşan ikincil sonlanım noktası bakımından gruplar arasında fark gözlenmemiştir (82). Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda koroner arter by-pass cerrahisi çalışmasında kronik İKH ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda KABG ile birlikte OMT ve yalnızca OMT alan hastalar karşılaştırıldığında herhangi bir nedene bağlı ölümden oluşan birincil sonlanım noktasında gruplar arasında fark izlenmemiştir (83). KKAH'de fraksiyonel akım rezervi (FFR) kılavuzluğunda yapılan PKG ile tıbbi tedavinin karşılaştırılması çalışmasında, FFR aracılıklı PKG ile yalnızca OMT karşılaştırılmış ve revaskülarizasyon açısından FFR

aracılıklı PKG kolu üstün olmakla beraber ölüm veya Mİ açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir (84). PKG ile OMT'yi karşılaştıran 12 randomize çalışmayı içeren, yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde PKG ile semptomatik iyileşmenin daha fazla olduğu fakat PKG'nin mortalite, KV ölüm, nonfatal Mİ veya acil revaskülarizasyon riskini azaltmadığı bildirilmiştir (85). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda azalmış sol ventrikül fonksiyonu, sol ana koroner arter (LMCA) ya da üç damar hastalığı (ÜDH) olanlarda tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında KABG'nin sağ kalım üzerine faydalı olduğu ve yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (28,74,75). PKG ve KABG'yi karşılaştıran çalışmalarda bir yıllık takipte major klinik sonuçlar ile bir buçuk ve beş yıllık mortalite oranları benzer olarak bulunmuş, hedef damar revaskülarizasyon ihtiyacının ise PKG kolunda daha fazla olduğu bildirilmiştir (75). Yakın zamanlarda yayınlanan SYNTAX çalışmasında ÜDH ya da LMCA hastalığı olan hastalar PKG ve KABG kollarına randomize edilmişlerdir. Ölüm, inme, Mİ ve tekrarlayan revaskülarizasyondan oluşan birincil son noktalar KABG lehine bulunmuştur. Ölüm, inme ve Mİ'den ikincil sonlanım noktaları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Birincil sonlanım noktasında KABG lehine olan farkın esasen PKG grubunda da artmış revaskülarizasyon oranlarından kaynaklandığı bildirilmiştir (28,74,75,86). Bu çalışmada koroner anatomi, lezyonun yeri, karmaşıklığı ve fonksiyonel etkisini dikkate alarak oluşturulan SYNTAX

Tablo 8. Amerikan Kalp Cemiyeti ve Avrupa Kalp Cemiyeti tanı ve tedavi kılavuzlarına göre dirençli angina tedavi yöntemleri (3,4,45)

Tedavi yöntemi	2012 ACC/AHA Kararlı KAH Tanı ve Yönetimi Kılavuzu Önerileri	2014 ACC/AHA Kararlı KAH Tanı ve Yönetimi Güncellenen (Update) Kılavuzu Önerileri	2013 ESC KAH Tanı ve Yönetimi Kılavuzu Önerileri
Güçlendirilmiş harici konturpulsasyon (EECP)	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için EECP düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: B	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için EECP düşünülmelidir (değişiklik yok). Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: B	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için EECP düşünülmelidir. Sınıf 2a; Kanıt Düzeyi: B
Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)	Öneri yok	Öneri yok	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için TENS düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: C
Spinal kord stimülasyonu (SCS)	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: C	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir (değişiklik yok). Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: C	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: B
Transmiyokardiyal revaskülarizasyon (TMR)	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: B	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir. Sınıf 2b; Kanıt Düzeyi: B	OMT ve/veya revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anginası olan hastalarda semptomların giderilmesi için SCS düşünülmelidir. Sınıf 3; Kanıt Düzeyi: A

ACC/AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti, ESC: Avrupa Kalp Cemiyeti, KAH: Koroner arter hastalığı, OMT: Optimal medikal tedavi

skorlama sisteminin LMCA lezyonu veya ÜDH varlığında kullanılması güncel kılavuzlarda sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir (74,75). Hastalar SYNTAX skoruna göre değerlendirilmiş, düşük (0-22) ve orta (23-32) skora sahip hastalarda birincil sonlanım noktaları bakımından her iki strateji arasında fark bulunmazken, yüksek skorlu (>32) hastalarda birincil sonuçlar KABG lehine bulunmuştur (28,74,75,86). Mevcut bilgiler ışığında güncel tedavi kılavuzlarında KKAH'de revaskülarizasyon tedavisi OMT ile kontrol edilemeyen ciddi iskemisi olan veya yüksek riskli koroner anatomisi olan bireylerde uygun tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (Tablo 5a, 5b, 6, 7). KKAH'de girişimsel tedavi yaklaşımı Şekil 2'de kısaca özetlenmiştir.

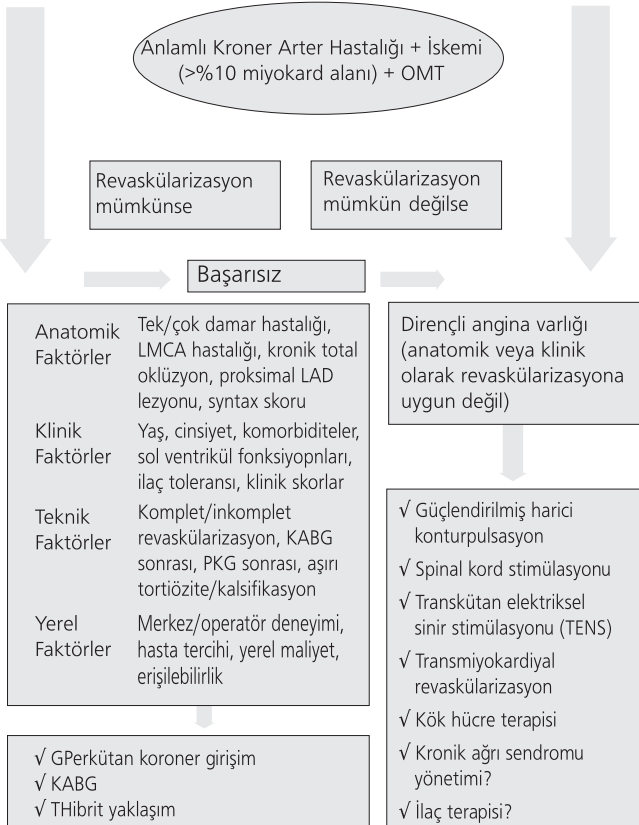
3. Dirençli Angina Tedavi Yöntemleri (Tablo 8)

Refrakter kronik anginası olan, medikal tedavi ile düzeltilemeyen ve/veya revaskülarizasyon tedavisi için uygun olmayan hastalarda C7-T1 aralığından spinal kord stimülasyonu (SCS), transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (ACC/AHA kılavuzunda yer almamaktadır) veya egzersiz sırasında diyastolik basıncı ve koroner kan akımını

artırmak için alt ekstremitelerin aralıklı kompresyonunu içeren güçlendirilmiş harici konturpulsasyon (EECP) tedavi yöntemlerinin anginanın giderilmesi amacıyla kullanılmaları düşünülebilir (3,4,28). Cerrahi veya perkütan transmiyokardial revaskülarizasyon (TMR) tedavisi etkisiz olduğu için bu tedavi yöntemi ESC kılavuzlarında sınıf 3 endikasyonla önerilmemektedir (4). 2014 yılında güncellenen ACC/AHA kılavuzunda ise TMR tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayıp sınıf 2b endikasyonla önerilmektedir (45). İskemik miyokarda kollateraller aracılığıyla kan akımını iyileştirmek için kollateral gelişimini arttırmayı amaçlayan vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü veya bu büyüme faktörlerinin üretimini artırmak için büyüme genlerini kodlayan gen tedavileri veya hücre bazlı tedavi yöntemleri (kemik iliği hücrelerini direkt veya indirekt ayırarak) deneysel olarak denenmektedir. Çalışmalar umut verici olmakla beraber büyük randomize çalışmalar olmadığından henüz tedavi kılavuzlarında yer almamaktadır. Akupunktur tedavisinin ise semptomları iyileştirmek veya KV riski azaltmak için kullanımı önerilmemektedir (3,4,28).

Sonuç

Tanı ve tedavideki son yıllardaki gelişmelere rağmen, İKH hala ülkemizdeki ve sanayileşmiş toplumdaki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Uygun tedaviyle semptomlar genellikle kontrol altına alınabilmekte ve prognoz önemli ölçüde düzelmektedir. Medikal tedavi KKAH'nin temel köşe taşı olup, hem hastanın semptomlarını hem de prognozu düzeltmek amacıyla hastanın bireysel gereksinimlerine uygun olarak ilaç seçimi yapılmalıdır. Bununla beraber kullanılan medikasyona bağlı yan etkilere veya intoleransa ve dirençli semptomlara bağlı olarak, hemodinamik parametreler üzerine olumsuz etkileri bulunmayan yeni kuşak anti-anginal ajanların kullanılmaları kılavuz önerileri doğrultusunda tedavide düşünülmelidir. Farmakolojik tedavinin yanında yaşam tarzı değişiklikleri konusunda da hastalar bilgilendirilmeli ve mutlaka tedavide yer almalıdır. OMT'ye rağmen semptomları devam eden olgularda güncel kılavuzların önerileri doğrultusunda revaskülarizasyon tedavisine gereksinim açısından hastalar değerlendirilmelidir. Genel olarak revaskülarizasyon öncesinde objektif olarak miyokardiyal iskemisi bulgusu gösterilmiş olmalıdır. Bunun yanında hastanın yaşı, eşlik eden diğer komorbid hastalıklar, OMT'ye rağmen devam eden anginanın şiddeti, noninvaziv testlerde iskeminin boyutu ve derecesi, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun varlığı ile KAH'ın boyutu ve dağılımı da göz önünde bulundurulmalıdır. Dirençli kronik anginası olan, medikal tedavi ile düzeltilemeyen ve/veya revaskülarizasyon tedavisi için uygun olmayan hastalarda EECP, SCS gibi alternatif tedavi yöntemleri güncel kılavuzların önerileri



Şekil 2. Kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan hastalarda girişimsel tedavi stratejisi (4)

OMT: Optimal medikal tedaviyle, LMCA: Sol Ana Koroner Arter, LAD: Sol ön inen koroner arter, KABG: Koroner arter by-pass greftleme, PKG: Perkütan koroner girişim

doğrultusunda son basamak tedavi olarak saklanmalı ve düşünülmemelidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazar Katkıları

Konsept: M.K., S.Ö. Dizayn: M.K., G.D. Veri Toplama veya İşleme: M.K., G.D. Analiz ve Yorumlama: M.K., M.M.C. Literatür Arama: M.K., S.Ö., B.K. Yazan: M.K., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chockalingam A, Balaguer-Vintro I, Achutti A, et al. The World Heart Federation's white book: impending global pandemic of cardiovascular diseases: challenges and opportunities for the prevention and control of cardiovascular diseases in developing countries and economies in transition. *Can J Cardiol* 2000;16:227-9.
2. Demirtaş M, Çaylı M. Kronik iskemik kalp hastalığı [Chronic ischemic heart disease]. Enar R, editör. *Temel Kardiyoloji, Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar*. Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. Sayfa 683-713.
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-e164.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
5. Critchley J, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.
6. Hubbard R, Lewis S, Smith C, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control* 2005;14:416-21.
7. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080-7.
8. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-9.
9. Schaefer EJ, Lamouche S, Ausman LM, et al. Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step 2 diets. *Am J Clin Nutr* 1997;65:823-30.
10. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:441-9.
11. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632-46.
12. Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. National Cholesterol Education Program Coordinating Committee. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
13. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2012;223:1-68.
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
15. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-32.
16. Arnlov J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010;121:230-6.
17. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Arch Intern Med* 2010;170:1293-301.
18. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:364-9.

19. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
20. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
21. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
22. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-61.
23. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1K-34K.
24. Al Mobeirek AF, Albackr H, Al Shamiri M, Albacker TB. Review of Medical Treatment of Stable Ischemic Heart Disease. *International Journal of Clinical Medicine* 2014;5:249-59.
25. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-8.
26. O'Rourke RA, O'Gara PT, Shaw LJ, Douglas JS. Diagnosis and management of patients with chronic ischemic heart disease. Fuster V, Walsh RA, O'Rourke RA, Poole-Wilson P, editors. *Hurt's The Heart*, 12th edition. China: The McGraw-Hill Companies; 2008. p.1474-504.
27. Morrow DA, Boden WE. Stable ischemic heart disease. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease, A textbook of cardiovascular medicine*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier inc. 2015. p.1182-245.
28. Krishnaswamy A, Kapadia SR. Stable Angina. Griffin BP, editor. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 97-120.
29. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta Blockade after Myocardial Infarction: Systematic Review and Meta Regression Analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
30. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of Blood Pressure Drugs in the Prevention of Cardiovascular Disease: Meta-Analysis of 147 Randomized Trials in the Context of Expectations from Prospective Epidemiological Studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
31. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APISIS). *EurHeart J* 1996;17:76-81.
32. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
33. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. [No authors listed]. *Lancet* 1995;345:669-85.
34. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. [No authors listed]. *Lancet* 1994;343:1115-22.
35. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;98:500-7.
36. Fox KM. European Trial on Reduction of Cardiac Events among Patients with Stable Coronary Artery Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial (the EUROPA Study). *Lancet* 2003;362:782-8.
37. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies J, Dagenais G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
38. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). [No authors listed]. *Lancet*. 1994 Nov 19;344:1383-9.
39. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
40. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
41. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 5963 with Diabetes: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
42. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus

- Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
43. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD. Treating to New Targets (TNT). Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
 44. Stone N, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
 45. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *JACC* 2014;64:1929-49.
 46. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Wolff AA; MARISA Investigators. Anti-Ischemic Effects and Long-Term Survival during Ranolazine Monotherapy in Patients with Chronic Severe Angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-82.
 47. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-16.
 48. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:566-75.
 49. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina: Results from the TERISA Randomized Clinical Trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2038-45.
 50. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of Ranolazine in Patients with Chronic Angina; Observations from the Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-6.
 51. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. INITIATIVE Investigators. Efficacy of Ivabradine, a New Selective If Inhibitor, Compared with Atenolol in Patients with Chronic Stable Angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.
 52. Ruzyllo WR, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal Efficacy and Safety of Ivabridine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris: A 3-Month Randomised, Double-Blind, Multicenter, Noninferiority Trial. *Drugs* 2007;67:393-405.
 53. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If Current Inhibitor Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina Receiving Beta-Blocker Therapy: A 4-Month, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.
 54. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left-Ventricular Systolic Dysfunction (BEAUTIFUL): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
 55. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. BEAUTIFUL Investigators. Relationship between Ivabridine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction with Limiting Angina: A Subgroup Analysis of the Randomized Controlled BEAUTIFUL Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-45.
 56. IONA Study Group. Effect of Nicorandil on Coronary Events in Patients with Stable Angina: The Impact of Nicorandil in Angina (IONA) Randomized Trial. *Lancet* 2002;359:1269-75.
 57. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011;214:415-21.
 58. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279-88.
 59. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271-8.
 60. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy—the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005;12:35-42.
 61. Cross HR. Trimetazidine for stable angina pectoris. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:857-75.
 62. Vicari RM, Chaitman B, Keefe D, et al. Fasudil Study Group. Efficacy and Safety of Fasudil in Patients with Stable Angina. A Double Blind Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1803-11.
 63. Sarı AN, Fırat SŞ, Tunçtan B. Rho Kinaz ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2010;3:1-7.
 64. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of High Dose Allopurinol on Exercise Capacity in Patients with Chronic Stable Angina. *Lancet* 2010;375:2161-7.

65. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch J, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic Insights into the Therapeutic Use of High Dose Allopurinol in Angina Pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:820-8.
66. Wagner F, Gohlke-Barwolf C, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;12:994-9.
67. Strel B, Ceccato A, Peerboom C, Zimmer C, Sibenaler R, Maes P. Determination of molsidomine and its active metabolite in human plasma using liquid chromatography with tandem mass spectric detection. *J Chromatogr A* 1998;819:113-23.
68. Schönafinger K. Heterocyclic NO prodrugs. *Farmaco* 1999;54:316-20.
69. Guldager B, Jernes R, Jørgensen SJ, et al. EDTA treatment of intermittent claudication—a double-blind, placebo-controlled study. *J Intern Med* 1992;231:261-7.
70. van Rij AM, Solomon C, Packer SG, Hopkins WG. Chelation therapy for intermittent claudication. A double-blind, randomized, controlled trial. *Circulation* 1994;90:1194-9.
71. Sloth-Nielsen J, Guldager B, Mouritzen C, et al. Arteriographic findings in EDTA chelation therapy on peripheral arteriosclerosis. *Am J Surg* 1991;162:122-5.
72. Knudtson ML, Wyse DG, Galbraith PD, et al. Program to Assess Alternative Treatment Strategies to Achieve Cardiac Health (PATCH) Investigators. Chelation therapy for ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:481-6.
73. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, et al. TACT Investigators. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *JAMA* 2013;309:1241-50.
74. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
75. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:e574-651.
76. Blumenthal RS, Cohn G, Schulman P. Medical Therapy Versus Coronary Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease: A Critical Review of the Literature. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:668-73.
77. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The medicine, angioplasty or surgery study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-5.
78. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II); A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation* 2010;122:949-57.
79. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second randomized intervention treatment of angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. [No authors listed]. *Lancet* 1997;350:461-8.
80. Boden WE, O'Rourke RA, Toe KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
81. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.
82. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
83. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. STICH Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
84. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
85. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476-90.
86. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.



The Effect of Pycnogenol® on Spatial Learning and Memory in Rats with Experimental Closed Head Injury

Deneysel Kapalı Kafa Travması Oluşturulan Sıçanlarda Pknogenol'ün® Uzaysal Öğrenme ve Bellek Fonksiyonlarına Etkisi

Afşin Emre Kayıpmaz, Remzi Erdem*, Cem Yılmaz**, Emine Ebru Deniz***, Cemil Kavalcı, Alperen Özdemir****, İrem Güler****, Eda Caferoğlu****, Fatma Serra Kalyoncu****, Özgür Güven****

Başkent University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

*Başkent University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Turkey

**Başkent University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Turkey

***Başkent University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Ankara, Turkey

****Başkent University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: Trauma is a leading cause of emergency admissions. In this study, we investigated the effect of Pycnogenol® on spatial learning and memory (SLM) function in rats subjected to closed head injury.

Methods: The study was a randomized, experimental study of four groups, each containing six rats. Pycnogenol® was administered to rats in two groups (group three and four) daily for five days starting on day one. A Barnes maze was used to test SLM in the rats in all four groups. Group 1: These rats did not have a closed head injury and were not administered Pycnogenol®. Group 2: On the day three, closed head trauma was inflicted. Group 3: Pycnogenol® was administered to the rats. On day three, closed head trauma was inflicted. Group 4: Only Pycnogenol® was administered. At the end of day five, the brain tissue of the 24 rats was removed.

Results: There were no significant differences between the groups in mean SLM durations on days one through five. No significant differences were detected in the pathological examination between of the four groups.

Conclusion: Future studies that employ biochemical markers and free radical levels in the brain are needed.

Keywords: Antioxidant, pycnogenol, secondary brain damage

Öz

Amaç: Travma acil başvurularının önde gelen bir nedenidir. Bu çalışmada, kapalı kafa travması oluşturulan sıçanlarda Pknogenol'ün® uzaysal öğrenme ve bellek (UÖB) üzerine etkisini araştırdık.

Yöntemler: Çalışma her biri altı sıçan içeren dört gruptan oluşan randomize, deneysel bir çalışmadır. Pknogenol®, iki gruptaki sıçanlara (grup üç ve dört) birinci günden başlayarak beş gün boyunca uygulandı. Dört gruptaki sıçanların tamamında UÖB fonksiyonlarını test etmek için beş gün boyunca Barnes labirenti kullanıldı. Grup 1: Kontrol grubu olarak belirlenen bu gruptaki sıçanlara travma ve Pknogenol® uygulanmadı. Grup 2: Üçüncü gün kapalı kafa travması uygulandı. Grup 3: Her gün Pknogenol® ve üçüncü günde kapalı kafa travması uygulandı. Grup 4: Yalnızca Pknogenol® uygulandı, kafa travması uygulanmadı. Beşinci günün sonunda 24 sıçanın beyin dokusu perfüzyon-fiksasyon yöntemiyle çıkartıldı.

Bulgular: Gruplar arasında ortalama UÖB süreleri yönünden, birinci günden beş günün sonuna kadar istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca patolojik incelemede dört grup arasında belirgin fark yoktu.

Sonuç: Beyin dokusunda biyokimyasal belirteçlerin ve serbest radikal düzeylerinin bakıldığı Pknogenolle® ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan, pknogenol, sekonder beyin hasarı

Introduction

Trauma is a leading cause of emergency department admissions. In a retrospective study, it has been reported that 12.2% of all emergency department admissions (n=110.495) were due to trauma (1-3). Considering its clinical consequences, emergency and neurosurgery specialists pay special attention to head trauma (4-6). The morbidity and mortality risk associated with head trauma can be decreased by implementing effective measures (7). In head trauma, primary injury develops as a result of direct mechanical trauma, and the clinical profile is determined by injury location and severity (8). The prognosis is affected by whether the head injury is focal or diffuse. However, secondary injury is caused by oxidative stress, apoptosis, and decreased cellular energy production by brain cells, particularly in the mitochondria (8). On the basis of this knowledge, antioxidant-mediated prevention of the secondary injury cascade caused by medium-intensity head trauma has recently drawn significant attention (9). Ansari et al. (10) showed that Pycnogenol®, an antioxidant made of pine bark extract, demonstrated some neuroprotective properties in traumatic brain injury. In this study, we investigated the effect of Pycnogenol® on spatial learning and memory (SLM) function in rats subjected to experimental low-to-moderate intensity closed head injury.

Methods

Animals

The study was a randomized, experimental study of four groups, each containing six Sprague-Dawley rats. The experiments were conducted at and the study animals were provided by the Başkent University Laboratory Animal Production and Research Center, Ankara, Turkey. The study protocol was approved by the University Animal Studies Ethics Committee (Project No: DA16/13), and the study was funded by Başkent University Research Fund.

Experimental Treatment

The experimental treatment started with Pycnogenol® (30-mg capsules) (Solgar, Leonia, New Jersey, USA). The contents were removed from the capsules and homogenized using an electromagnetic mixer. The Pycnogenol® treatment was administered at the dose described by Huang et al. (11) (40 mg per kg daily) using orogastric gavage. Pycnogenol was administered to rats in two groups daily for five days starting on day one.

Outcome Assessment

A Barnes maze was used to test the SLM of the rats in all four groups (12). A 122-centimeter diameter wooden plate was used to constitute the maze. The plate had

18 vents with nine centimeter diameter. A drawer was located under one of the vents. The rats were left in the center of the maze randomly for five consecutive days to find the drawer in 120 seconds.

Study Groups

Group 1 (Control): These rats did not have a closed head injury and were not administered Pycnogenol®. The rats' SLM functions were tested in a Barnes maze for five consecutive days.

Group 2 (Head Trauma): SLM functions of the rats in this group were tested on days one and two. On the day three, using a 50-g weight, closed head trauma was inflicted under general anesthesia using the procedure described by Marmarou et al. (13). On the days four and five, the Barnes maze was used to investigate whether SLM functions were affected by the trauma during the acute and subacute periods.

Group 3 (Head trauma + Pycnogenol®): Pycnogenol® was administered to the rats in this group using the protocol described above. SLM functions of the rats in this group were tested in the Barnes maze on days one and two. On day three, closed head trauma was inflicted under general anesthesia using the method described for Group 2. SLM test was administered using the Barnes maze on days four and five.

Group 4 (Pycnogenol®): Pycnogenol was administered to the rats in this group using the protocol described above. SLM functions were tested in the Barnes maze daily for five days. No head trauma was inflicted on this group.

Pathological Examination

At the end of day five, the brain tissue of the 24 rats was removed and fixed in 10% formaldehyde using the perfusion and immersion-fixation process for pathological examination. The brain tissue sections, with an average thickness of three mm, were fixed and stained with hematoxylin and eosin. The signs of apoptosis were assessed under a light microscope.

Statistical Analysis

We analyzed SLM test results using SPSS (version 17.0). The normal distribution of the continuous variables was tested using the Shapiro-Wilk test. The four groups were compared with respect to SLM functions using one-way analysis of variance (ANOVA) tests. The differences between the tests results obtained on different days from the same rat were compared with ANOVA for repeated measurements. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The mean weight of the rats was 363 ± 28.3 g. The mean SLM durations (duration of time to complete the Barnes maze) of the groups are presented in Table 1. There were no significant differences between the groups regarding mean SLM durations on days 1 through 5 ($p=0.540$, 0.222 , 0.962 , 0.227 , and 0.184 , respectively). There were no significant differences between mean SLM durations

Table 1. Mean spatial learning and memory durations of the rats					
Group	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Control	33.6	77.6	39	22	37
Head trauma	53	44.5	42	49	44
Head trauma + Pycnogenol®	-	31.5	51	56	51
Pycnogenol®	59.6	60	35.8	29	17

of rats in each group, measured for 5 consecutive days ($p=0.488$). No significant differences were detected in the pathological examination between the four groups. Apoptosis was not observed in any rat brain. Figures 1-4 show the brain tissues of the second rat in each group.

Discussion

Findings from previous studies suggested that further studies are needed regarding the *in vivo* use of Pycnogenol® in humans. Among the first studies on this subject was Van Jaarsveld's investigation of Pycnogenol® in myocardial mitochondrial ischemia. Pycnogenol® alone did not decrease tissue injury. However, when Pycnogenol® was administered with catechin, a flavonoid, Pycnogenol® produced a strong defensive reaction. van Jaarsveld et al. (14) concluded that the antioxidant action of Pycnogenol® did not have a significant effect *in vivo*.

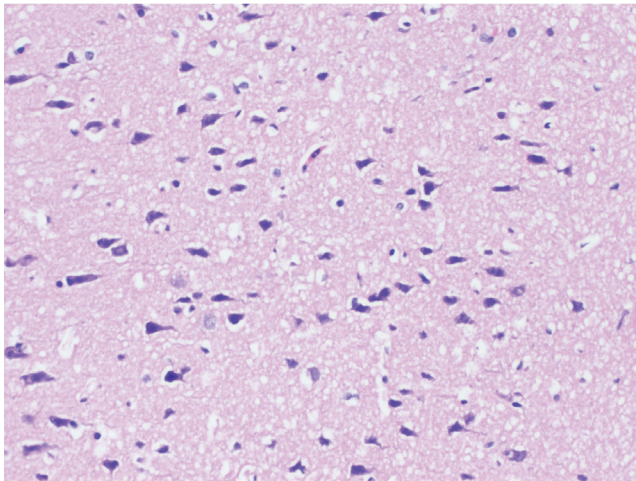


Figure 1. View of the pathological examination of the second rat in Group 1

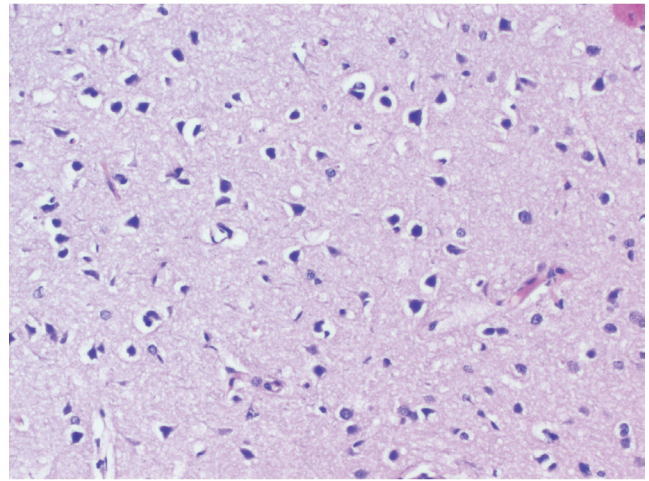


Figure 3. View of the pathological examination of the second rat in Group 3

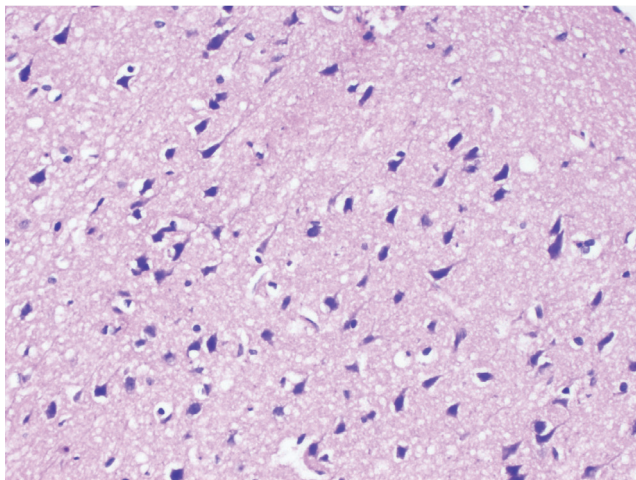


Figure 2. View of the pathological examination of the second rat in Group 2

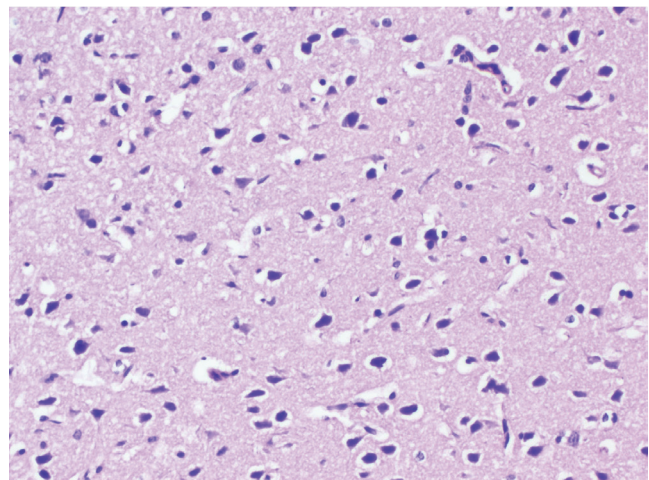


Figure 4. View of the pathological examination of the second rat in Group 4

Pycnogenol® has a beneficial effect on the synaptic proteins of rats with brain injuries. In 2013, Ansari et al. (10) found that Pycnogenol®, administered after a brain contusion, led to a reduction in the intensity of brain injury in young adult rats. Norris et al. (15) found that Pycnogenol preserved CA3-CA1 synaptic functions in rats with traumatic brain injuries and suggested that Pycnogenol® may have a therapeutic role in traumatic brain injuries in humans.

Scheff et al. (16) studied enzymatic and nonenzymatic oxidative stress markers, presynaptic and postsynaptic proteins, and interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in the cortices and hippocampi of Sprague-Dawley rats. Although we did not find any difference between the groups with regard to SLM functions and pathological examination findings, Scheff et al. (16) observed substantial oxidative stress in the traumatized cortex and ipsilateral hippocampus related to Pycnogenol® administration. Protein carbonyls, lipid peroxidation, and protein nitration were significantly improved in rats treated with Pycnogenol®. Compared with the control group, there was a non significant reduction in loss of presynaptic and postsynaptic proteins in the group treated with Pycnogenol®. Furthermore, although proinflammatory cytokines were increased in both trauma groups, that increase was smaller in the group receiving Pycnogenol® compared with the group that received isotonic saline.

Hasegawa and Mochizuki assessed orchietomized rats in a radial arm maze for three months to measure the number of reference memory errors, working memory errors, the baseline number of correct choices, and to determine motor functions (17). Three months after the surgical procedure and behavioral test, Pycnogenol® was administered via gavage, as was done in our study, for three weeks. Castration impaired the rat's working memory and reference memory function, but it did not affect motor function. Overall, the differences between working memory, reference memory function, and the number of correct choices diminished in animals treated with Pycnogenol®. Pycnogenol® markedly increased the level of neural growth factor in the hippocampus and cortex but did not affect motor function or testosterone concentration.

Conclusion

We determined that Pycnogenol® did not affect SLM functions in rats with low-intensity closed head trauma. Pathological examination did not reveal any significant differences between the groups with respect to apoptosis. Future studies that employ biochemical markers and free

radical levels in the brain are needed. Studies with head traumas of varying intensities would also contribute to our understanding of the subject.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the University Animal Studies Ethics Committee (Project No: DA16/13).

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.E.K., E.E.D., A.Ö., İ.G., E.C., F.S.K., Ö.G. Concept: A.E.K., R.E., C.Y., C.K. Design: A.E.K., R.E., A.Ö., İ.G., E.C., F.S.K., Ö.G. Data Collection or Processing: A.E.K., R.E., A.Ö., İ.G., E.C., F.S.K., Ö.G. Analysis or Interpretation: A.E.K., R.E., C.Y., C.K. Literature Search: A.E.K., C.K., A.Ö., İ.G., E.C., F.S.K., Ö.G. Writing: A.E.K., C.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. Durdu T, Kavalci C, Yilmaz F, et al. Analysis of trauma cases admitted to the emergency department. *J Clin Anal Med* 2014;5:182-5.
2. Kavalci C, Durdu T, Yilmaz F, et al. Effects of the Ramadan fast on trauma. *HealthMED* 2013;7:148-51.
3. Puskulluoglu S, Acikalin A, Ay MO, et al. Analysis of adult trauma patients admitted to emergency department. *Cukurova Medical Journal* 2015;40:569-79.
4. Yilmaz ER, Hasturk AE, Kahilogullari G. The epidemiological investigation of 1114 emergency room head trauma patients. *Turk Neurosurg* 2011;21:242-5.
5. Kavalci C, Aksel G, Salt O, et al. Comparison of the Canadian CT head rule and the New Orleans criteria in patients with minor head injury. *World J Emerg Surg* 2014;9:31.
6. Kavalci C, Akdur G, Yemenici S, et al. The value of serum BNP for the diagnosis of intracranial injury in head trauma. *Turk J Emerg Med* 2012;12:112-7.
7. Coban E, Simsek Sen G, Guneyzel O. Determination of high risk factors for detection of abnormal cranial computed tomography in minor head injury. *Marmara Med J* 2015;28:27-31.
8. Hiebert JB, Shen Q, Thimmesch AR, Pierce JD. Traumatic brain injury and mitochondrial dysfunction. *Am J Med Sci* 2015;350:132-8.
9. Tataranno ML, Perrone S, Longini M, Buonocore G. New antioxidant drugs for neonatal brain injury. *Oxid Med Cell Longev* 2015:108-251.
10. Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW. Dose- and time-dependent neuroprotective effects of Pycnogenol following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013;30:1542-9.

11. Huang G, Wu J, Wang S, et al. Pycnogenol® treatment inhibits bone mineral density loss and trabecular deterioration in ovariectomized rats. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:10893-901.
12. Barnes CA. Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 1979;93:74-104.
13. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* 1994;80:291-300.
14. van Jaarsveld H, Kuyl JM, Schulemburg DH, Wiid NM. Effect of flavonoids in the outcome of myocardial mitochondrial ischemia/reperfusion injury. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;91:65-75.
15. Norris CM, Sompol P, Roberts KN, Ansari M, Scheff SW. Pycnogenol protects CA3–CA1 synaptic function in a rat model of traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2016;276:5-12.
16. Scheff SW, Ansari MA, Roberts KN. Neuroprotective effect of Pycnogenol® following traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2013;239:183-91.
17. Hasegawa N, Mochizuki M. Improved effect of Pycnogenol on impaired spatial memory function in partial androgen deficiency rat model. *Phytother Res* 2009;23:840-3.



Yoğun Bakım Hastalarının Sağkalımında Bazal Verilerin Etkisi

Effect of Baseline Datas on the Survival of Intensive Care Unit Patients

İbrahim Akkoç, Nadir Alpay*, Mehmet Toptaş, İlke İşitemiz, Hasibe Sunul, Egemen Cebeci**, Hidayet Nedret Ergüven, Ecder Özenç, Savaş Öztürk**

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

*Kırklareli Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Kırklareli, Türkiye

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

Öz

Abstract

Amaç: Yoğun bakımda yatan hastaların mortalitesini etkileyen demografik özelliklerinin, sistemik hastalıklarının ve yatış biyokimyasal değerlerinin prognozadaki önemini araştırdık.

Yöntemler: Çalışmaya 2012-2014 tarihleri arasında hastanemizin yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan, yaş ortalamaları $61,8 \pm 19,2$ yıl olan 1748 hasta (%55'i erkek) alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, sistemik hastalıkları, operasyon varlığı, yatılan gün ve yatış anındaki biyokimyasal verileri analiz edildi.

Bulgular: Yatış süreleri ortalama $18,4 \pm 34,3$ (ortanca=6) gündü. Hastaların %32,1'i postoperatif hastaydı. Hastaların %45,7'si eks olmuştü. Eks olan hastaların salahlı taburcu olan hastalara göre birden fazla hastalık, sinir sistemi serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık oranı ve laboratuvar parametrelerinden üre, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, beyaz küre ortalaması anlamlı yüksek iken, albümin düzeyi ortalaması düşüktü. Mortaliteyi belirleyen faktörlerin incelenmesi için yapılan çok değişkenli analizde; yaş, kreatinin, albümin ve LDH değerleri anlamlı bulunurken; cinsiyet, birden fazla hastalık, tanı kodu veya postoperatif hasta olup olmama durumu anlamlı bulunmadı.

Sonuç: YBÜ'de hasta mortalitesini etkileyebilecek patolojilerin bazal değerlendirmedeki etkileri, bu hastaların sağkalımını öngörmede önemli olabilir. Yatış esnasında bu faktörlerin irdelenmesi, riskli bulunan gruplarda farklı yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: Mortalite, sağkalım, yoğun bakım ünitesi

Aim: We investigated demographic features and systemic diseases which affect mortality and the importance of the biochemical analyzes on admission in patients admitted to intensive care unit (ICU).

Methods: We included 1748 patients (55% male) who were admitted to the ICU at our hospital between 2012 and 2014. The mean age of the patients was 61.8 ± 19.2 years. Data on age, gender, presence of systemic diseases and surgery, duration of hospitalization and biochemical parameters on admission were analyzed.

Results: The mean length of hospitalization was 18.4 ± 34.3 (median=6) days. 32.1% of patients were postoperative patients. 45.7% of patients died. The rate of presence of multiple diseases, nervous system, cerebrovascular, and cardiovascular diseases and laboratory parameters including urea, creatinine, lactate dehydrogenase (LDH), and leucocytes were significantly higher and the mean albumin level was lower in patients who died compared to those in patients who were discharged from the hospital. Age, creatinine, albumin and LDH values were found to be significantly important factors by multivariate analysis conducted to examine predictors of mortality while gender, presence of multiple diseases, diagnostic code and being post-operative or not were found to have no significant importance.

Conclusion: Baseline evaluation of pathologies that may play a role in mortality of ICU patients may be important for survival prediction. Evaluation of these factors on admission may contribute to development of different approaches to high-risk patients.

Keywords: Mortality, survival, intensive care unit

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İbrahim Akkoç

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

E-posta: ibrakkoc@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 30 Eylül 2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12 Ekim 2016

Bu çalışma Türk Nefroloji Derneği'nin 21-25 Ekim 2015 tarihinde 32. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

©Copyright 2017 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 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), kritik hastaların takibinin yapıldığı, hastaların birçok girişimsel işleme maruz kaldığı, hastane kaynaklı enfeksiyonların sık görüldüğü ve mortalitenin en yüksek olduğu bölümlerdir. YBÜ'nün değerlendirme ölçütü olan mortalite oranlarının diğer serviste yatan hastalara oranla oldukça yüksek olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur (1).

YBÜ'lerde mortaliteyi belirlemek için geliştirilen bazı modeller (Mortality Probability Model, Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation, Simplified Acute Physiology Score) olmakla birlikte, bu modellerin yeterli olmadığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (2). Craven ve ark'nın (3) YBÜ'deki hastalarda yaptıkları çalışmada ileri yaş, yatış tanısı, enfeksiyon, lökopeni, hipoalbuminemi ve yoğun bakımda kalış süresinin mortaliteyi arttırdığı ortaya konmuştur.

Öte yandan bu skorlama sistemlerinin kimi verilerini veya tetkiklerini elde etmek için belirli bir sürenin geçmesi gerekmektedir. Bu da, kritik süreçteki bu hastalarda daha erken karar vermede gecikmelere yol açabilmektedir. Biz de YBÜ'de yatmakta olan hastaların mortalitesinde rol oynayabilecek demografik özelliklerin ve eşlik eden hastalıkların ve YBÜ'ye kabul edildiklerindeki ellerinde bulunan yatış tetkiklerinin yansıyan olası etkilerinin sağkaldaki önemini araştırdık.

Yöntemler

Bu çalışmamızda hastanemizin anestezi ve reanimasyon YBÜ'de 2012-2014 arası yatan 1748 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bilgiler hastanenin otomasyon sisteminden ilgili verilerin sorgusu ile çekilerek elde edildi. Hastaların YBÜ'ye kabul edildikleri gündeki bilgilerine dayanılarak; yaş, cinsiyet, YBÜ'ye yatış endikasyonu, sistemik hastalıkları, postoperatif hasta olup olmaması, serum üre, kreatinin, albümin, ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), sodyum düzeyleri, hematokrit, hemoglobin, trombosit, beyaz küre sayımları kaydedildi. Hastalık tanıları Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen veri tabanında 'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems' (ICD-10) tanı kodlama sistemine uygun olan tanıları göre gruplandırıldı. Hastanede yatışı sırasında takip eden hekimin tanısına göre hastalıklar; enfeksiyon hastalıkları, sinir sistemi ve serebrovasküler hastalıklar, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, ürogenital sistem, hepatobiliyer sistem, endokrin-metabolik sistem, hemopoetik sistem, ve iskelet-kas sistemi (ortopedik postop. hastalar vs.) hastalıkları şeklinde gruplandırıldı. Birden fazla sistemik hastalığı olanlar (diabetes mellitus, vaskülit vs. birlikteliği gibi) ayrı bir grup oluşturacak değerlendirmeye alındı. Ayrıca

toplam yatış süreleri bu bilgilere dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş altı hastalar alınmadı. Çalışmanın verileri, çalışma için oluşturulan excel şablonuna iki anestezi ve reanimasyon uzmanı tarafından girildi. Lokal etik kuruldan 04.11.2015 tarih 263 sayılı karar ile onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 15.0 programında değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler; 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. Bağımsız grup oranları ki kare analizi ile karşılaştırıldı. Mortaliteyi belirleyici faktörler lojistik regresyon analizi (Forward metodu) ile araştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 1748 yoğun bakım hastasının ortalama yaşı $61,8 \pm 19,2$ yıl idi ve 959'u (%54,9) erkekti. Hastaların yaklaşık üçte biri (%32,1) postoperatif YBÜ gerektiren hasta idi. Yoğun bakımda yatış süreleri ortalama $18,4 \pm 34,3$ (ortanca=6) gündü. Takipte hastaların %54,3'ü salahlı taburcu, %45,7'si eks olmuştu. Hastaların sağkaldı durumuna göre, hastaneye yatış sırasındaki; yaş, cinsiyet, operasyon varlığı, yatılan gün sayısı, serum üre, kreatinin, albümin, ürik asit, LDH, AST, sodyum düzeyleri, hematokrit, hemoglobin, trombosit, beyaz küre sayımları karşılaştırılmalı olarak Tablo 1'de sunulmuştur.

Yatıştaki var olan hastalıkların tanı kodlarına göre dağılımından yola çıkılarak sistemlere göre sınıflandırıldı. Bu incelendiğinde; sıklık sırasına göre %26,2 birden fazla hastalık, %17,7 sinir sistemi ve serebrovasküler hastalıklar, %10,8 gastrointestinal sistem hastalıkları, %9,9 solunum sistemi hastalıkları, %9,8 kardiyovasküler sistem hastalıkları, %5,5 ürogenital sistem hastalıkları, %4,5 iskelet-kas sistemi hastalıkları, %3,4 hepatobiliyer sistem hastalıkları, %3,3 endokrin-metabolik sistem hastalıkları, %3,3 hemopoetik sistem hastalıkları, %2,9 enfeksiyon hastalıkları, %2,7 diğerleri grubuydu (Tablo 2). Hasta gruplarının tanı kodları oranları istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ($p < 0,001$). Eks olan hastaların birden fazla hastalık, sinir sistemi serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık oranı yüksekti.

Eks olan hastaların salahlı taburcu olan hastalara göre laboratuvar parametrelerinden kreatinin, ürik asit, LDH düzeyleri, beyaz küre ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek, albümin düzeyleri ortalaması düşüktü (Tablo 1). Takipte eks olan hastaların yaş ortalaması salahlı taburcu olanlara göre yüksekti ($p < 0,001$), cinsiyet oranlarında fark saptanmadı ($p = 0,304$). Eks olan hastaların operasyon

oranı salahlı taburcu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (her ikisi için $p < 0,001$). Eks olan hastaların ortalama yatış süresi $23,6 \pm 39,2$ gün, ortanca yatış süresi 10 gün salahlı taburcu olan hastaların ortalama yatış süresi $14,0 \pm 28,9$ gün, ortanca yatış süresi dört gündü. Eks olan hastaların yatış süresi salahlı taburcu olanlara göre yüksekti ($p < 0,001$).

Yaş, cinsiyet, operasyon, albümin, kreatinin, üre, sodyum düzeyleri, beyaz küre sayımı ve tanı kodlarından oluşturulan modelde; albümin, yaş, kreatinin, sodyum, beyaz küre yüksekliği, sinir sistemi ve serebrovasküler hastalıklar ölümü belirleyen faktörler; iskelet-kas sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları ölümü azaltıcı yönde etkili tanılar olarak saptandı (Tablo 3).

Tartışma

YBÜ'de yatan hastaların mortalite oranlarının diğer serviste yatan hastalara oranla oldukça yüksek olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur (1). Yoğun bakım hastalarının sağkalımına yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır. Zimmerman ve ark.'nın (4) yaptıkları çalışmada toplam 285 hastanenin verileri incelenmiş olup yoğun bakım mortalitesi %12 olarak saptanmışken, bir diğer çalışmada ise bu oran %26,7 olarak bulunmuştur (4,5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran daha yüksek

saptanmıştır. Günel ve ark. (6) sağkalım oranını %43,6, Ceylan ve ark. (7) ise %40,2 olarak saptamıştır. Yüksek mortalite oranına sahip YBÜ'lerde hasta sağkalımını etkileyen birçok faktör olmakla birlikte Craven ve ark.'nın (3) yaptıkları çalışmada yaş, yatış tanısı, enfeksiyon, lökopeni, hipotalbüminemi ve yoğun bakımda kalış süresinin uzunluğu risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ölen hastaların salahlı taburcu olan hastalara göre laboratuvar parametrelerinden kreatinin, ürik asit, LDH düzeyleri, beyaz küre sayısı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek, albümin düzeyi ortalaması ise düşük bulundu.

Tablo 2. Hasta gruplarının tanı kodlarına göre dağılımı

	n	%
Birden fazla hastalık *, **	456	26,2
Sinir sistemi, serebrovasküler hastalıklar**	308	17,7
Gastrointestinal sistem hastalıkları	189	10,8
Kardiyovasküler sistem hastalıkları**	172	9,9
Solunum sistemi hastalıkları	170	9,8
Enfeksiyon hastalıkları	47	2,7
Ürogenital sistem hastalıkları	78	4,5
Hepatobiliyer sistem hastalıkları	59	3,4
Endokrin-metabolik sistem hastalıkları	58	3,3
Hemopoetik sistem hastalıkları	58	3,3
İskelet-kas sistemi hastalıkları (ortopedik postop. hastalar vs.)	51	2,9
Diğerleri***	96	5,5

*Diabetes mellitus, vaskülit vs. birlikteliği bu gruba dahildir
 **Mortalite oranları diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu
 ***Travmalar, trafik kazaları, intoksikasyonlar, ateşli silah yaralanmaları, suda boğulmalar vs.

Tablo 3. Mortalite ile ilişkili çok değişkenli analiz verileri

	p	OR	%95 GA	
Yaş (yıl)	0,021	1,008	1,001	1,015
Postop hasta olmak	<0,001	0,262	0,193	0,354
Albümin (g/dL)	<0,001	0,574	0,467	0,705
Kreatinin (mg/dL)	0,007	1,081	1,022	1,144
Sodyum (mEq/L)	0,004	1,026	1,008	1,045
Beyaz küre (/mm ³)	0,010	1,022	1,005	1,038
İskelet-kas sistemi hastalıkları varlığı	0,015	0,151	0,033	0,690
Solunum sistemi hastalığı varlığı	<0,001	0,378	0,239	0,598
Sinir sistemi, serebrovasküler hastalıklar	0,007	1,628	1,145	2,314

GA: Güven aralığı, OR: Göreceli olasılıklar oranı
 *Tek değişkenli analizlerde fark olmasına rağmen ürik asit değerleri veri yetersizliği nedeni ile modele dahil edilmemiştir

Tablo 1. Hastaların sağkalım durumuna göre yatış anındaki verilerinin karşılaştırılması olarak sunumu			
	Yaşayan	Eks olan	p
Yaş (yıl)	60,2±20,0	63,8±18,1	<0,001
Cinsiyet (Erkek n, %)	510 (%53,7)	449 (%56,2)	0,304
Postoperatif hasta (n, %)	401 (%42,4)	158 (%19,8)	<0,001
Yatış süresi (gün)	14,0±28,9	23,6±39,2	<0,001
Birden fazla hastalık (%)	22,8	30,2	<0,001
Üre (mg/dL)*	49,2 (32,1-85,6)	62,2 (40,6-107,0)	0,05
Kreatinin (mg/dL)*	1 (1-2)	1,4 (0,9-2,9)	<0,001
Ürik asit (mg/dL)	4,3±2,6	6,0±3,2	0,038
Albümin (g/dL)	2,8±0,7	2,6±0,7	<0,001
LDH (u/L)*	276 (182-427)	311 (170-507)	0,039
AST (u/L)*	30,7 (18,6-60,8)	33 (18-78)	0,349
Sodyum (mEq/L)	137±6	139±8	0,077
Hematokrit (%)	33,2±7,5	32,9±7,8	0,196
Hemoglobin (g/dL)	10,9±2,5	10,8±2,6	0,456
Trombosit (x10 ³ /mm ³)*	226 (162-302)	219 (142-297)	0,05
Beyaz küre (/mm ³)*	11,6 (8,2-16,3)	12,4 (8,4-17,5)	0,043

LDH: Laktat dehidrogenaz, AST: Aspartat aminotransferaz
 *Median (Interquartile range)

Bilindiği üzere serum albümini beslenmenin en önemli göstergelerinden biri olması yanında kronik sistemik bir hastalığın varlığında da düzeyi azalan negatif bir akut faz göstergesidir. Dolayısı ile albümin düzeyi düşük hastalarda mortalitenin yüksek bulunması beklenir ki bizim çalışmamızda da regresyon analizinde bu gösterilmiştir (Tablo 3). Protein açısından nütrisyonel desteğin solunumu daha iyi yönde etkileyeceğine dair yayınlar da mevcuttur.

Bizim çalışmamızda mortalitenin yatıştaki serum kreatinin değerine göre artış gösterdiği ve bunun çok değişkenli analizde de devam ettiği saptanmıştır. Her ne kadar takip verilerimiz olmasa da kreatinin düzeyinin yatan hastalarda önemli bir mortalite göstergesi olduğuna dair veriler mevcuttur. Serum kreatinin değerindeki çok düşük oynamaların dahi yatan hastalarda mortalitenin artışı yansıttığına dair çok sayıda güçlü çalışma yayımlanmıştır (8). Kork ve ark.'nın (9) yaptıkları çalışmada da 39369 kardiyak ve nonkardiyak cerrahi hastası operasyon sonrası retrospektif olarak analiz edilmiş ve akut böbrek hasarı (ABH) kriterlerine göre akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların mortalitelerinin beş kat fazla ve hastanede yatış sürelerinin de beş günden fazla olduğu saptanmıştır. Hatta aynı çalışmada ABH kriterlerine uymayan 0,3 mg/dL kreatinin altındaki artışının dahi mortaliteyi iki kat, yatış süresini de iki gün daha uzattığı belirtilmiştir. Üstelik bu etkiler, bizim hasta grubuna benzer şekilde olan, nonkardiyak cerrahi hastalarında daha belirgin bulunmuştur.

Operasyon geçiren ve YBÜ ihtiyacı olan hastaların mortalitesinin genel bir kategori olarak değerlendirilmesi güçlük arz eden bir konudur. Çünkü hastaların kişisel durumları, operasyon endikasyonları, preoperatif ve postoperatif durumları da postoperatif dönemdeki YBÜ mortalitesine büyük oranda etki edebilmektedir (10). Bizim çalışmamızda postoperatif hastaların mortalitesi, yapılan tek değişkenli analizlerde ve çok değişkenli analizde anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 1 ve 3). Bu hasta alt grubumuzun detaylı verilerini sunamamıza rağmen bu hastaların, diğer YBÜ endikasyonu olan hastalara oranla, önemli bir bölümünün elektif sayılabilecek düzeyde cerrahi hastalıkları olan hastalar olması, bir bölümünün ise multisistemik hastalığı olmadığı halde acilden gelen travmalı hastalığı olan hastalar olabileceği göz önüne alındığında mortalite düşüklüğü avantajının buna bağlı olabileceği speküle edilebilir.

Öte yandan, başta inme hastalarının teşkil ettiği serebrovasküler hastalıkların varlığı genel anlamda olduğu gibi YBÜ hastalarında da yüksek mortaliteye sebep olmaktadır (11,12). Bu nedenle YBÜ gerektiren serebrovasküler hastalarımızda gördüğümüz artmış mortalite beklenen bir veridir.

Çalışmanın önemli eksiklikleri mevcuttur. En önemlileri; standart bir YBÜ hastasına ait ayrıntılı verilerin sunulmamış olması, retrospektif olması ve verilerin tek merkezli olmasıdır. Ancak genellikle acil şartlarda YBÜ'ye hasta kabulünün yapıldığı ve henüz geniş ve ayrıntılı tetkiklerin yapılamadığı durumlardan dolayı elde edilen verilerin değerlendirildiği bu çalışmanın dizaynı bunu gerektirmekteydi. Bu nedenle bu tür bir çalışma için retrospektif çalışma yapmak dışında bir seçenek kalmamaktadır. Bu tür bir çalışmadan elde edilen verilerden hareketle takip verilerinin de dahil edildiği ayrı bir çok merkezli çalışma yapılması ülkemizdeki YBÜ verilerini somutlaştırmak adına daha yol gösterici olacaktır.

Sonuç

YBÜ'de yatış esnasındaki temel veriler, hastaların mortalitesini tahmin etmede çok değerli olabilir. Özellikle nütrisyon sorunu, renal yetersizlik ve merkezi sinir sistemi hastalığı olanlarda mortalitede artışın daha ön planda olabileceği göz önünde bulundurulabilir ve yatışı sırasında bu riskleri barındıran hastalara, takiplerde bireysel farklı yaklaşımlar düşünülebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Lokal etik kuruldan 04.11.2015 tarih 263 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.A., M.T. Dizayn: H.N.E., E.Ö., S.Ö. Veri Toplama veya İşleme: İ.İ., H.S. Analiz veya Yorumlama: S.Ö., E.C. Literatür Arama: N.A. Yazan: İ.A., M.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE, Draper EA. Variations in mortality and length of stay in intensive care units. *Ann Intern Med* 1993;118:753-61.
2. Patel PA, Grant BJ. Application of mortality prediction systems to individual intensive care units. *Intensive Care Med* 1999;25:977-82.
3. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1161-8.
4. Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Wright L, Alzola C, Knaus WA. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation III predictions of hospital mortality in an independent database. *Crit Care Med* 1998;26:1317-26.
5. Waheed U, Williams P, Brett S, Baldock G, Soni N. White cell count and intensive care unit outcome. *Anaesthesia* 2003;58:180-2.

6. Günal H, Çalışır HC, Erol A, Doğan N, Şipit YT, Şavkılıoğlu E. Solunumsal yoğun bakım ünitesindeki mortalite. *Solunum Hastalıkları* 2001;12:260-7.
7. Ceylan E, İtil O, Arı G, Ellidokuz H, Uçan ES, Akkoçlu A. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2001;2:6-12.
8. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
9. Kork F, Balzer F, Spies CD et al. Minor Postoperative Increases of Creatinine Are Associated with Higher Mortality and Longer Hospital Length of Stay in Surgical Patients. *Anesthesiology* 2015;123:1301-11.
10. Sobol JB, Wunsch H. Triage of high-risk surgical patients for intensive care. *Crit Care* 2011;15:217.
11. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
12. Ponfick M, Wiederer R, Nowak DA. Outcome of Intensive Care Unit-Dependent, Tracheotomized Patients with Cerebrovascular Diseases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:1527-31.



Evaluation and Importance of Our Newborn Hearing Screening Results

Yenidoğan İşitme Tarama Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi ve Önemi

Alaaddin Yorulmaz, Umut Genç*, Fatma Hilal Yılmaz, Semra Küçüksümbül*

Beyhekim State Hospital, Clinic of Child Health and Diseases, Konya, Turkey

*Beyhekim State Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, Konya, Turkey

Abstract

Aim: In this study, we aimed to share the hearing screening results of newborns born in Konya Beyhekim Hospital and the risk factors in infants with hearing loss in the light of the current literature.

Methods: In this study, the results of 13693 newborns who underwent hearing screening in our hospital between January 2011 and April 2016 were retrospectively evaluated. The hearing screening was performed by transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs). Auditory brainstem response (ABR) screening test was made in babies who failed the TEOAE test twice. The patients' sociodemographic and clinical characteristics and risk factors were evaluated.

Results: 10987 (80.2%) of 13693 newborns who underwent hearing screening have passed on the first TEOAE screening. 863 (38.5%) newborns have passed on the second TEOAE screening. 1134 (93.3%) newborns have passed on the ABR screening. 62 of 81 (0.6%) patients who have failed the ABR screening had no hearing loss. Thirteen of the newborns born in our hospital had hearing loss.

Conclusion: As in many centers in our country, newborn hearing screening has become routine in our hospital. It is important to follow up newborns for determining the actual incidence and early diagnosis and treatment of hearing loss.

Keywords: Newborn, hearing screening, otoacoustic emission

Öz

Amaç: Bu çalışmada, Konya Beyhekim Devlet Hastanesi'nde doğmuş tüm yenidoğanların işitme tarama sonuçlarını ve işitme kaybı olan bebeklerin risk faktörlerini güncel literatür eşliğinde paylaşmayı amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışmada, Ocak 2011-Nisan 2016 tarihleri arasında hastanemizde yenidoğan işitme tarama testi yapılan 13693 yenidoğan bebeğin sonuçları retrospektif olarak incelendi. İşitme tarama testi Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (TEOAE) yöntemi ile yapıldı. İkinci kez TEOAE testini geçemeyen bebeklere İşitsel Beyinsapı Cevabı (ABR) tarama testi ölçümleri yapıldı. Hastaların sosyodemografik, klinik özellikleri ve risk etmenleri değerlendirildi.

Bulgular: İşitme tarama testi yapılan 13693 yenidoğan bebeğin 10987'si (%80,2) birinci TEOAE tarama testinden geçmiştir. İki bin iki yüz kırk (%16,3) yenidoğan bebeğe ikinci TEOAE tarama testi yapıldı ve 863 (%38,5) yenidoğan ikinci TEOAE testinden geçti. Bin yüz otuz dört (%93,3) yenidoğan bebek ABR testinden geçti. ABR tarama testinden geçemeyen 81 (%0,6) hastanın 62'sinde işitme kaybı olmadığı öğrenildi. Hastanemizde doğan bebeklerin 13'ünde işitme kaybı tesbit edildi.

Sonuç: Ülkemizde birçok merkezde olduğu gibi, hastanemizde de yenidoğan işitme taraması rutin hale getirilmiş olup, işitme kaybının gerçek insidansının belirlenmesinde, erken tanı ve tedavisinde tedavide yenidoğanların takibi önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, işitme tarama, otoakustik emisyon

Introduction

Hearing loss is one of the most common congenital anomalies. It has been reported that hearing loss ≥ 30 dB occurred in 1-6 per 1000 newborns (1,2). This rate is known to be higher in babies treated in newborn intensive care units (3). In babies, auditory warning in the first year of life is very important for language

development and cognitive functions (4). The sense of hearing must be within the normal limits from the birth in terms of language acquisition and language skills and environmental compliance, communications, intelligence and psychosocial development (5,6). In a study by Giordano et al. (7) performed in 2015, it was observed that academic performance, language and cognitive skills,

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Alaaddin Yorulmaz
Beyhekim State Hospital, Clinic of Child Health and Diseases, Konya, Turkey
Phone: +90 224 224 30 60 E-mail: dralaaddiny@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 11 October 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 29 October 2016

©Copyright 2017 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 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

behavioral development, environmental compliance, and peer communication of children who were diagnosed with hearing loss in the early period were within the normal limits. Since children with hearing loss do not take the necessary stimuli from the external environment, they do not show enough mental development and fail in education and social life. Early recognition of hearing loss prevents disabilities and impairments. The development of the individual can become nearly normal with early diagnosis and treatment of hearing loss.

Hearing screening should be done for early diagnosis and treatment of hearing loss in infants. Therefore, hearing screening programs have been started all over the world for early diagnosis. The diagnosis of hearing loss in a baby who has failed a screening program is made in the 12-36 months of life. Hearing loss screening in newborns detects the half of the cases with hearing loss (8). It can be delayed to three years to confirm the diagnosis in children who did not undergo hearing loss screening at birth (9). As a result of newborn hearing screening, the time of diagnosis of hearing loss was reduced to 3.5 months (10).

In newborn hearing screening around the world, three-step screening protocol is commonly applied with evoked otoacoustic emissions (EOAE) and auditory brainstem response (ABR) test (2,11). There are two types of EOAE today: transient EOAE (TEOAE) and distortion product otoacoustic emissions (DPOAE). Although both tests are used with success in newborn hearing screening, the TEOAE is technically simpler and reveals even very mild hearing loss compared to DPOAE and, thus, it is more preferred.

In this study, we aimed to share the hearing screening results of newborns included in our study and the risk factors in infants with hearing loss in the light of the current literature.

Methods

In this study, the results of 13693 newborns who underwent hearing screening in our hospital between January 2011 and April 2016 were retrospectively evaluated. Hearing screening in babies born in our hospital were performed in the newborn hearing screening unit before being discharged from the hospital. The hearing screening in babies referred from the near hospitals were performed in the same unit at the hospital admission. The hearing screening was performed in a quiet room by experienced audiometrists while the baby was asleep or calm and was on mother's lap in a dormant state. Both ears were tested during the test. The Echo-Screen device was used for TEOAE measurements in Konya Beyhekim Hospital. The probes were selected according to the size of the external auditory canal of the baby. In the measurements

made in both ears by TEOAE, the occurrence of response in 3 of 4 band measurements between 1 kHz and 4 kHz was interpreted as that the infant has 'passed' the test. Taking two or fewer responses in one or both ears was interpreted as that the infant has 'failed' the test and these babies were recalled for control 14 days later. The patients were examined by an ear, nose and throat (ENT) specialist in terms of cerumen, otitis media, effusion and ear anomalies before the test. As a result of the examination, if there were issues related to the external ear canal and the middle ear that may affect the response to the TEOAE test, the necessary treatment and recommendations were given. The ABR test was performed for babies who have failed the second TEOAE. The result of the ABR test was automatically given as passed or failed. Babies who have failed the ABR screening were referred to a senior center. The screening results were given to families in writing. The screening findings of the babies were recorded in a hearing follow-up record form. Patients' sociodemographic and clinical characteristics and risk factors were evaluated. ABR screening was not performed since the necessary equipment was not available in the newborn hearing screening unit at our hospital in 2011 and newborns who have failed the second TEOAE screening were referred to a tertiary care center.

After the ENT examination, the impedancemetric examination, tympanogram, acoustic reflexes, clinical brainstem evoked response audiometry, TEOAE, auditory steady-state response and, if necessary, cochlear microphonic assessment are performed again for babies referred to the tertiary care center, the diagnosis is established by determining the presence and degree of hearing loss. Instrumentation procedure and training program are initiated by making behavioral testing in the free area for the babies diagnosed with hearing loss. If type and degree of hearing loss in infants are appropriate, they are followed up in terms of cochlear implants.

The records of our patients who were referred to the tertiary care center were analyzed. The information about the patients whose records could not be reached was achieved through contact information. Families of the babies applied for newborn hearing screening were asked to fill out a form which questions the risk factors for neonatal hearing loss. They were determined by taking into account the risk criteria defined by the Joint Committee on Infant Hearing-1994 (12). The study was approved by the Ethics Committee of Selçuk University. Ethics committee approval was received for this study from the Local Ethics Committee (approve number: CMRC-2016/244).

Results

13693 newborns who were born in our hospital and referred from the nearby hospitals between January 2011

and April 2016 underwent hearing screening. The number of newborns included in hearing screening during 6 years and the distribution of the test results according to the years are summarized in Table 1. 10987 (80.2%) newborns who underwent hearing screening have passed on the first TEOAE screening test. The ENT examination and the second TEOAE screening test were recommended to be made 14 days later for 2706 (19.8%) babies who have failed the first TEOAE. 2240 (16.3%) newborns underwent the second TEOAE screening test. Four hundred and sixty-six (17.2%) babies have not been brought for control. Eight hundred and sixty-three (38.5%) newborns have passed on the second TEOAE. 1377 (61.5%) newborns have failed the hearing screening test. The ABR screening was planned to be performed 1 week later for 1377 (61.5%) newborns who have failed the hearing screening test. 1215 patients underwent the ABR screening test. One hundred forty-two (10.3%) patients have not been brought for control. 1134 (93.3%) newborns have passed on ABR. Eighty one (0.6%) patients who have failed the ABR screening test were referred to a tertiary care center. The information about the status of the babies who were referred to the tertiary care center is shown in Table 2.

Parents of six (7.4%) of 81 newborns who were referred to the tertiary care center could not be reached despite repeated calls. The general characteristics of the babies who were referred to the tertiary care center is summarized in Table 3. When the referred patients were evaluated in detail, it was learned that 62 patients had no hearing loss as a result of repeated follow-up. As a result of our study, 13 (0.94/1000) of the newborns born in our hospital had hearing loss. Nine (0.06%) of these patients had a bilateral hearing loss and four (0.02%) had unilateral hearing loss. It was learned that four patients with hearing loss underwent cochlear implants in another center. It was learned that nine patients have used hearing aid and also cochlear implant surgery was decided.

The risk factors in 13 patients with hearing loss who were referred to the tertiary care center from our hospital were tried to be determined. According to the information obtained, one patient was born prematurely, two had low birth weight, two patients had family history of hearing loss, one received phototherapy due to high bilirubin levels, four stayed in the newborn intensive care unit due to infection and three patients used ototoxic drugs for more than three days.

Table 1. Number of newborns screened and distribution of test results by years

Year	Number of scanned baby		1. TEOAE		2. TEOAE		ABR	
			n	%	n	%	n	%
2011	1676	Passed	1505	87.8	92	5.5	20	1.2
		Failed	171	10.2	29	1.7	9	0.5
		Lost to follow-up	0	0	50	2.9	0	0
2012	4269	Passed	3566	83.5	263	6.1	226	5.3
		Failed	703	16.4	244	5.7	18	0.4
		Lost to follow-up	0	0	196	4.6	0	0
2013	2421	Passed	2130	88	89	3.6	101	4.1
		Failed	291	12	152	6.2	29	1.2
		Lost to follow-up	0	0	50	2	22	0.9
2014	2010	Passed	1410	70.1	192	9.5	329	16.3
		Failed	600	29.8	358	17.8	14	0.7
		Lost to follow-up	0	0	50	2.9	15	0.7
2015	2408	Passed	1706	70.8	194	8.0	301	12.5
		Failed	702	29.1	408	17	11	0.4
		Lost to follow-up	0	0	100	4.1	96	3.9
2016 (April)	909	Passed	670	73.7	33	3.6	177	19.4
		Failed	239	26.2	186	20.4	0	0
		Lost to follow-up	0	0	20	2.2	9	1.0

TEOAE: Transient evoked otoacoustic emission, ABR: Auditory brainstem response

Discussion

Congenital hearing loss is more frequent compared to other diseases or syndromes being scanned. As a part of the newborn screening program worldwide, phenylketonuria is seen at a ratio of 0.03/1000, hypothyroidism is seen at a ratio of 0.28/1000, galactosemia is seen at a ratio of 0.02/1000 and Down syndrome is seen at a ratio of 1/700 (13). The incidence of hearing loss in newborns is about 1-3/1000 in the normal population and is about 2-4/1000 in the risky infants (14). These rates show that late diagnosis of hearing loss is unacceptable.

Screening tests for hearing loss are commonly performed only in high-risk groups in the first years of life. None of parents and doctors is successful enough to recognize infants with severe hearing loss in the first years of life. Although families assume that they may notice hearing loss in their children in 2.5-3 months of age, the screening programs have shown that families are aware of their child's severe hearing loss in two-three years and are aware of their child's moderate and mild hearing loss in four-five years and, sometimes even during the school years. Children develop a very good adaptation to their hearing loss. They may react as if they hear warnings with tips gained from visual expressions such as facial expressions, hand and body movements of other people. Some children tend to turn back for the sound coming from the rear even though they do not hear. This well-developed adaptability causes delay in the age of diagnosis (15).

Therefore, screening is the only valid method for early detection of congenital hearing loss. The Joint Committee on Infant Hearing of the American Academy of Pediatrics suggests that hearing screening should be performed in all infants before the third month of life and appropriate interventions should be initiated before the sixth month (16). Newborn hearing screening has been performed in all newborns in the United States since 1999 (17). The newborn hearing screening program in our country was initiated under the leadership of Marmara University and

Hacettepe University. Marmara University and Hacettepe University started hearing screening for newborns born in their hospital in 1994 and 1998, respectively. In collaboration with the Prime Ministry Administration of Persons with Disabilities, hearing screening was performed in babies born in Ankara Zübeyde Hanım Maternity Hospital and, thus, the screening studies in our country were accelerated. The National Newborn Hearing Screening campaign has been initiated in our country since December 3, 2004. Newborn hearing screening has been performed in 906 screening centers in 81 provinces across Turkey by the end of 2013. Moreover, further evaluation of infants with suspected hearing loss is made in 49 referral centers (18).

Among the first studies made in accordance with the screening program, newborn hearing screening was performed in Hacettepe University Medical School between the years 1998 and 2003 by Bolat and Genç (19). In this study, 5485 babies have been screened and 11 babies (2/1000) were diagnosed with severe bilateral hearing loss. Çelik et al. (20) evaluated the results of hearing screening in 142128 babies born between the years 2005 and 2011 in Ankara Zekai Tahir Burak Training and Research Hospital which is one of the hospitals in which hearing screening was first made. From these patients, 26.690 underwent second otoacoustic emissions (OAE) test and 2412 patients underwent third OAE test and, consequently, 385 patients (0.27%) were diagnosed with hearing loss. In a study made by Genç et al. (21) performed between the years 2000 and 2001, it was reported that 0.15% of 5832 babies and 0.03% of 12665 babies received the diagnosis of hearing loss in Zübeyde Hanım Maternity Hospital and Ankara Zekai Tahir Burak Training and Research Hospital, respectively. In a study made in 2010 by Övet et al. (22), 19464 babies were screened and 18 (0.1%) were diagnosed with severe bilateral hearing loss. The rate of hearing loss of 0.94/1000 newborns born in our hospital was consistent with the national and international literature (1,23,24). In the literature, the

Table 2. The status of newborns referred to a tertiary hospital by years.

Year	Patients who have referred to	Patients who have passed the ABR screening test	Patients who have failed the ABR screening test	Lost to follow-up
2011	9	6	2	1
2012	18	14	3	1
2013	29	24	3	2
2014	14	11	2	1
2015	11	7	3	1
2016	0	-	-	-
Total	81	62	13	6

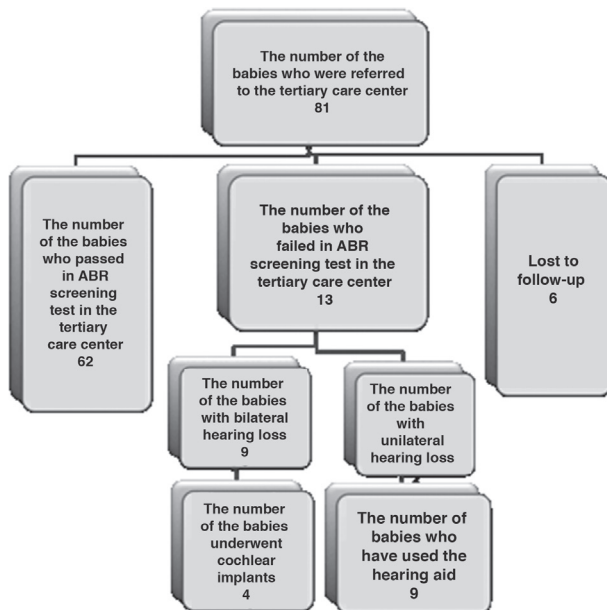
ABR: Auditory brainstem response

incidence of bilateral hearing loss and unilateral hearing loss has been reported to be between 0.13 and 0.60% and 0.17 and 0.38%, respectively (2,23,25-27). In our study, the incidence of bilateral hearing loss and unilateral hearing loss was 0.06% and 0.02%, respectively.

The most extensive research on hearing impairment in our country was made by the Prime Ministry Administration of Persons with Disabilities in 2002 (28). The prevalence of hearing impairment in Turkey was found to be 0.37%. This rate increases to 0.45% in rural areas. The prevalence of hearing loss is highest in the Black Sea region (0.45%). According to this study (28), there are 63173 children with hearing loss in individuals aged 0-19 years in our country. It is estimated that only 20.8% of these children use hearing aids. According to the data of the same study, each year, about 2600-3900 babies are born with hearing impairment and 250-500 children are added to this number in the first 10 years of life. 7.77% of all people with hearing impairment in our country work in a job and 5.3% of them look for a job and, the remaining 87% do not work (28).

Early diagnosis and treatment of hearing loss affect positively the child's emotional, social and academic level as well as language development (4). The lowest frequency of sound the human ear can hear is 10-15 decibels (dB). Hearing loss is classified as mild (26-40 dB), moderate (41-55 dB), moderate to severe (56-70 dB), severe (71-90 dB), and very severe (above 91 dB). A congenital hearing loss in a range of approximately 500-4000 Hz and are over 30 dB would affect normal speech and language development of the baby (29).

Table 3. General appearance of the newborns who were referred to the tertiary care center



ABR: Auditory brainstem response

Hearing screening in newborns aims to diagnose early, cheaply and exactly babies with severe and very severe hearing loss as much as possible. The EOAE and the ABR measurements based on electrophysiology are widely used alone or in combination in newborn hearing screening (30,31). Both methods do not require intervention and are applied quickly and easily and do not need specially trained personnel. The OAE measurement which was defined for the first time in 1978 by Kemp is currently the most promising newborn hearing screening method (32). The most commonly used OAEs as hearing test are TEOAE and DPOAE. The OAE tests are based on measurement of emissions via a microphone placed in the external ear canal and the waves generated by the cochlea against the sound stimulus are saved. The TEOAE measurement, which is an objective, fast, inexpensive and non-invasive method, is widely used in a reliable manner, especially in newborn hearing screening programs (1,2). The presence of this response in both ears shows that the outer hairy cells have normal function, and hearing loss is not above 30 dB (33). Although OAE test is faster compared to ABR test, the test may give false results in case that there is debris in the external ear, the ambient noise is above the threshold or there are pathologies such as middle ear fluid considered as normal within the first 12-24 hours of life (34,35). The noise level of the room where the hearing screening is performed is important for the measurement reliability. The TEOAE hearing screening in our hospital is performed in a private room in the newborn hearing screening unit. Moreover, it cannot detect the retro-cochlear pathologies and hearing loss less than 35 dB (36). ABR screening is an electrophysiological measurement which evaluates hearing function from the eighth nerve to the brain stem. The responses in the first 10-20 m/sc of the electrical potentials, which are generated on the auditory pathways and the brainstem by intermittent stimuli on the ABR test, are measured by surface electrodes placed on the mastoid and the neck (30). In recent years, ABR is used alone in newborn hearing screening (37). ABR has disadvantages such as that it requires placement of electrode, takes longer time and measurement is performed while the baby sleeps.

Newborn hearing screening is performed for early, cheap and exact diagnosis of hearing loss in infants and for planning appropriate interventions as much as possible. The goal of an effective screening program is to screen a minimum of 95% of infants and it should aim 100% of infants. The false positive rate should be <3%, referral rate should be <4% and false negative rate should be 0 (38). All the babies born in our hospital underwent the first OAE test before discharge (100%). In our study, newborns, who have failed the second TEOAE test and then the ABR test (0.6%), were referred to a tertiary care center.

Hearing loss may occur in three different periods of life including the prenatal, perinatal and postnatal periods. The prenatal period includes the risk factors for hearing loss that may occur during the mother's pregnancy. These may be considered as genetic causes, use of ototoxic medications, and exposure to radiation, congenital infections (TORCH), trauma, and certain systemic diseases. In the perinatal period, babies with low birth weight (less than 1500 grams), blood incompatibility, intensive care unit stay, asphyxia, head trauma during birth (vacuum, forceps, etc.), blood exchange and infections may be considered the possible risk factors. In the postnatal period, infections, convulsions, use of ototoxic medications, head trauma, genetic disorders, craniofacial anomalies, exposure to high violence and idiopathic reasons may be considered possible risk factors (39,40). Even if they pass on the newborn hearing screening, it is important that children with a family history of hearing loss should be monitored in certain periods (41). In our study, all 13 babies who were referred to the tertiary care center had a specific risk factor.

According to the Joint Committee on Infant Hearing, it is stated that these protocols give very good results (42). Newborns with hearing loss should be recognized by performing hearing screening for newborns and it is important to ensure the normal development by directing them to early treatment, to appropriate amplification or cochlear implantation if necessary. Cochlear implants are used in addition to conventional hearing aids in patients with hearing loss. A cochlear implant is an electronic hearing device designed for patients with severe and very severe hearing loss who do not benefit from hearing aids. In a study by Yorgancilar et al. (43), it was found that cochlear implantation was an effective treatment method. In children receiving necessary intervention by earlier than six months of life, the results within the normal range have been obtained on expressive language tests applied in three years (44). In our study, four patients underwent cochlear implant and the decision for surgery was made for nine patients.

The purpose of newborn hearing screening program is to detect infants with hearing loss in the first three months of life and to make the necessary interventions before six months and to start both instrumentation and educational study. In the past, however, both families and pediatricians did not suspect hearing loss before the age of two-three and these children's speech and language skills were underdeveloped as irreversible. Child health specialists and neonatal intensive care physicians also have a key role in newborn hearing screening. To start treatment without delay, child health specialists, family physicians, nurses,

midwives and community should be informed about the importance of hearing screening.

Conclusion

Babies suspected to have hearing loss have been directed to relevant healthcare centers in order to start treatment, rehabilitation and training processes; and for the purpose of follow-up and make a definitive diagnosis of the hearing loss. The definitive diagnosis in babies who have failed hearing screening should be made with more advanced methods. Speech and language abilities and emotional, social and cognitive development of children may successfully be improved with early diagnosis, treatment and rehabilitation of congenital hearing loss. Newborn hearing screening that is very important for early diagnosis must be performed in all maternity hospitals and for every newborn. In addition, the number of audiologists and third-level diagnostic and treatment centers should be increased.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Local Ethics Committee (approve number: CMRC-2016/244).

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: A.Y. Design: U.G. Data Collection or Processing: S.K. Analysis or Interpretation: F.H.Y. Literature Search: A.Y. Writing: A.Y.

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. Hahn M, Lamprecht-Dinnesen A, Heinecke A, et al. Hearing screening in healthy newborns: feasibility of different methods with regard to test time. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;51:83-9.
2. Thompson DC, McPhillips H, Davis RL, Lieu TL, Homer CJ, Helfand M. Universal newborn hearing screening: summary of evidence. *JAMA* 2001;286:2000-10.
3. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007;120:898-921.
4. Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ, et al. Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment. *N Engl J Med* 2006;354:2131-41.
5. Hepper PG, Shahidullah BS. Development of fetal hearing. *Arch Dis Child* 1994;71:81-7.
6. Patel H, Feldman M; Universal newborn hearing screening, Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics

- Committee, Reference No. CP 2011-02, *Pediatr Child Health* 2011;16:301-5.
7. Giordano T, Marchegiani AM, Germiller JA. Children With Sensorineural Hearing Loss and Referral to Early Intervention. *ORL Head Neck Nurs* 2015;33:10-4.
 8. Kennedy CR. Neonatal screening for hearing impairment. *Arch Dis Child* 2000;83:377-82.
 9. Center for disease control and prevention (CDC). Serious hearing impairment among children aged 3–10 years. Atlanta, Georgia, 1991–1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:1073-6.
 10. Prieve BA, Stevens F. The New York State newborn hearing screening demonstration project, introduction and overview. *Ear Hear* 2000;21:85-91.
 11. Nekahm D, Weichbold V, Welz-Mueller K, Hirst-Stadlmann A. Improvement in early detection of congenital hearing impairment due to universal newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;59:23-8.
 12. Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA(eds): *Pediatric Otolaryngology* (ed 3). Philadelphia, W.B. Saunders, 1996.
 13. Finitzo T, Crumley WG. The role of the pediatrician in hearing loss. From detection to connection. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:15-34.
 14. Vohr BR, Carty LM, Moore PE, Letourneau K. The Rhode Island Hearing Assessment Program experience with state wide hearing screening (1993-1996). *J Pediatr* 1998;133:353-7.
 15. Anne M Delaney, Arlen D Meyers. Newborn Hearing Screening - Diseases&Conditions. <http://emedicine.medscape.com/article/836646-overview>.
 16. JCIH. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. *Pediatrics* 2000;106:798-817.
 17. JCIH Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* 2007;120:4:898-920.
 18. Hacettepe Üniversitesi Yenidoğan İşitme Taraması ve Erken Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezi. <http://www.yitmer.hacettepe.edu.tr/tarihce.shtml>
 19. Bolat H, Genç GA. Türkiye Ulusal Yenidoğan İşitme Tarama Programı: Tarihiçesi ve Prensipleri. *Türkiye Klinikleri J E.N.T. Special Topics* 2012;5:11-4.
 20. Çelik IH, Canpolat FE, Demirel G ve ark. İşitme Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2014;49:138-41.
 21. Genç GA, Ertürk BB, Belgin E. Yenidoğan işitme taraması: başlangıçtan günümüze. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:109-18.
 22. Övet G, Işık Balcı Y, Canural R, ve ark. Yenidoğan İşitme Tarama Sonuçlarımız. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;11:27-9.
 23. Lin CY, Huang CY, Lin CY, Lin YH, Wu JL. Community based newborn hearing screening program in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:185-9.
 24. Rouev P, Mumdzhev H, Spiridonova J, Dimov P. Universal newborn hearing screening program in Bulgaria. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:805-10.
 25. Fujikawa S, Yoshinaga-Itano C. Current status of universal newborn hearing screening. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;8:404-8.
 26. Finitzo T, Albright K, O'Neal J. The newborn with hearing loss: detection in the nursery. *Pediatrics* 1998;102:1452-60.
 27. Cox LC, Toro MR. Evolution of a universal infant hearing screening program in an innercity hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;59:99-104.
 28. Kırmızı A, Yıldırım Sarı H. İşitme Engelli Çocuk ve Adölesanların Sağlık Durumları. *Güncel Pediatri* 2011;9:85-92.
 29. Jakubikova J, Kabatova Z, Zavadna M. Identification of hearing loss in newborns by transient otoacoustic emissions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:15-8.
 30. Thornton AR, Kimm L, Kennedy CR. Methodological factors involved in neonatal screening using transient-evoked oto acoustic emissions and automated auditory brainstem response testing. *Hear Res* 2003;182:65-76.
 31. Gabbard SA, Northern JL, Yoshinaga-Itano C. Hearing screening in newborns under 24 hours of age. *Semin Hera* 1999;20:291-305.
 32. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978;64:1386-91.
 33. Paludetti G, Ottaviani F, Fetoni AR, Zuppa AA, Tortorolo G. Transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) in newborns: normative data. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;47:235-41.
 34. Joint Committee on Infant Hearing. American Academy of Pediatrics Position Statement. *Pediatrics* 1982;70:496-7.
 35. Yoon PJ, Price M, Gallagher K, Fleisher BE, Messner AH. The need for long-term audiological follow-up of neonatal intensive care unit graduates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:353-7.
 36. Geal-Dor M, Adelman C, Levi H, Zentner G, Stein-Zamir C. Comparison of two hearing screening programs in the same population: oto-acoustic emissions (OAE) screening in newborns and behavioral screening when infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1351-5.
 37. Iwasaki S, Hayashi Y, Seki A, et al. A model of two stage newborn hearing screening with automated auditory brainstem response. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:1099-104.
 38. Erenberg A, Lemons J, Sia C, et al. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *American Academy*

- of Pediatrics. Task Force on. Newborn and Infant Hearing, 1998-1999. *Pediatrics* 1999;103:527-30. <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/103/2/527.full.pdf>
39. Bielecki I, Horbulewicz A, Wolan T. Risk factors associated with hearing loss in infants: An analysis of 5282 referred neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:925-30.
40. Reşorlu M, Meydan R. Koklear implantasyon adayı hastaların yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans inceleme sonuçlarının değerlendirilmesi. *Dicle Med J* 2012;3:392-7.
41. Driscoll C, Beswick R, Doherty E, D'Silva R, Cross A. The validity of family history as a risk factor in pediatric hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:654-9.
42. Korres S, Nikolopoulos TP, Peraki EE et al. Outcomes and efficacy of newborn hearing screening: strengths and weaknesses (successor failure?). *Laryngoscope* 2008;118:1253-6.
43. Yorgancılar E, Yıldırım M, Gün R, et al. Koklear implantasyon cerrahisi uygulanan 36 hastanın analizi. *Dicle Med J* 2012;39:262-8.
44. Downs MP. Universal newborn hearing screening-The Colorado story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.1995;32:257-9.



Çomak Parmak Deformitesinin Düzeltmesinde Yeni Bir Yöntem: Modifiye Antenna Prosedürü

A New Technique for Correction of Hook Nail Deformity: Modified Antenna Procedure

Süleyman Taş

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çomak parmak deformitesinin düzeltilmesinde yeni bir yöntem olan modifiye antenna prosedürünü tarif etmek ve uygulanan hastaların sonuçlarını bildirmektir.

Yöntemler: Ocak 2014 ile Aralık 2015 yılları arasında toplam 10 tane (yedi erkek, üç kadın; ortalama yaş 26, 18-42 yaş aralığında) çomak parmak deformitesi, tariflenen teknik ile lokal anestezi altında onarıldı. Hasta arşivi ve fotoğrafları retrospektif olarak incelendi. Hastalar ortalama 15 ay süre ile takip edildi (6-24 ay). Postoperatif altıncı ayda, Semmes-Weinstein monofilament testi (SWM), statik iki nokta diskriminasyonu testi (S2PD) ile duyuşal değerlendirme yapıldı. Estetik ve fonksiyonel açıdan değerlendirme, operasyon sonrası altıncı ayda yapılan hasta anketi ile değerlendirilirken, hasta memnuniyeti (0-10 puan) de ölçüldü.

Bulgular: Tüm hastalar prosedürü iyi tolere etti. Herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Hastaların hepsinde çomak parmak deformitesinin düzeldiği görüldü. Tüm hastalar estetik görünüm olarak ve fonksiyonel açıdan memnunsadı. SWM testi sonuçları 3,22 ile 3,84 (ortalama 3,50), S2PD test sonuçları ise 2 mm'den 4 mm'ye (ortalama 3,7 mm) olarak saptandı. Ortalama hasta memnuniyeti skoru 8,6 olarak saptandı. Çomak parmak deformitesinin düzeltildiği parmaklarda 7 mm'den 10 mm'ye kadar (ortalama 8,4 mm) uzama sağlandığı kaydedildi. Ekstansiyon kaybı ya da eklem kontraktürü hiçbir hastada gözlenmedi.

Sonuç: Modifiye antenna prosedürünün, çomak parmak deformitesini düzeltmede başarılı, basit, uygulanabilir ve onarımda ilk tercih olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Çomak, parmak, deformite, flep, onarım, tırnak, teknik

Abstract

Aim: To describe modified antenna procedure which is a new technique for the correction of hook nail deformity and report the outcomes of this technique in patients who underwent this procedure.

Methods: We retrospectively evaluated photos and records of a total of 10 patients (seven men, three women) with a mean age of 26 years (range: 18-42) who underwent reconstruction of hook nail deformity using this new technique under local anesthesia between January 2014 and December 2015. The patients were followed up for an average of 15 months (6-24 months). At the 6th postoperative month, the Semmes-Weinstein monofilament test (SWM) and static two-point discrimination test (S2PD) were performed for sensory evaluation. Patient satisfaction survey (0-10 points) was performed and aesthetic and functional evaluation was done at 6th postoperative month.

Results: The procedure was well tolerated by all patients. There was no complication. All the patients showed an improvement in their hook nail deformity. All patients were satisfied with aesthetic and functional results. The mean SWM test score and S2PD test score was 3.50 (3.22-3.84) and 3.7 mm (2 mm-4 mm), respectively. The average patient satisfaction score was found to be 8.6. Seven mm to ten mm (mean: 8.4 mm) elongations were recorded in the fixed fingers. Extension loss or joint stiffness was not observed in any patient.

Conclusion: It is concluded that modified antenna procedure is successful, simple, and practical and may be first choice for reconstruction of hook nail deformity.

Keywords: Hook, finger, deformity, flap, reconstruction, nail, procedure

Giriş

Parmak ucu yaralanmaları acil el cerrahisinin en çok karşılaşılan yaralanma tipidir. Parmak ucunun travmatik ampütasyonu sonucu oluşabilen çomak parmak deformitesi, parmak ucundaki yumuşak doku ve kemik kaybı sonucu görülmekte ve daha sıklıkla ampütasyon hattı palmar oblik hatta görülmektedir. Mikro cerrahideki ilerlemelerin artması ile birlikte parmak replantasyonlarının daha distale doğru yapılabilmesine rağmen parmak pulpasındaki ezilme tarzı yaralanmalarda bu mümkün olmamaktadır (1). Bu durumda; parmağın kısaltılarak primer onarımı, deri grefti ile onarımı ya da çeşitli flepler ile onarımı yapılmaktadır. Ancak gerek seçilen cerrahi tekniğin parmak ucundaki kaybı tam manasıyla yerine koyamaması gerekse iyileşme döneminde oluşan fibrozis tırnak yatağının desteğini kaybetmesine ve karakteristik olarak çomak parmak görüntüsünün oluşmasına neden olmaktadır. Bu deformitede, kemik doku üzerinde yeteri kadar yumuşak doku bulunmadığından, parmak ucu ağrılıdır ve parmak ucunun görüntüsü estetik olarak bozulmuştur (2). Travmatik çomak parmak deformitesi; yanık, enfeksiyon, deplase fraktür, güdük onarımı gibi distal falanks kemik desteğinin bozulduğu diğer hastalıklarda da görülebilmektedir (3).

Çomak parmak deformitesinin düzeltilmesi için birçok teknik tarif edilmiştir. V-Y ilerletme flebi gibi basit teknikler deformiteyi düzeltmekte yetersiz kalırken, serbest vaskülarize doku transferi ya da kompozit greft tekniği gibi teknikler ise cerrahi açıdan kompleks prosedürlerdir (4-6).

Atasoy ve ark. (2) 1983 yılında çomak parmak deformitesini düzeltmek için antenna prosedürünü tariflemişlerdir. Bu prosedür, diğer prosedürlerden tırnak yatağının eleve edilmesi, uygun pozisyonda tutulmaya ve yumuşak doku örtüsü ile desteklenmeye çalışılması ile farklıdır. Atasoy ve ark.'nın (2) tariflediği tekniğin 3 önemli noktası mevcuttur;

- 1- Skatrize parmak ucunun serbestlenmesi,
- 2- Tırnak yatağının serbestlenmesi ve distal falanks K telleri ile sabitlenmesi,
- 3- Parmak ucunda oluşan defektin çapraz parmak flebi ile onarılması.

Ancak antenna prosedürü ile bildirilen olgu serilerinde deformitenin bir miktar da olsa devam etmesi, nüks görülebilmesi, tırnak yatağının kısa kalması ve hastanın üç aşamalı bir prosedüre tabi olması tekniğin dezavantajlarıdır (3).

Bu çalışmada; çomak parmak deformitesinin düzeltilmesi için geliştirilen yeni bir teknik olan iki aşamalı modifiye antenna prosedürü ile elde edilen sonuçların; parmak duyusu ve fonksiyonu, hasta memnuniyeti, görünümdeki iyileşme ve deformitenin nüksü açısından değerlendirilerek sunulması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Ocak 2014 ile Aralık 2015 yılları arasında toplam 10 tane (yedi erkek, üç kadın; ortalama yaş 26, 18-42 yaş aralığında) çomak parmak deformitesi, tariflenen teknik ile lokal anestezi (LA) altında onarıldı. Çalışma için yerel etik kurul onayı ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Hastaların hepsinde, etiopatolojik faktör, parmak ucu ampütasyonu idi. Cerrahi endikasyon; parmaktaki estetik açıdan görüntüdeki bozukluk, hastanın tariflediği ağrı ve rahatsızlık hissi idi. Hasta arşivi ve fotoğrafları retrospektif olarak incelendi. Hastalar ortalama 15 ay süre ile takip edildi (6-24 ay). Postoperatif altıncı ayda, Semmes-Weinstein monofilament test (SWM), statik 2 nokta diskriminasyonu testi (s2PD) ile duyuşal değerlendirme yapıldı. Estetik açıdan ve fonksiyonel açıdan değerlendirme, operasyon sonrası altıncı ayda yapılan hasta anketi ile değerlendirilirken, hasta memnuniyeti (0-10 puan) de ölçüldü. Üç hastada çomak parmak deformitesi sol elde iken, yedi hastada sağ elde idi. Altı hastada çomak parmak deformitesi ikinci parmakta iken, iki hastada beşinci parmakta ve iki hastada üçüncü parmakta idi (Tablo 1). Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Karar no: 37/2017).

Cerrahi Teknik

Hasta mutad ameliyat hazırlığının ardından, dijital blok ile sağlanan LA ve parmak turnikesi altında hazırlanır.

Modifiye Antenna Prosedürü

Operasyon 3 kademededen oluşmaktadır.

1. Dorsal bazlı tırnak yatağı flebinin kaldırılması:

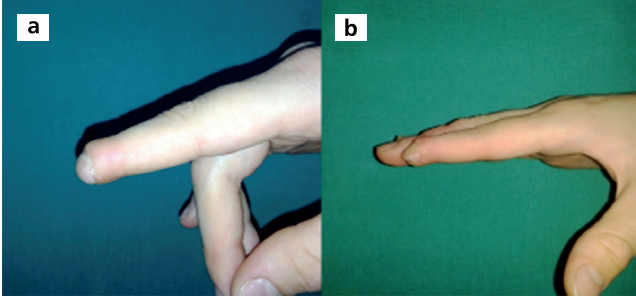
Çomak parmak deformitesinin bulunduğu parmağın volar yüzünden, tırnak yatağının 2-3 mm distalinden horizontal bir insizyon planlanır. Tırnak çomaklaşmaya başladığı

Tablo 1. Hastaların etyolojik ve dermografik bilgileri				
Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Deformitenin bulunduğu parmak	Takip süresi
#1	18	E	Sağ el 2. parmak	12 ay
#2	27	E	Sağ el 2. parmak	6 ay
#3	33	E	Sol el 2. parmak	18 ay
#4	22	K	Sağ el 5. parmak	24 ay
#5	26	E	Sağ el 2. parmak	22 ay
#6	42	E	Sağ el 3. parmak	16 ay
#7	19	K	Sağ el 2. parmak	10 ay
#8	32	E	Sol el 2. parmak	20 ay
#9	23	E	Sağ el 5. parmak	15 ay
#10	18	K	Sol el 3. parmak	8 ay

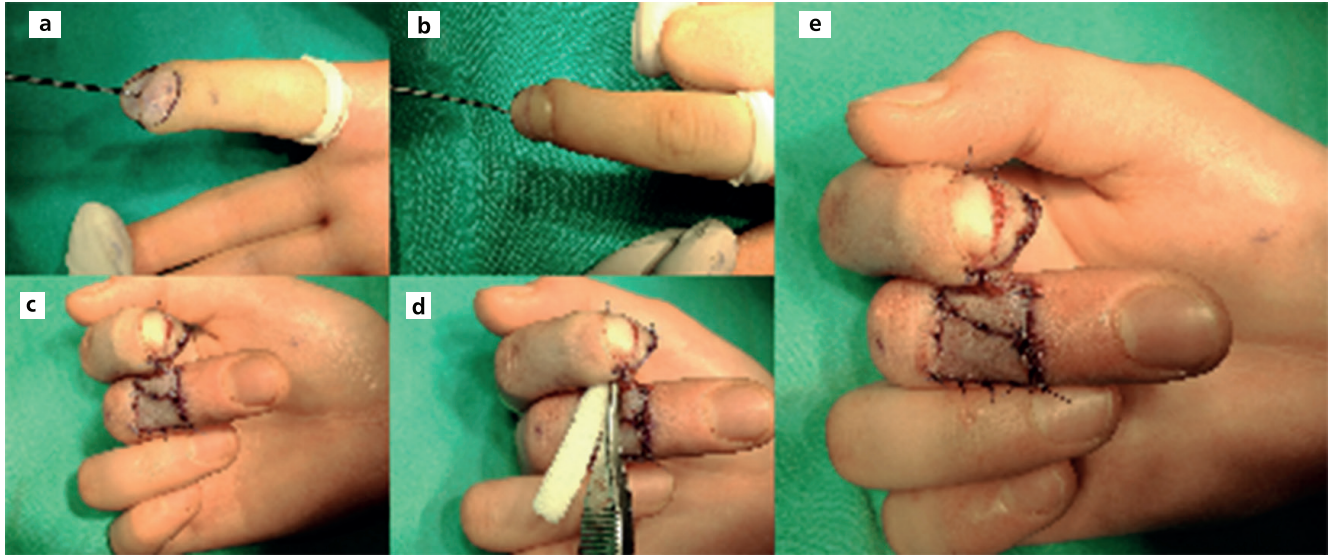
E: Erkek, K: Kadın

seviyeden insize edilerek kesilir yada tırnak çok deforme ise çekilerek germinal ve steril matriksi içerecek şekilde nazogastrik sondadan elde edilen tabaka yerleştirilir. Volar yüzden planlanan insizyondan girildikten sonra tırnak yatağı dorsal bazlı deri-deri altı dokuyu içerecek şekilde flep tarzında kaldırılır ve volar yüzdeki asıl doku defekti böylece ortaya konur (Olgu 1; Şekil 2a, b, Olgu 2; Şekil 4a, b).

2. Çapraz parmak flebinin transfer edilmesi: Volar yüzdeki doku defekti ölçülerek, komşu parmak orta falanks dorsumundan çapraz parmak flebi planlanarak eleve edilir. Flep defekte sepere sütürler ile tespit edilir (Olgu 1; Şekil 2c, Olgu 2; Şekil 4 b, c).



Şekil 1. a) On sekiz yaşında erkek hasta, bir yıl önce travmatik distal falanks amputasyonu ve güdük onarımı ameliyatını takiben oluşan sağ el ikinci parmakta çomak parmak deformitesi görülmektedir. b) Hastanın ameliyat sonrası birinci yılındaki görünümünde çomak parmak deformitesinin düzeldiği izlenmektedir, parmakta 8 mm'lik uzama kayıt edilmiştir (Hasta no 1)



Şekil 2. a) Volar yüzden planlanan dorsal pediküllü deri flebi elevasyonu sonrası volar yüzde oluşan doku defekti görülmektedir. b) Volar yüzden planlanan dorsal pediküllü deri flebinin dorsalden görünümü. c) Üçüncü parmak dorsalden planlanan çapraz parmak flebinin ikinci parmak volar yüzdeki defekte adaptasyonu ve el bileğinden alınan tam kalınlıkta deri grefti ile üçüncü parmak dorsali rekonstrükte edildikten sonraki görünüm izlenmektedir. d) Emilebilir jelatin süngerden elde edilen küçük parçacıkların sütür aralıklarından ikinci parmak distaline yerleştirilmesi izlenmektedir. e) Emilebilir jelatin sünger ile ikinci parmak distalinde istenilen dolgunluk oluşturulduktan sonra operasyona son verilmezden önceki görünüm

3. Emilebilir jelatin sünger (ESJ) yerleştirilmesi: 8050x10 mm'lik ESJ tabakadan (Clinisponge®; Yücel Medikal Ltd. Şti. Esenyurt, İstanbul, Turkey) kesilen ufak parçalar, sütür aralıklarından çapraz parmak flebi ile dorsal bazlı tırnak yatağı flebi arasına yerleştirilir. İstenilen parmak pulpa dolgunluğunun sağlandığı görüldükten sonra turnike açılarak, operasyona son verilir (Olgu 1; Şekil 2d, Olgu 2; Şekil 4d). İki hafta sonra, LA altında flep ayrılması işlemi yapılır.

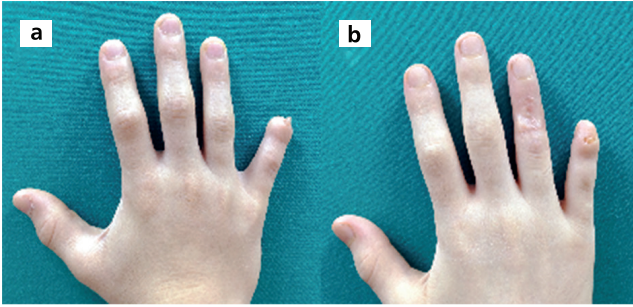
Klasik Antenna Prosedürü

Atasoy ve ark.'nın (2) tariflediği antenna prosedüründe; tırnak çekildikten sonra, parmak ucuna balık ağzı insizyonu yapılır. Bu insizyondan girilerek tırnak yatağı serbestlenir ve eleve edilir. Eleve edilen tırnak yatağı üç adet K teli ile terminal distal falanksa tespit edilerek desteklenir. Parmak ucunda oluşan defekt ise çapraz parmak flebi ile onarılır . Flebin donör sahası tam kalınlıklı bir deri grefti ile onarılır. İki hafta sonra flep ayrılması işlemi gerçekleştirilir. Üç hafta sonra ise K telleri çekilir.

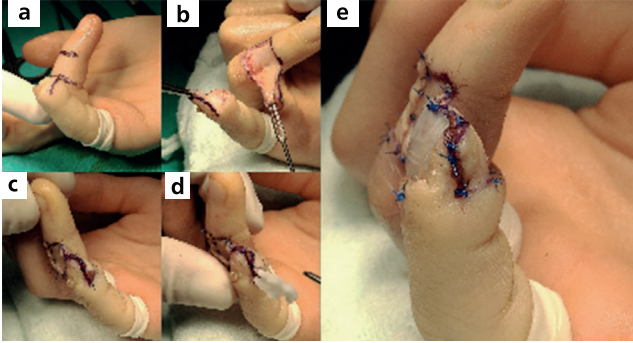
Modifikasyonlar

1) Klasik antenna prosedüründeki gibi tırnağın tamamen çekilmesi yerine, germinal matrikste travma yaratmamak için, parmağın çomaklaşmaya başladığı yerden tırnak insize edilir ya da tırnak çok deforme ise çekilerek germinal ve steril matriksi içerecek şekilde nazogastrik sondadan elde edilen tabaka yerleştirilir.

2) Klasik antenna prosedüründe parmak ucunda balık ağzı insizyonu yapıldığından buraya getirilen çapraz parmak flebinin parmakta iki adet skar hattına sahip olmasını ve böylece tırnağa steril matris görevi yapacak dorsal dokuda skar hattı oluşmasını önlemek amacıyla, volar yüzden planlanan dorsal pediküllü flep eleve edilir, doku defekti böylece klasik teknikteki gibi hem dorsal hem volar yüzde değil sadece volar yüzde oluşmuş olur. Çapraz parmak flebi buraya adapte edildiğinden, flebin parmağa 180 derecelik açı ile bükülmeden oturması sağlanır. Klasik teknikte ise parmak ucuna planlanan çapraz parmak flebi 180 derecelik horizontal dönme açısına 60-70 derecede



Şekil 3. a) Yirmi iki yaşında kadın hasta, iki yıl önce travmatik distal falanks amputasyonu ve güdük onarımı ameliyatını takiben oluşan sağ el beşinci parmakta çomak parmak deformitesi görülmektedir. b) Hastanın ameliyat sonrası birinci yılındaki görünümünde çomak parmak deformitesinin düzeldiği izlenmektedir, parmakta 8 mm'lik uzama kayıtlı edilmiştir (Hasta no#4)



Şekil 4. a) Beşinci parmak volar yüzden dorsal pediküllü deri flebinin ve dördüncü parmak midfalanks dorsalinden çapraz parmak flebinin planlanması görülmektedir. b) Beşinci parmak volar yüzden dorsal pediküllü planlanan deri flebinin elevasyonu ve volar yüzde oluşan doku defektinin rekonstrüksiyonu için dördüncü parmak midfalanks dorsalinden planlanan çapraz parmak flebinin elevasyonu sonrası görünüm izlenmektedir. c) Çapraz parmak flebinin beşinci parmak volar yüze adaptasyonu ve dördüncü parmak dorsalinde oluşan defektin de el bileğinden alınan tam kalınlıktaki deri grefti ile onarımı sonrası görünüm izlenmektedir. d) Emilebilir jelatin süngerden elde edilen küçük parçacıkların sütür aralıklarından beşinci parmak distaline yerleştirilmesi izlenmektedir. e) Emilebilir jelatin sünger ile beşinci parmak distalinde istenilen dolgunluk oluşturulduktan sonra deforme tırnağın çekilip nazogastrik sondadan elde edilen plakanın tırnak yatağına adaptasyonu sonrası operasyona son verilmezden önceki görünüm

vertikal dönmeye sahip olduğundan pedikülün bükülmesi kaçınılmaz olmaktadır ve olası dolaşım problemleri görülebilmektedir.

3) Klasik antenna prosedüründe tırnak yatağı üç adet K teli ile terminal falanks sabitlenerek normal konumunu alması sağlanırken, modifiye antenna prosedüründe ESJ kullanılarak tırnak yatağı desteği sağlanmaktadır, böylece üç hafta sonra K teli çekilmesi için ek işlem gereksinimi ortadan kalkmaktadır.

Olgu 1

On sekiz yaşında erkek hasta, sağ el ikinci parmakta, bir yıl önce oluşmuş olan travmatik distal falanks amputasyonu ve güdük onarımı ameliyatını takiben oluşan çomak parmak deformitesi ile tarafımıza başvurdu (Şekil 1a). Hastanın parmak ucunda hassasiyet, ağrı ve estetik olarak görünüm kaygısı nedeniyle operasyon kararı verildi. Hastaya ait etiyolojik ve takibindeki muayene bulguları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir (Hasta no #1). LA altında ve parmak turnikesi altında, parmağın çomaklaşmaya başladığı yerden tırnak insize edildikten sonra, volar yüzden planlanan insizyon ile 7 mm uzunluğunda, 2 cm genişliğindeki dorsal pediküllü deri flebi eleve edildi (Şekil 2a, b). Sağ el üçüncü parmak midfalanks dorsalinden radial taraf pediküllü, çapraz parmak flebi suprafasyal plandan eleve edildi. üçüncü parmak ekstansör tendon kılıfına zarar vermeden kaldırılan flep, ikinci parmak volar yüzdeki defekte sepere sütürler ile adapte edildi. Üçüncü parmak dorsal yüzde oluşan defekt, el bileğinden alınan tam kalınlıklı deri grefti ile rekonstrükte edildi (Şekil 2c). ESJ tabakadan kesilen küçük parçalar, ikinci parmağa, dorsal flep ile çapraz parmak flebinin arasından parmak distalinde yeteri kadar dolgunluk oluşturulana kadar yerleştirilerek, tırnak yatağı desteği oluşturulduktan sonra operasyona son verildi (Şekil 2d, e). İki hafta sonra, LA altında flep ayrılması işlemi yapılarak prosedüre son verildi. Hastanın ameliyat sonrası birinci yılında, fonksiyonel ve estetik sonucu tatmin ediciydi (Şekil 1b).

Olgu 2

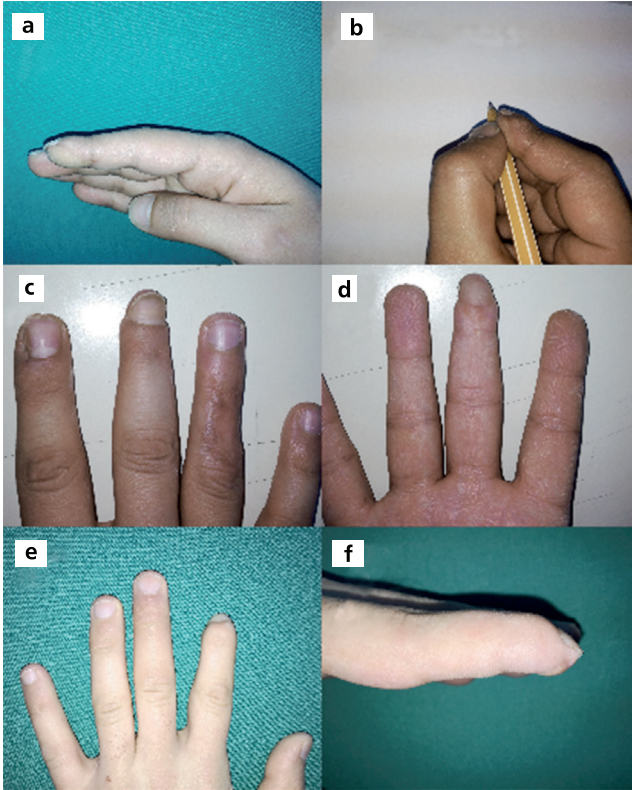
Yirmi iki yaşında kadın hasta, sağ el beşinci parmakta, iki yıl önce oluşmuş olan travmatik distal falanks amputasyonu ve güdük onarımı ameliyatını takiben oluşan çomak parmak deformitesi ile tarafımıza başvurdu (Şekil 3a). Hastanın parmak ucunda hassasiyet ve estetik olarak görünüm kaygısı nedeniyle operasyon kararı verildi. Hastaya ait etiyolojik ve takibindeki muayene bulguları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir (Hasta no #4). LA altında ve parmak turnikesi altında, volar yüzden planlanan insizyon ile 1 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğindeki dorsal pediküllü deri flebi eleve edildi (Şekil 4a). Sağ el dördüncü parmak midfalanks dorsalinden ulnar taraf pediküllü çapraz parmak

flebi suprafasyal plandan eleve edildi (Şekil 4b). Dördüncü parmak ekstansör tendon kılıfına zarar vermeden kaldırılan flep, beşinci parmak volar yüzdeki defekte sepere sütürler ile adapte edildi. Dördüncü parmak dorsal yüzde oluşan defekt, el bileğinden alınan tam kalınlıklı deri grefti ile rekonstrükte edildi (Şekil 4c). ESJ tabakadan kesilen küçük parçalar, beşinci parmağa, dorsal flep ile çapraz parmak flebinin arasından parmak distalinde yeterince dolgunluk oluşturulacak şekilde yerleştirilerek, tırnak yatağı desteği oluşturuldu (Şekil 4d). Tırnağı çok deforme olduğundan çekilerek, nazogastrik sondadan elde edilen plaka germinal ve steril matriksi içerecek şekilde tırnak sulkusuna yerleştirilerek operasyona son verildi (Şekil 4e). Hastaya iki hafta sonra çapraz parmak flebinin ayrılması işlemi yine LA

altında gerçekleştirilerek prosedüre son verildi. Hastanın ameliyat sonrası birinci yılında, fonksiyonel ve estetik sonucu tatmin ediciydi (Şekil 3b).

Bulgular

Hastalara ait bilgiler Tablo 1 ve 2 de sunulmuştur. Ortalama takip süresi 15 ay idi (6-24 ay). Tüm hastalar prosedürü iyi tolere etti. Herhangi bir majör komplikasyon gözlenmedi. Altı hastanın hepsinde çomak parmak deformitesinin düzeldiği görüldü. Tüm hastalar estetik görünüm olarak ve fonksiyonel açıdan memnunnardı (Hasta no #5 Şekil 5a, 5b; hasta no #6 Şekil 5c, 5d; hasta no #8 Şekil 5e, 5f). İki nokta diskriminasyonu, parmak ucu duyusu ve parmak fonksiyonları tüm hastalarda ölçüldü ve iyi bulundu. İkinci parmakta çomak parmak deformitesi bulunan hastaların çapraz parmak flebi üçüncü parmaktan, beşinci parmakta dördüncü parmaktan ve üçüncü parmakta dördüncü parmaktan planlandı. Yüzük parmakta, çomak parmak deformitesi olan hasta yoktu fakat planlama açısından orta parmak tercih edilirdi. SWM testi sonuçları 3,22 ile 3,84 (ortalama 3,50) arasında değişmekteydi; karşılaştırmak için karşı taraf elde yapılan ölçümler ise 2,83 ile 3,61 (ortalama 3,06) arasında değişmekteydi. S2PD test sonuçları ise 2 mm'den 4 mm'ye (ortalama 3,7 mm) değişmekteydi; kıyaslamak için karşı taraf elde yapılan ölçümler ise 2 mm'den 3 mm'ye (ortalama 2,5 mm) değişmekteydi. Yapılan hasta anketi sonucu 10 üzerinden hasta memnuniyeti skoru 6 ile 10 arasında değişmekteydi, ortalama hasta memnuniyeti skoru 8,6 olarak saptandı. Çomak parmak deformitesinin



Şekil 5. a) Yirmi altı yaşındaki erkek hastada sağ ikinci parmakta çomak parmak deformitesi nedeniyle yapılan cerrahi sonrası birinci yılı görünüm (Hasta no #5) estetik açıdan tatmin ediciydi, parmakta 10 mm'lik uzama kayıt edilmiştir. b) Aynı hastanın fonksiyonel kazanımı gösteren bu fotoğrafta görüldüğü gibi hasta rahatlıkla parmağını kullanabilmekte ve yazı yazabilmektedir. c) 42 yaşında erkek hastada sağ üçüncü parmakta çomak parmak deformitesi nedeniyle yapılan cerrahi sonrası birinci yılı görünüm (Hasta no #6) estetik açıdan tatmin ediciydi, parmakta 9 mm'lik uzama kayıt edilmiştir. d) Aynı hastanın volar yüzden görünümü. e) 32 yaşında erkek hasta, üç yıl önce travmatik distal falanks amputasyonu ve güdük onarımı ameliyatını takiben oluşan sol el ikinci parmakta çomak parmak deformitesi görülmektedir. (Hasta no #8) f) Hastaya çomak parmak deformitesi nedeniyle yapılan cerrahi sonrası birinci yılı görünüm estetik açıdan tatmin ediciydi, parmakta 7 mm'lik uzama kayıt edilmiştir

Tablo 2. Hastaların ameliyat sonrası sonuçları						
Hasta no	SWM	SWMc	s2PD (mm)	s2PDc (mm)	Hasta memnuniyet skoru	Parmakta kayıt edilen uzama miktarı (mm)
#1	3,22	2,83	4	3	6	8
#2	3,22	2,83	4	3	8	10
#3	3,84	3,22	3	3	8	10
#4	3,61	2,83	3	2	7	8
#5	3,22	2,83	4	2	10	10
#6	3,61	3,22	4	2	10	9
#7	3,61	3,22	3	2	8	8
#8	3,84	3,61	4	3	9	7
#9	3,22	2,83	4	2	10	7
#10	3,61	3,22	4	3	10	7
Ortalama	3,50	3,06	3,7	2,5	8,6	8,4

SWM: Semmes-Weinstein monofilament test, SWMc: Karşı el SWM test, s2PD: Statik 2 nokta diskriminasyonu testi, s2PDc: Karşı el s2PD testi

düzeltildiği parmaklarda 7 mm'den 10 mm'ye kadar (ortalama 8,4 mm) uzama sağlandığı kayıt edildi (Tablo 2). Ekstansiyon kaybı ya da eklem kontraktürü hiçbir hastada gözlenmedi.

Tartışma

EJS, birçok cerrahi branşta yaygın olarak lokal kanama durdurucu ajan olarak kullanılan, biyouyumlu, doku tarafından iyi tolere edilen, farmostatik saf jelatinden üretilen, implante edilebilir, hemostatik etkili, absorbe edilebilir, jelatin bir süngerdir. Gözenekli yapısı sayesinde trombosit tutar, çözünebilir fibrinojen çözünmeyen fibrin ağına dönüşerek doğal yoldan pıhtılaşma sürecini başlatır. Kullanılan miktar ve uygulama alanına bağlı değişimle beraber genellikle doku içerisinde ortalama üç ila dört haftada tamamen absorbe edilmektedir. Kendi ağırlığının 50 katına kadar sıvı emme kapasitesi sayesinde uygulama sonrasında da uygulama alanını doldurarak ölü boşluk oluşumunu önlemektedir (7-9).

Birçok teknik çomak parmak deformitesini düzeltmeye yönelik tariflenmiştir; V-Y ilerletme flebi, çapraz parmak flebi, tam kalınlıklı deri grefti, kemik grefti, ayakta ele tırnak yatağı transferi, kompozit ayak parmağından transfer, mikro cerrahi transfer (1-6).

Çoğu teknik ile deformitede iyileşme sağlanabilirken, tam düzeltilen bir teknik yoktur ve bunlardan bazıları çok komplekstir. Ama antenna prosedürü, iyileşme dönemi boyunca tırnak yatağına rijid bir destek sağlaması ile farklıdır (3).

Dumontier ve ark. (6), Atasoy ve ark.'nın (2) tekniğine benzer bir teknik kullanmışlardır. Balık ağız insizyonundan girerek tüm tırnak yatağını eleve ettikten sonra K telleri ile sabitledikten sonra homodijital ada flebi ile oluşan defekti onarmışlardır ve tırnağı çekmek yerine horizontal olarak split ederek düzleşmesini sağlamışlardır. Bu teknik ile Dumontier ve ark. (6) 31 aylık takip sürelerinde, 18 olgunun altısında iyi sonuç alırlarken, altısında deformitede parsiyel düzelme ve kalan altısında deformitenin nüks ettiğini görmüşlerdir.

Kumar ve Satku (10) yaptıkları kadavra çalışmalarında tırnak yatağının tamamen terminal falanks tarafından desteklendiğini göstermişlerdir. Terminal falankstaki kaybin çomak parmak deformitesine neden olmasından dolayı antenna prosedürünü konsept olarak kusurlu bulduklarını ve bu nedenle çomak parmak deformitesini düzeltmek için yumuşak doku desteği değil, kemik doku desteği sağlanması gerektiğini belirtmişlerdir. Strick ve ark. (3) bu görüşe katılmayarak, parmak ucunda yumuşak dokunun yaptığı kitlenin tırnak yatağı desteğini verebileceğini ve tırnağın düz çıkabileceğini antenna prosedürünü uyguladıkları ve ortalama üç yıl takip ettikleri sekiz olguluk çalışmaları ile göstermişlerdir.

Antenna prosedürünün üç aşama gerektirmesi (çomak parmak deformitesinin düzeltilmesi, flep ayrılması ve K teli çekilmesi), parmak ucuna getirilen çapraz parmak flebinin bükülme sonucu dolaşım problemleri görülebilmesi, parmak ucuna balık ağız insizyon yapıldığından parmak

ucunda iki hatta skar oluşumunun gözlenmesi ve buna bağlı tırnak çıkarken görülebilen şekil problemleri ve parmak ucu hissi problemleri bu tekniğin başlıca dezavantajlarıdır. Yazar bu dezavantajları iyileştirmeye yönelik yaptığı teknik modifikasyon ile prosedürü iki aşamaya indirmekte (K teli yerine, EJS kullanılarak), skar hattının sadece tek bir lokasyonda oluşmasını sağlayarak tırnak yatağında skar hattı oluşmamasını sağlamakta (dorsal pediküllü flep ile), flebi volar yüze transfer ederek bükülmesini ve olası dolaşım problemlerinin oluşmasını önlemektedir (defekti sadece volar yüzde oluşmasını sağlayan planlama ile). Sekiz olguluk seride bu teknik ile çomak parmak görünümünün düzeltilmesi, fonksiyonel ve estetik kazanımlar ile hasta memnuniyetinin yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç

Modifiye antenna prosedürünün, çomak parmak deformitesini düzeltmede başarılı, basit, uygulanabilir ve onarımda ilk tercih olabileceği düşünülmektedir. Ancak daha geniş olgu serileri ile elde edilen tecrübenin bu konuya daha fazla ışık tutacağına inanılmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Karar no: 37/2017).

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm hastalardan onam alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Schecher LR, Becker GW. Distal finger replantation. J Hand Surg Am 2011;36:521-8.
2. Atasoy E, Godfrey A, Kalisman M. The "antenna" procedure for the "hook-nail" deformity. J Hand Surg Am 1983;8:55-8.
3. Strick MJ, Bremner-Smith AT, Tonkin MA. Antenna procedure for the correction of hook nail deformity. J Hand Surg Br 2004;29:3-7.
4. Endo T, Nakayama Y, Soeda S. Nail transfer: evolution of the reconstructive procedure. Plast Reconstr Surg 1997;100:907-13.
5. Bubak PJ, Richey MD, Engrav LH. Hook nail deformity repaired using a composite toe graft. Plast Reconstr Surg 1992;90:1079-82.
6. Dumontier C, Gilbert A, Tubiana R. Hook-nail deformity. Surgical treatment with a homodigital advancement flap. J Hand Surg Br 1995;20:830-5.
7. Emilia M, Luca S, Francesca B, Luca B, et al. Topical hemostatic agents in surgical practice. Transfus Apher Sci 2011;45:305-11.
8. Jenkins HP, Senz EH, Owen HW, Jampolis RW. Present status of gelatin sponge for the control of hemorrhage; with experimental data on its use for wounds of the great vessels and the heart. JAMA 1946;132:614-9.
9. <http://www.yucelmedikal.com/clinisponge.html>.
10. Kumar VP, Satku K. Treatment and prevention of "hook nail" deformity with anatomic correlation. J Hand Surg Am 1993;18:617-20.



Transatlantik Toplulukları Fikir Birliği II TASC D Grubundaki Diyabetik Ayak Yarasına Sahip Olgularda Diz Altı Perkütan Transluminal Anjiyoplasti

Infrapopliteal Percutan Transluminal Angioplasty of Patients with TASC D Group Diabetic Foot Lesions According to the Transatlantic Inter-Society Consensus II

Mehmet Burak Çildağ, Ömer Faruk Kutsi Köseoğlu, Mustafa Bülent Ertuğrul*

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı Transatlantik Toplulukları Fikir Birliği II (Transatlantic Intersociety Consensus II; TASC) sınıflamasına göre TASC D grubunda olan kritik bacak iskemili, diyabetik ayak yarasına sahip olgularda diz altı arteriyel yapılara uygulanmış perkütan transluminal anjiyoplastinin (PTA) uzuv korumaya etkisini araştırmaktır.

Yöntemler: Ocak 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında, kritik bacak iskemisi nedeniyle endovasküler revaskülarizasyon tedavisi uygulanmış diyabetik ayak yarasına sahip hastaların anjiyografik görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya TASC D izole infrapopliteal arter hastalığı olan ve 12 aylık takibi bulunan hastalar dahil edildi. Bu olgulardaki işlem başarısı ve 12 aylık uzuv korunma oranları araştırıldı.

Bulgular: Çalışma süresince 72 hastanın kayıtları incelendi ve çalışma kriterlerine uyan 32 olgu çalışmaya alındı. Perkütan transluminal anjiyoplasti işlemindeki teknik başarı oranı %68,8 olarak bulundu. İşlem başarılı olan hastalarda 12 ay uzuv korunma oranı %72,7 idi. İşlem başarısını ve 12 aylık uzuv korunma süresini etkileyen faktörler arasında sadece oklüzyon uzunluğu anlamlı bulundu.

Sonuç: PTA, TASC D grubunda kritik bacak iskemisine sahip diyabetli olgularda etkin teknik başarı ve iyi uzuv korunma oranlarına sahiptir. Cerrahiye uygun olmayan olgularda perkütan endovasküler tedavi yararlı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Balon anjiyoplasti, diyabetik ayak, ekstremitte kurtarma

Abstract

Aim: We aimed to evaluate the effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in limb salvage in patients with diabetic foot disease and critical limb ischemia according to the Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II (TASC) classification system for type TASC D infrapopliteal artery disease.

Methods: We retrospectively reviewed the angiographic records of patients with diabetic foot disease and critical limb ischemia who underwent PTA between January 2014 and December 2015. Patients with TASC D isolated infrapopliteal artery disease and followed up for 12 months were included in the study. Technical success and limb salvage rates at 12 months were evaluated.

Results: During the study period, 72 patients were screened for study enrolment and 32 met the inclusion criteria. The overall initial technical success rate in PTA was 68.8%. Limb salvage rate was 72.7% at 12 months in patients who had technical success. Among the factors that affected initial technical success and limb salvage at 12 months, only length of occlusion was found to be significant.

Conclusion: PTA shows an effective technical success and good limb salvage rates in diabetic patients with TASC D group of critical limb ischemia. PTA may be attempted as an alternative treatment in patients with critical limb ischemia rated unfit for surgery.

Keywords: Balloon angioplasty, diabetic foot, limb salvage

Giriş

Uzun süreli diyabet hastalığı bulunanlarda alt ekstremitte iskemisi en sık komplikasyonlardan biridir. Alt ekstremitte iskemisi; transkütanöz oksijen basıncının (TcPO₂) >40 mmHg olan subkritik bacak iskemisi ve istirahatte kronik bacak ağrısı, gangren, bacakta veya ayakta doku kaybı ve/veya TcPO₂ <40 mmHg olan kritik bacak iskemisi (KBİ) olarak sınıflanabilir (1). Diyabetli olgularda %12-%25 oranında ayak lezyonu gelişme riski olup ayak lezyonları uzuv amputasyonu için en önemli risk faktörüdür (2,3). KBİ, diz altı arterlerde yaygın ateroskerozu olan diyabetli olgularda sık gözlenir. Diz altı arter hastalığı, proksimal arter hastalığı eşlik etsin veya etmesin, KBİ'nin ana sebebidir. Diyabetik hastalarda periferik arter hastalık riski diyabetik olmayanlara göre üç-dört kat daha fazla olup, hastalık daha agresif seyredir ve majör amputasyon oranı beş-on kat daha fazladır. KBİ'de kabul görmüş bir tedavi stratejisi yoktur. Medikal tedavi sonuçları tatmin edici değildir (4). Son yıllarda düşük profilli balon kateter, çeşitli küçük kalibrasyonlu stent ve kolay yönetilebilir hidrofilik rehber tel (guide wire) kılavuz kullanılması ile başarı oranı artan perkütan transluminal anjiyoplastinin (PTA) ilk tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (5,6). Ancak PTA ile 12 aylık restenoz oranları yüksektir. Damarın açık kalım süresinin kısa olması diyabetik ayak yaralarında iyileşmemeye, yeni yaraların çıkmasına ve uzuv kayıplarına neden olabilir (7). Anjiyografi ile lezyonlar morfolojik olarak Transatlantik Toplulukları Fikir Birliği II (Transatlantic Intersociety Consensus II; TASC) sınıflamasına göre evrelendirilebilir. TASC sınıflamasında lezyonlar; lokalizasyon, uzunluk, kalsifikasyon derecesi, stenoz veya oklüzyon durumuna göre sınıflandırılmıştır. Bu konsensusta diz altı seviye periferik arter hastalığı tedavi yönetiminde; TASC A ve B grubunda endovasküler tedavi, TASC D grubunda cerrahi tedavi, TASC C grubunda ise hastanın komorbid hastalıklarına, by-pass için uygun ven olup olmasına, cerrahın başarı oranına göre ve distaldeki arter akımına göre tedavi şeklinin seçilebileceği bildirilmiştir (8).

Biz bu çalışmada girişimsel radyoloji ünitesinde, diyabetik ayak yarası ve KBİ'ye sahip TACS II sınıflamasına göre TASC D grubundaki olgulara uygulanan perkütan balon anjiyoplasti sonrası 12 aylık uzuv koruma oranlarını ve işlem başarısını retrospektif olarak araştırdık.

Yöntemler

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan (2016/995) sonra girişimsel radyoloji bölümünde 2014 Ocak - 2015 Aralık tarihleri arasında, KBİ nedeniyle diz altı arterlerine yönelik endovasküler revaskülarizasyon tedavisi uygulanmış, diyabetik ayak yarasına sahip

hastaların anjiyografik görüntüleri ve dosya bilgileri hastane arşiv sisteminden yararlanılarak retrospektif olarak değerlendirildi. TASC II sınıflamasına (Tablo 1) göre diz altı arterlerine endovasküler tedavi uygulanmış TASC D grubunda olan hastalar çalışmaya alınma kriterlerini oluştururken; diyabetik ayak yarası olmayan olgular, 12 aylık takip sonucuna ulaşamayan olgular, işlem öncesi amputasyon planlanmış olgular ve TASC II sınıflamasına göre TASC A, B ve C grubunda olan olgular çalışmadan çıkartıldı. Belirtilen tarihler arasında diyabetik ayak yarası nedeniyle bölümümüzde PTA yapılan 72 hasta mevcuttu. Radyoloji bölümü arşiv sisteminden işlem yapılmış olguların anjiyografi ve anjiyoplasti görüntüleri damarlardaki stenoz ve oklüzyon olup olmaması, oklüzyon uzunluğu, hangi damarların etkilendiği, kaç damarın etkilendiği, anjiyoplasti işleminin başarısı açısından tekrar değerlendirilerek kayıt altına alındı. Tüm olgulara TASC sınıflaması yapıldı. Bu hastalardan 14'ü yalnız femoropopliteal arterlere işlem uygulandığından, sekiz hasta takip sonuçlarına ulaşamadığından ve 18 hasta ise TASC II sınıflamasına göre TASC A, B veya C grubunda olduğundan çalışmadan çıkartıldı. Çalışma, TASC D grubunda bulunan 32 hasta ile tamamlandı. Anjiyografik tetkikler Siemens antis zee DSA cihazıyla (Siemens; Erlangen, Almanya) cihazı ile yapılmıştı.

Anjiyografi işlemleri; femoral erişim bölgesine lokal anestezi yapıldıktan sonra, yüzeysel femoral artere seldinger yöntemiyle antegrad yaklaşımla 5F vasküler kılıf yerleştirilerek ve vasküler kılıftan 40-50 CC iyotlu kontrast madde el ile enjekte edilerek yapılmıştır. Tanısal görüntülerde %50 ve üzeri darlıklar anlamlı kabul edilmiş ve anlamlı darlığı olan olgulara ve distal kesimi görülebilen oklüde diz altı ana arteriyel yapılara perkütan balon anjiyoplasti işlemi uygulanmıştır. Anjiyoplasti öncesi tüm hastalara standart olarak trombüs gelişimini önlemek

Tablo 1. Transatlantik Toplulukları Fikir Birliği II'ye göre diz altı arter lezyonlarının sınıflaması

Kruval lezyonların TASC sınıflaması	
Tip A Lezyon	Tek ≤1 cm stenoz
Tip B Lezyon	· ≤1 cm altında multiple fokal stenozlar
	· Tibial trifukasyonda bir veya iki tane 1 cm uzunlukta stenoz
	· Femoropopliteal PTA ile birlikte kısa peroneal veya tibial stenoz
Tip C Lezyon	· 1-4 cm stenoz
	· ≤2 cm oklüzyon
	· Tibial trifukasyonda kompleks lezyon
Tip D Lezyon	· >2 cm oklüzyon
	· Diffüz tibial veya peroneal lezyonlar
TASC: Transatlantik Toplulukları Fikir Birliği, PTA: Perkütan translüminal anjiyoplastinin	

için 2500 Ü heparin vasküler kılıf yoluyla uygulanmıştır. Stenotik segmentlerin distal kesimlerine uygun rehber tel ile geçilmiştir. Stenotik segmentin geçilmesinde zorlanılan olgularda vasküler haritalama tekniği kullanılmıştır. Skopi altında rehber tel üzerinden stenotik segment uzunluğu ve lümen çapına uygun balon ilerletilerek anjiyoplasti işlemi gerçekleştirilmiştir. Balon şişirme süresi 60-100 saniye olarak uygulanmıştır. PTA uygulanan hastalarda, PTA sonrası %30'dan fazla rezidüel stenoz varlığında, sorunlu bölgeye tekrar PTA işlemi en az 120 saniye balon şişirme ile tekrar uygulanmıştır. İşlem sonrası lümen patensini değerlendirmek için, kontrol anjiyografiler alınmıştır. İşlemden teknik başarı, pedal ark arteryel sisteme direkt akım olması ve akımın artması ile işlem sonrası en fazla %30 stenoz olması olarak değerlendirilmiştir. Bütün hastalar, gelişebilecek komplikasyonlar ve hemodinamik stabilite açısından altı saat gözlem altında tutulmuştur. İşlemden hasarlı damar çapına göre iki-üç mm genişlikteki farklı uzunluklarda, değişik konvansiyonel ve ilaç salınımlı balonlar kullanılmıştır. İlaç salınımlı balonlarla yapılan işlemler konvansiyonel balon kullanılarak yapılmış işlemlerle aynı özelliklere sahipti. İlaç salınımlı balonlardan üç hastada In.Pact Amphirion (Medtronic Vascular, USA), üç hastada Freeway 035 (Eurocor, Germany) ve iki hastada Elutax SV (Aachen Resonance, Germany) kullanılmıştı. Girişim sonrası hastalara ömür boyu 300 mg aspirin (1x1) ve bir ay süreyle clopidogrel 75 mg (1x1) tedavisi verilmiştir. İşlem sonrası hastaların ayak ülserleri dikkatlice tedavi edilmiş, ayak pansumanları düzenli olarak yapılmıştır. İşlem yapılan olguların klinik bilgileri hastane arşiv sistemi kullanılarak alındı. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (2016/995).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 17.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak tanımlandı. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak tanımlandı. İşlem başarısını ve uzuv korunma oranını etkileyen faktörler logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İşlem sonrası uzuv korunma süresi Kaplan Meier yaşam analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiklerde p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

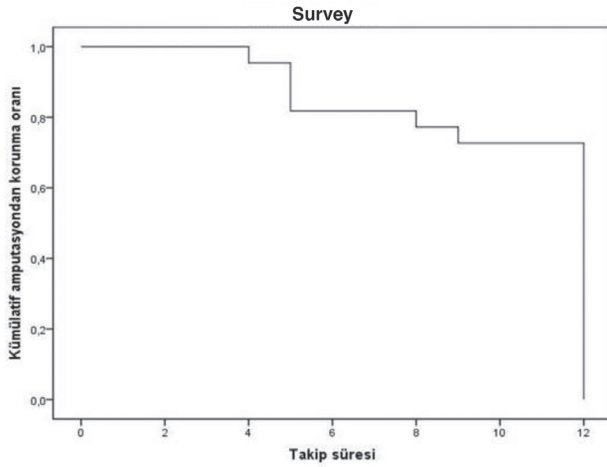
Bulgular

Çalışma diyabetik ayak yarasına sahip diz altı arterlerinde stenooklüziv lezyonlar nedeniyle endovasküler tedavi uygulanan 32 diyabetik hasta ile yapıldı. Hastaların %31,3'ü (10/32) kadın, %68,8'i (22/32) erkek idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 65,91 ($\pm 8,51$) idi. Hastaların %40,6'sında (13/32) kronik böbrek yetmezliği, %31,3'ünde (10/32) kardiyovasküler hastalık,

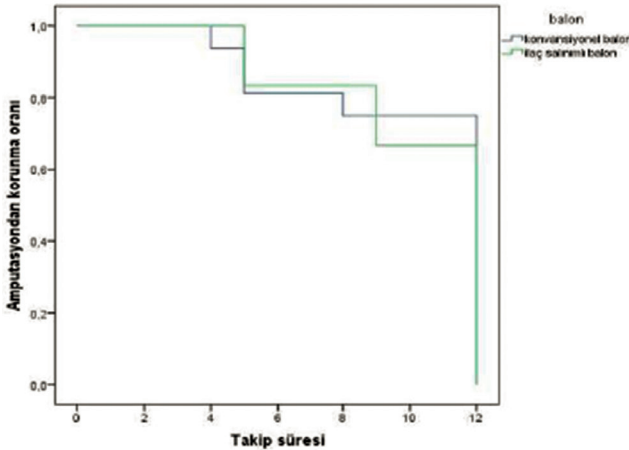
%31,3'ünde (10/32) hiperlipidemi ve %50'sinde (16/32) hipertansiyon mevcuttu. Olguların %65,6'sında (21/32) işlem sağ taraf, %34,4'ünde (11/32) sol taraf diz altı arterlere yapılmıştı. Olguların %31,3'ünde (10/32) diz altı arter patolojisine femoropopliteal arter stenooklüziv lezyonları eşlik etmekteydi. Olguların %31,3'ünde (10/32) tek diz altı arterinde, %53,1'inde (17/32) iki diz altı arterde ve %15,6'sında (5/32) her üç diz altı arterde stenooklüziv patoloji izlendi. İkili arter stenooklüziv lezyonlarda en sık, anterior tibial arter ve posterior tibial arter birlikteliği (%46,9) izlendi. TASC D grubuna giren vasküler yapılardan %43,8'inde (14/32) iki-dört cm oklüzyon, %37,5'inde (12/32) dört-altı cm oklüzyon, %12,5'inde (4/32) altı cm üzeri oklüzyon mevcuttu. İki (%6,3) olguda yaygın çoklu stenoz izlenmekteydi. Çalışmaya katılan hastaların ve vasküler yapılarının demografik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Çalışmadaki olguların ve vasküler patolojilerinin demografik özellikleri	
Erkek cinsiyet n (SD)	22 (%68,8)
Yaş (SD)	65,91 ($\pm 8,51$)
Komorbid hastalık n (%)	28 (%87,5)
Hipertansiyon n (%)	16 (%50)
Kronik böbrek yetmezliği n (%)	13 (%40,6)
Kardiyovasküler hastalık n (%)	10 (%31,3)
Hiperlipidemi n (%)	10 (%31,3)
Vasküler patoloji özellikleri	n=32
Femoropopliteal patoloji eşlik etme oranı n (%)	10 (%31,3)
İnfrapopliteal etkilenen arter sayısı	
Tek arter	10 (%31,3)
İki arter	17 (%53,1)
Üç arter	5 (%15,6)
İnfrapopliteal etkilenen arterler	
ATA n (%)	6 (%18,8)
PTA n (%)	4 (%12,5)
PA n (%)	1 (%3,1)
ATA+PTA n (%)	15 (%46,9)
ATA+PA n (%)	1 (%3,1)
PTA+PA n (%)	1 (%3,1)
ATA+PTA+PA n (%)	4 (%12,5)
Oklüzyon uzunlukları	
2-4 cm n (%)	14 (%43,8)
4-6 cm n (%)	12 (%37,5)
6 cm > n (%)	4 (%12,5)
n: Hasta sayısı, SD: Standart sapma, ATA: Anterior tibial arter, PTA: Posterior tibial arter, PA: Peroneal arter	

PTA işlemindeki 22 hastada (%68,8) teknik başarı sağlanırken, dokuz hastada (%28,1) işlemde teknik başarı sağlanamamıştır. Bir hastada (%3,1) komplikasyon (perforasyon) izlenmiştir. İşlem başarısını etkileyebilecek faktörlerle yapılan istatistiksel analizde, oklüzyon uzunluğunun işlem başarısını etkilediği ($p=0,023$) gözlemlendi. Teknik başarı sağlanan olgularda 12 ay uzuv korunma oranı %72,7 (16/22) (Grafik 1) bulundu. İşlemlerin sekiz tanesinde (%25) ilaç salınımlı balon kullanılmıştı. PTA işlemlerinde ilaç salınımlı balon veya konvansiyonel balon kullanılmasının uzuv koruma süresi ve işlem başarısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü (Grafik 2). Çalışma dahilinde bakılan uzuv korunma süresini etkileyen faktörler arasında sadece oklüzyon uzunluğu anlamlı bulundu ($p=0,018$) (Tablo 3). Takip süresi içerisinde altı hasta eks olmuştu. Eks olan hastalar



Grafik 1. İşlem yapılan tüm hastalarda 12 aylık takipte kümülatif amputasyondan korunma



Grafik 2. İlaç salınımlı ve konvansiyonel balon kullanılan posterior tibial arter işlemlerinde 12 ay uzuv korunma

incelendiğinde tüm hastalarda en az iki damar hastalığı olup dört hastada uzun segment oklüzyonu mevcuttu. Eks olmuş altı hastada yapılmış işlemlerden dört tanesinde PTA işlemi başarısızlıkla sonuçlanmıştı.

Tartışma

Ayak yarası ve KBİ olan diyabetli olgularda, diz altı arter patolojilerinin eşlik ettiği ilerlemiş ateroskleroz önemli bir sorundur. Diyabetli olguların çoğu periferik nöropati nedeniyle asemptomatik olduğundan, diyabetik ayak yarası ve KBİ geliştikten sonraki tedavi almaktadır (9,10). Diyabetik ayak yarası olan olguların %40'ından fazlasında iskemik olayın katkısı gösterilmiştir (11). KBİ olan olgularda miyokard iskemisi, inme, uzuv kaybı ve ölüm riski daha fazladır. KBİ tanısından sonraki bir yıl içinde olguların %30'u majör amputasyona gitmekte ve %25-30 olgu hayatını kaybetmektedir (12). KBİ olan olgularda genellikle birden çok arteriyel tutulum olup bu arterlerde de birden çok tutulum bölgesi bulunur. Arteriyel tutulum iliak arter seviyesinde %5, yüzeyel femoral arter ve popliteal arter seviyesinde %55, diz altı arterlerde %93 ve ayak arterlerinde %71 olarak gösterilmiştir. Ayrıca diz altı arterlerde iki veya üç damar tutulumu %77, ayak arterlerinde ise %50 olarak belirtilmiştir (13).

Periferik arter hastalıklarını sınıflandıran TASC II'ye göre TASC A ve B grubunda; endovasküler tedavi, TASC D grubunda; cerrahi tedavi, TASC C grubunda ise hastanın damar durumuna ve komorbid hastalıklarına göre cerrahi veya perkütan endovasküler tedavi seçilebileceği önerilmiştir (8). KBİ tedavisinde primer yaklaşım revaskülarizasyon olmalıdır. Revaskülarizasyon, cerrahi yöntemlerle veya perkütan olarak yapılabilir. Cerrahi yöntem olarak nativ ven veya greftler kullanılabilir. Perkütan endovasküler yöntemle yapılan çalışmalarda erken dönem teknik başarı oranı %69 ile %95 arasında değişmektedir (14-17). Bizim çalışmamızda işlem başarı oranı %68,8 idi. Diğer çalışmalara göre daha düşük teknik başarı oranı bu çalışmada sadece TASC D grubu

Tablo 3. Çalışmadaki işlem başarısını ve uzuv koruma oranlarını etkileyebilecek faktörlerin analizi

Sütun 1	İşlem başarısı	Uzuv koruma
Yaş	$p=0,658$	$p=0,783$
Cinsiyet	$p=0,359$	$p=0,469$
Komorbid hastalık	$p=0,321$	$p=0,279$
Oklüde arter sayısı	$p=0,350$	$p=0,273$
Oklüde arter çeşidi	$p=0,614$	$p=0,180$
Femoropopliteal arter tutulumu	$p=0,474$	$p=0,515$
Oklüzyon uzunluğu	$p=0,023$	$p=0,018$
Balon çeşidi	$p=0,082$	$p=0,136$

olan hastalar olmasından dolayı olabilir. Teknik başarıda yetersizlik olan olgulara bakıldığında, olguların tümünde dört cm üzerinde oklüzyon mevcuttu. Cerrahi sonrası uzuv koruma oranının %66-100 arasında olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (18-21). 1404 hasta içeren, hastalarının %65'inde distal anastomoz yeri tibial veya peroneal arter olan randomize çok merkezli bir çalışmada, cerrahinin bir yıllık primer patensi oranı %61, uzuv koruma oranı ise %88,5 olarak bildirilmiştir (22). KBİ'de cerrahi tedavi ile anjiyoplastinin uzuv korunması üzerine etkinliklerini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, 452 hasta beş yıl takip edildiğinde uzuv korunması açısından cerrahi ile anjiyoplasti sonuçlarının anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür (23). Birçok çalışmayı içeren bir meta-anaizde (15) anjiyoplastinin üç yıllık izlemde uzuv koruma oranı %82,4 olarak belirtilmektedir. Bu sonuçlar cerrahi by-pass ile tedavi edilmiş olgularla yapılan çalışmaları içeren ve ortalama %82,3 uzuv koruma sonuçları olduğunu bildiren başka bir meta-analiz sonuçlarıyla benzerdir (19). Bizim çalışmamızda teknik başarı sağlanan olgularda 12 aylık takipte uzuv koruma oranı %72,7 bulunmuş olup başarı oranı literatürde belirtilenlere göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda, literatürde belirtilenden farklı olarak sadece TASC D grubu hastalar incelenmiştir.

Perkütan endovasküler tedavi, hasta açısından konforlu, hastanede yatış süresinin kısa olduğu, düşük mortalite ve morbidite oranlarına sahip bir yöntemdir. Ancak arteriyel yapılarda kronik uzun segment tıkanıklık, yaygın kalsifikasyon, birden çok seviye tutulumu olması perkütan endovasküler işlem başarısını düşürmektedir (24). Son dönemlerde aterektomi, kriyoplasti, kesici balonlar ve lazer anjiyoplastinin diz altı arterlerde güvenle uygulanabileceği gösterilmesine rağmen bu uygulamaların konvansiyonel yöntemlere üstünlüğü olmadığı ve konvansiyonel yöntemlerden daha maliyetli yöntemler olduğu saptanmıştır (25-28). Yine son yıllarda perkütan işlemlerde ilaç salınımlı balonların etkili olabileceği düşünülmüş ancak bunların konvansiyonel balonlara belirgin üstünlüğü olmadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (29,30). Bizim çalışmamızda sekiz (%25) hastada ilaç salınımlı balon kullanılmış olup, işlem başarısı ve uzuv koruma oranı, konvansiyonel balon kullanılmış olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak ilaç salınımlı balon kullanılmış hasta sayımız az olduğundan etkin istatistik araştırma yapılamadı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

TASC D grubundaki KBİ'li ve cerrahi revaskülarizasyona uygun olmayan diyabetik ayak yaralı olgularda amputasyon planlanmasından dolayı bu çalışmadaki olgu sayısı fazla değildir. Olgu sayısının az olması ve olguların retrospektif

analizi çalışmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Bu konuda daha geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

TASC II'ye göre cerrahi tedavi önerilen, ancak son yıllarda perkütan tedaviler de yapılan TASC D grubunda olup cerrahiye uygun olmayan perkütan endovasküler işleme uygun olgularda hemen amputasyon planlanmayıp, uzuv kurtarma açısından perkütan endovasküler tedavinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (2016/995)

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif dizayndadır. Girişimsel işlemler öncesi tüm hastalardan onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.F. K.K., M.B.E., M.B.Ç. Konsept: M.B.Ç. Dizayn: M.B.Ç., M.B.E. Veri Toplama veya İşleme: M.B.Ç. Analiz veya Yorumlama: M.B.Ç. Literatür Arama: M.B.Ç. Yazan: M.B.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Major amputations: clinical patterns and predictors. *Semin Vasc Surg* 1999;12:154-61.
2. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293:217-28.
3. Abbott CA, Garrow AP, Carrington AL, Morris J, Van Ross ER, Boulton AJ; North-West diabetes foot care study. Foot ulcer risk is lower in South-Asian and African-Caribbean compared with European diabetic patients in the UK: the North-West diabetes foot care study. *Diabetes Care* 2005;28:1869-75.
4. Adam DJ, Bradbury AW. Tasc ii document on the management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:1-2.
5. Verzini F, De Rango P, Isernia G, Simonte G, Farchioni L, Cao P. Results of the "endovascular treatment first" policy for infrapopliteal disease. *J Cardiovasc Surg* 2012;53:179-88.
6. Bosiers M, Hart JP, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Endovascular therapy as the primary approach for limb salvage in patients with critical limb ischemia: Experience with 443 infrapopliteal procedures. *Vascular*. 2006;14:63-9.
7. Schmidt A, Ulrich M, Winkler B, et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:1047-54.

8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33 (Suppl 1):S1-75.
9. Towne JB. Management of foot lesions in the diabetic patient. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2000;p: 1093.
10. Gibbons GW, Freeman D. Vascular evaluation and treatment of the diabetic. *Clin Pediatr Med Surg* 1987;4:377-81.
11. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. When is a technically successful peripheral an effective in preventing above- the ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischaemia? *Diabetic Medicine* 2007;24:823-9.
12. Feiring AJ, Krahn M, Nelson L, Wesolowski A, Eastwood D, Szabo A. Preventing leg amputations in critical limb iskemia with below the knee drug eluting stents:the PARADISE (Preventing Amputations Using Drug Eluting Stents) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1580-89.
13. Ferraresi R, Palena LM, Mauri G, et al. Interventional treatment of the below the ankle peripheral artery disease. In: Lanzer P, editor. *PanVascular Medicine*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2015: 3205-26.
14. Conrad MF, Kang J, Cambria RP, et al. Infrapopliteal balloon angioplasty for the treatment of chronic occlusive disease. *J Vasc Surg* 2009;50:799-805.e4.
15. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AE, Pereira CA, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2008;47:975-81.
16. Alexandrescu V, Hubermont G, Philips Y, et al. Combined primary subintimal and endoluminal angioplasty for ischaemic inferior-limb ulcers in diabetic patients: 5-year practice in a multidisciplinary "Diabetic Foot" service. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:448-56.
17. Lyden SP, Smouse HB. TASC II and the endovascular management of infrainguinal disease. *J Endovasc Ther* 2009;16(2 Suppl 2):II5-18.
18. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CA. Meta-analysis of alternate autologous vein bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J Vasc Surg* 2005;42:449-55.
19. Albers M, Romiti M, Pereira CA, Antonini M, Wulkan M. Meta-analysis of allograft bypass grafting to infrapopliteal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:462-72.
20. Dorweiler B, Neufang A, Schmiedt W, Oelert H. Pedal arterial bypass for limb salvage in patients with diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:309-13.
21. Kashyap VS, Ahn SS, Quinones-Baldrich WJ, et al. Infrapopliteal-lower extremity revascularization with prosthetic conduit: a 20-year experience. *Vasc Endovascular Surg* 2002;36:255-62.
22. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, et al. PREVENT III Investigators. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg* 2006;43:742-51.
23. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation- free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010;51(5 Suppl):5S-17S.
24. Ferraresi R, Palena LM, Mauri G, Manzi M. Tips and tricks for a correct "endo approach." *J Cardiovasc Surg* 2013;54:685-711.
25. Zeller T, Krankenberg H, Steinkamp H, et al. One-year outcome of percutaneous rotational atherectomy with aspiration in infrainguinal peripheral arterial occlusive disease: the multicenter pathway PVD trial. *J Endovasc Ther* 2009;16:653-62.
26. Ansel GM, Sample NS, Botti III CF, et al. Cutting balloon angioplasty of the popliteal and infrapopliteal vessels for symptomatic limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:1-4.
27. Das T, McNamara T, Gray B, et al. Cryoplasty therapy for limb salvage in patients with critical limb ischemia. *J Endovasc Ther* 2007;14:753-62.
28. Zeller T, Rastan A, Schwarzwälder U, et al. Midterm results after atherectomy-assisted angioplasty of below- knee arteries with use of the Silverhawk device. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:1391-7.
29. Liistro F, Porto I, Angioli P, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation* 2013;128:615-21.
30. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 4:1568-76.



Prevalence of Metabolic Syndrome in Primary Hyperparathyroidism

Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı

Gökçen Tuğba Çevik, Sibel Güldiken*, Neslihan Soysal Atile*, Hüseyin Çelik*, Mehmet Çelik*, Semra Aytürk*, Necdet Süt**, Ayşe Armağan Tuğrul*

Trakya University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Edirne, Turkey

*Trakya University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Edirne, Turkey

**Trakya University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Edirne, Turkey

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the prevalence of metabolic syndrome (MetS), metabolic abnormalities and independent predictors of MetS in primary hyperparathyroidism and to contribute to long-term follow-up and management of these patients.

Methods: Seventy-eight non-pregnant patients aged 18 years and over without renal or hepatic failure and other systemic diseases, who were diagnosed with primary hyperparathyroidism, between January 2005 and December 2014 were included in the study.

Results: Sixty-two (79.5%) subjects were female and 16 (20.5%) were male. The mean age of the patients was 55.3±12.6 years. Fifty eight patients were classified as symptomatic and 20 as asymptomatic. Thirty-two patients (41%) were found to have primary hyperparathyroidism in accordance with the modified National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III criteria. The frequency of urinary tract stone disease was significantly higher in patients with hyperparathyroidism with MetS than in those with primary hyperparathyroidism without MetS (p=0.018).

Conclusion: In our study, the prevalence of MetS in patients with primary hyperparathyroidism was found to be similar to that demonstrated in epidemiological studies performed in the general population of the same age. However, in these patients higher prevalence of hypertension, increased waist circumference, lipid disorders such as some syndrome abnormalities that may lead to the increased cardiovascular morbidity and mortality were observed.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, metabolic syndrome, parathyroid hormone

Öz

Amaç: Çalışmamızda primer hiperparatiroidizm olgularında metabolik sendromun (MetS) sıklığının tespiti, metabolik sendrom parametrelerinin incelenmesi ve primer hiperparatiroidizmde MetS belirleyicilerinin tayini ile bu hastaların uzun dönem takibine ve yönetimine katkıda bulunmayı hedefledik.

Yöntemler: Kliniğimizde Ocak 2005 ile Aralık 2014 tarihleri arasında takip edilen, primer hiperparatiroidizm olarak tanımlanan, 18 yaşını doldurmuş, gebe olmayan, böbrek ve karaciğer yetmezliği ve diğer sistemik hastalıkları olmayan 78 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Hastaların 62'si (%79,5) kadın, 16'sı (%20,5) erkek, K/E: 3,87, yaş ortalamaları 55,3±12,6 yıl (27-78) olarak saptandı. Hastalardan 58 tanesinin primer hiperparatiroidizme ait semptom taşıdığı, 20 tanesinin semptomatik olmadığı tespit edildi. Hastalar "National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III" metabolik sendrom tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde, 32 hastada (%41) MetS tespit edildi. MetS'li primer hiperparatiroidi hastalarında üriner sisteme ait taş hastalığı sıklığı, MetS olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p=0,018).

Sonuç: Çalışma grubumuzdaki primer hiperparatiroidizimli hastalarda metabolik sendrom sıklığının epidemiyolojik çalışmalardaki genel toplumun aynı yaş grubu bireylerindeki metabolik sendrom sıklığı ile benzer olduğu görüldü. Ancak bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışına neden olabilecek hipertansiyon, artmış bel çevresi, lipid profili bozukluğu gibi sendrom anormallikleri sıklıklarında artış olduğu saptandı.

Anahtar Sözcükler: Primer hiperparatiroidi, metabolik sendrom, paratiroid hormon

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Sibel Güldiken

Trakya University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Edirne, Turkey

E-mail: sibel71@hotmail.com

Received/Geliş Tarihi: 30 October 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 18 December 2016

This study was presented at 37th Turkey Endocrinology and Metabolism Diseases Congress as a poster.

Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most common endocrine disease after diabetes and thyroid diseases. It is defined as a condition characterized by hypercalcemia, hypophosphatemia and increased 1,25-dihydroxycholecalciferol level secondary to autonomous and excessive parathormone (PTH) secretion by the parathyroid glands (1). Patients may have various findings such as recurrent nephrolithiasis, osteoporosis, peptic ulcer, mental changes and, more rarely, widespread bone resorption (2). However, widespread use of serum calcium measurement enabled to diagnose patients with no symptoms or minimal disease-related findings other than hypercalcemia and increased PTH levels (1). By early detection of the disease before the development of disease findings, patients may be followed-up without undergoing surgery and natural course of the disease may be observed. This condition attracted attention to the relationship between PHPT and metabolic disorders-cardiovascular changes that cause increased morbidity and mortality (1). Causes of increased morbidity and mortality in PHPT are not well defined. However, it is thought that well defined components of metabolic syndrome (MetS) such as glucose metabolism abnormalities, hypertriglyceridemia, hypertension, hyperuricemia and well-known outcomes of PHPT such as left ventricular hypertrophy and arterial intimal thickening cause this condition (3). In this study, we aimed to examine MetS parameters in patients with PHPT and determine the prevalence of MetS in order to contribute to long-term follow-up and management of these patients.

Methods

Seventy-eight patients older than 18 years who were non-pregnant, diagnosed with PHPT after exclusion of secondary and tertiary hyperparathyroidism, had no renal or hepatic failure and other systemic diseases, had no history of drug use affecting glucose metabolism within the last three months, without the diagnosis of diabetes mellitus and accepted to participate in the study, were enrolled. Our study was planned in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and written informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the presidential ethics committee of our hospital. Outpatient clinic follow-up files of all patients were examined and body length (measured in the upright position, on flat surface and by stadiometer), body weight (measured in the fasting state and with fine clothes), waist circumference (measured in the upright position, with fine clothes, in mid-expirium, from the middle of the last rib and spina iliaca anterior superior) and diastolic and systolic blood pressure values (highest level measured at least 1

hour after caffeine and tobacco consumption, after 5 minutes rest, in the upright position and from both arms) were recorded. Body mass index (BMI) was calculated as body mass (kg) divided by the square of the body height (meter). Drugs received by the patients (antihypertensive, antihyperlipidemic, antidiabetic, etc.) were examined. Fasting blood glucose and fasting lipid profile [High-density lipoproteins (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and triglyceride] values were recorded from the patients' files. Hyperparathyroidism-related bone pathologies (osteoporosis, subperiosteal resorption in hand phalanges, salt and pepper sign on skull, bone cysts, etc.) and urinary system pathologies (nephrolithiasis, urolithiasis, nephrocalcinosis, etc.) were recorded. The diagnosis of diabetes mellitus was made according to the American Diabetes Association criteria (4), while the World Health Organization criteria (5) were used for hypertension diagnosis. History of cardiovascular diseases, such as coronary artery disease, congestive heart failure and peripheral artery disease, was evaluated from the records or history taken from the subjects.

Seventy-eight patients with PHPT were assessed for the presence of stone disease, hyperparathyroidism bone disease, life-threatening hypercalcemia, nausea-vomiting secondary to hypercalcemia and hyperparathyroidism-related neuromuscular disease findings; the patients with existing findings were accepted to be symptomatic, while the patients with no findings were classified as asymptomatic PHPT. In the same patient group, according to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) MetS diagnostic criteria (6); abdominal obesity (waist circumference: >102 cm in males, >88 cm in females) hypertriglyceridemia (≥ 150 mg/dL or patients receiving antihyperlipidemic treatment) low HDL cholesterol (<40 mg/dL in males, <50 mg/dL in females) hypertension (blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or patients receiving antihypertensive drugs) hyperglycemia (fasting blood glucose ≥ 110 mg/dL or patients receiving anti-diabetic treatment or patients with the diagnosis of type 2 diabetes) were evaluated and patients having three or more of these were accepted to have MetS. Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of University (Approval Date: 27/03/2013 Approval Number: 07/01).

Statistical Analysis

Data were analysed using IBM SPSS Statistics, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistical methods (mean, standard deviation) were used to evaluate study data. The one sample Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the data were normally distributed. In the comparison of quantitative data, t-test was used in independent groups for the comparison of two

groups in terms of normally distributed parameters. When the lowest expected value of the cells was <5, Fisher's exact test was used for the comparison of categorical variables, while Yates correction test was used when any of observed frequencies of the cells was between 5 and 25. The effects of age, gender, waist circumference, BMI, fasting blood glucose level, HDL cholesterol level, triglyceride level, arterial blood pressure, concomitant diabetes mellitus, hypertension, metabolic bone disease, cardiovascular disease and nephrolithiasis variables on the presence of MetS were investigated by backward stepwise logistic regression model. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Of the 78 patients with PHPT, 62 (79.5%) were female and 16 (20.5%) were male and the mean age was 55.3 ± 12.6 (27-78) years.

Anthropometric, clinical and laboratory features of the patients with PHPT were evaluated (Table 1). In patients

	PHPT+MetS	PHPT-MetS	p
Age (years)	59.5±11.98	52.3±12.35	0.013
Gender (female/male)	29/3	33/13	0.081
Waist circumference (cm)	100.6±8.75	94.6±9.08	0.005
BMI (kg/m ²)	30.7±3.50	28.5±3.80	0.012
Systolic blood pressure (mmHg)	142.9±11.80	125.9±18.90	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.4±8.90	78.6±9.30	<0.001
Fasting blood glucose (mg/dL)	107.0±23.72	97.5±8.80	0.037
HDL-cholesterol (mg/dL)	46.2±9.23	52.0±10.44	0.014
LDL-cholesterol (mg/dL)	129.5±31.14	113.1±20.49	0.005
Triglyceride (mg/dL)	142.9±68.37	91.2±28.22	<0.001
Urinary stone disease (n, %)	16 (50.0%)	10 (21.7%)	0.018
Hypertension (number, %)	27 (84.4%)	10 (21.7%)	<0.001
Diabetes mellitus (n, %)	7 (21.9%)	1 (2.2%)	0.007
Cardiovascular disease (n, %)	5 (15.6%)	1 (2.2%)	0.040

PHPT: Primary hyperparathyroidism, MetS: Metabolic syndrome, BMI: Body mass index, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, n: Number

with MetS and PHPT, the mean age ($p=0.013$), the mean BMI value ($p=0.012$), the mean fasting blood glucose level ($p=0.037$), the prevalence of concomitant urinary stone disease ($p=0.018$) and cardiovascular disease ($p=0.040$) were found to be significantly higher when compared to PHPT patients with no MetS. It was observed that the mean HDL cholesterol level in MetS group was significantly lower than in the group without MetS ($p=0.014$). The mean waist circumference ($p=0.005$), the mean systolic ($p<0.001$) and diastolic ($p<0.001$) blood pressure values, the mean LDL cholesterol ($p=0.005$) and triglyceride ($p<0.001$) levels and the prevalence of concomitant hypertension ($p<0.001$) and diabetes mellitus ($p=0.007$) were significantly higher in MetS group than in the group with no MetS.

In the assessment of all 78 patients with PHPT in terms of five abnormalities according to the NCEP-ATP III MetS diagnostic criteria, it was seen that nine patients (11.5%) had no abnormality, 37 patients (47.5%) had one or two abnormalities but no MetS, and 32 patients (41.0%) had three or more abnormalities (Table 2). Among these subjects, 32 patients (41.0%) with three or more metabolic abnormalities were accepted to have MetS. Each patient in the same study group was individually evaluated for the presence of metabolic abnormalities. The most common abnormality was found to be increased waist circumference (70.5% of the patients); elevated blood pressure or antihypertensive treatment (51.2%) and low HDL cholesterol level (42.3%) are being the second and third, respectively. Hypertriglyceridemia or antihyperlipidemic treatment (15.3%) and high fasting blood glucose or anti-diabetic treatment were the rarest metabolic abnormalities observed among the patients. In the evaluation of 32 patients with PHPT and MetS in terms of the same metabolic abnormalities, it was detected that all subjects (100%) had increased waist circumference, 28 (87.5%) had elevated blood pressure or been using

Table 2. Distribution of the subjects with primary hyperparathyroidism according to the number of metabolic syndrome diagnostic criteria

Number of abnormal metabolic syndrome criteria	Number of subjects	Prevalence
0	9	11.5%
1	24	30.8%
2	13	16.7%
3	23	29.5%
4	7	9.0%
5	2	2.5%
Total	78	100%

antihypertensive medication, 25 (78.1%) had low HDL cholesterol level, 12 (37.5%) had hypertriglyceridemia or been using antihyperlipidemic treatment and 10 subjects (31.5%) had high fasting blood glucose level or been using anti-diabetic treatment (Table 3).

In the evaluation of triple metabolic abnormality combinations detected in patients with MetS and PHPT; the most common combination was increased waist circumference, low HDL cholesterol and elevated blood pressure or antihypertensive drug use (65.6%), while the second one was increased waist circumference, elevated blood pressure or antihypertensive medication use and elevated triglyceride level or antihyperlipidemic treatment (28.1%).

MetS was detected in 7 (35%) of 20 asymptomatic and 25 (43.1%) of 58 symptomatic patients with PHPT. No significant difference was detected between the groups in terms of the prevalence of MetS.

In logistic regression model evaluating independent variables which indicate MetS in patients with PHPT (Table 4); variables, such as age, gender, waist circumference, BMI, fasting blood glucose level, HDL cholesterol level, triglyceride level, arterial blood pressure value, concomitant presence of diabetes mellitus, hypertension, metabolic bone disease, cardiovascular disease and nephrolithiasis were evaluated in backward stepwise logistic regression model and fasting blood glucose, arterial blood pressure and triglyceride level were found to be significant. It was found that fasting blood glucose ≥ 110 mg/dL increases the risk of MetS 34.7 times ($p=0.003$), triglyceride level ≥ 150 mg/dL increases the risk of MetS 48.7 times ($p=0.003$), while arterial blood pressure $< 130/85$ mmHg plays a protective role in MetS, in other words, a blood

pressure value of $\geq 130/85$ mmHg increases the risk of MetS 34.6 ($1/0.026=34.6$) times.

Discussion

In our study, we found that the mean age of patients with PHPT and MetS was significantly higher than that of patients with PHPT without MetS ($p=0.013$). This finding is consistent with the finding of MetS prevalence studies conducted on Turkish population suggesting that the prevalence of MetS increases with increasing age (7). In addition, the mean LDL cholesterol level was significantly higher in MetS group when compared with the group without MetS ($p=0.005$). This finding suggests that although it is not one of the diagnostic criteria of MetS, increased LDL cholesterol which plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis (8) should be carefully evaluated in patients with PHPT, especially in those with MetS.

In our study, 32 of 78 patients with PHPT (41%) were found to have MetS, while in a study by Delfini et al. (9) conducted in 2007, 67 patients who were newly-diagnosed with PHPT were enrolled and the prevalence of MetS, according to NCEP-ATP III MetS criteria was found to be 29.8% and in a controlled study conducted by Luboshitzky et al. (10) in 2009. The prevalence of MetS diagnosed according to the American Heart Association MetS criteria was detected as 36% and 14.4% in patients with PHPT and control groups, respectively. The prevalence of MetS diagnosed according to NCEP ATP III criteria was 42% in a Mexican study which involved adults older than 20 years, while another Mexican study conducted by Mendoza-Zubieta et al. (3) in 2009 involved 60 patients who were diagnosed with PHPT between 2006 and 2009 and scheduled for parathyroidectomy, 60% of whom were found to have MetS according to pre-operative NCEP ATP III criteria (11). In a study by Tassone et al. (1), 154 patients with PHPT were evaluated in 2012 in Italy and the prevalence of MetS according to the NCEP-ATP III criteria was found to be 22.1% among these patients. This finding was similar to the prevalence of MetS in Italian population (19.2%). In the same study, all patients were individually evaluated for metabolic abnormalities, which showed that the most common abnormality was high blood pressure level (81.2%); low HDL cholesterol level (31.8%) was the second most common and the rarest abnormality was high fasting blood glucose level detected in 13.0% of the subjects. It was reported that 67.6% of these patients had at least one metabolic abnormality independent of the presence of MetS, while only 10.4% had no abnormality. When compared with the study by Tassone et al. (1), the rate of patients detected to have MetS was higher in our study. This might be caused by the

Table 3. Prevalence of metabolic syndrome abnormalities in the subjects with primary hyperparathyroidism

Metabolic syndrome abnormality	All patients n (%)	MetS + n (%)	MetS – n (%)
Increased waist circumference	55 (70.5%)	32 (100.0%)	23 (50.0%)
Hypertriglyceridemia or Antilipidemic treatment	12 (15.3%)	12 (37.5%)	0
Low HDL-cholesterol	33 (42.3%)	25 (78.1%)	8 (17.3%)
High blood pressure or antihypertensive treatment	40 (51.2%)	28 (87.5%)	12 (26.0%)
High fasting blood glucose or antidiabetic treatment	12 (15.3%)	10 (31.5%)	2 (4.3%)

MetS: Metabolic syndrome, HDL: High density lipoprotein, n: Number

fact that the prevalence of MetS in Turkey is higher than in Italy. In studies performed to determine the prevalence of MetS in Turkey, the results varied between 30% and 50%, depending on the age and the methods used (7). This shows that the prevalence of MetS found in our study was similar to that in age-matched patients of general population involved in the studies. In the evaluation of triple metabolic abnormality combinations detected in 32 patients with MetS; the most common combination was increased waist circumference, low HDL cholesterol and elevated blood pressure or antihypertensive drug use (65.6%, 21 patients), while the second one was increased waist circumference, elevated blood pressure or antihypertensive medication use and elevated triglyceride level or antihyperlipidemic treatment (28.1%, 9 patients), which shows that patients presenting with PHPT should be evaluated especially for waist circumference, arterial blood pressure and lipid profiles.

In the study by Tassone et al. (1), the prevalence of MetS in patients with asymptomatic PHPT was found to be significantly higher than that in symptomatic subjects (30.2%, 16.5%, $p<0.045$). However, Tassone et al. (1) suggested that this was caused by significantly higher age of the patients with asymptomatic PHPT included in their study group when compared to symptomatic group ($p<0.008$). In a study by Procopio et al. (8), 68 patients with PHPT and a control group were evaluated in 2013 with regard to the NCEP-ATP III MetS criteria and the prevalence of MetS was detected to be significantly higher in patients with PHPT than in controls ($p<0.02$). This higher prevalence was more prominent among patients with asymptomatic PHPT. In multivariate analysis performed on healthy individuals and patients with the same age, gender and BMI values, asymptomatic PHPT with low risk for end organ damage was found to be a determinant of MetS. In a study by Ayturk et al. (12), homeostasis model assessment index was detected to be significantly higher in asymptomatic hyperparathyroidism group than in control group ($p=0.035$), while the prevalence of pre-diabetes, impaired fasting glucose and newly diagnosed diabetes mellitus were similar in both groups. During the 18-month follow-up of these patients, no changes were detected in insulin sensitivity and glucose metabolism disorders. In the evaluation of the patients in our study group, the prevalence of MetS in asymptomatic and symptomatic PHPT groups were 35% and 43.1%, respectively, which showed no statistically significant difference.

Some epidemiological studies showed increased mortality and morbidity rate in patients with PHPT (13,14). Although our study revealed that the prevalence of MetS in patients with PHPT was similar to that in the general population with the same age, some syndrome

abnormalities such as hypertension, increased waist circumference and lipid profile disorders that may cause increased cardiovascular morbidity and mortality were more common in these patients. In addition, Jeong et al. (15) found that MetS was a strong and independent risk factor for kidney stone formation. Similarly, the prevalence of urinary stones was higher among our patients with MetS.

Conclusion

Our study has some limitations in some aspects; the first one is being its retrospective nature. Secondly, we were unable to obtain all laboratory data of patients regarding MetS (insulin resistance, hs-CRP, uric acid etc.), for this reason, these data were not evaluated. In line with these findings, we suggest that MetS and related abnormalities should be considered in follow-up and treatment of patients with PHPT.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of University (Approval Date: 27/03/2013, Approval Number: 07/01).

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Author Contributions

Surgical and Medical Practices: H.Ç. Concept: S.G., A.A.T. Design: G.T.Ç. Data Collection or Processing: H.Ç., N.S.A. Analysis or Interpretation: N.S. Literature Search: S.A., N.S.A. Writing: S.G., M.Ç.

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. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2012;35:841-6.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr. Guest Editors for the Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:333-4.
3. Mendoza-Zubieta V, Gonzalez-Villaseior GA, Vargas-Ortega G, et al. High prevalence of metabolic syndrome in a group of adult patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). *BMC Endocr Disord* 2015;15:16.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:14-80.
5. Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension

- (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertension* 2003;21:1983-92.
6. Levesque J, Lamarche B. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and management. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2008;1:100-8.
 7. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, et al. Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:373-8.
 8. Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine* 2014;47:581-9.
 9. Delfini E, Petramala L, Caliumi C. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 2007;56:30-6.
 10. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, Ishay A. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009;32:317-21.
 11. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, et al. Metabolic syndrome in Mexican adults: result from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2010;52(Suppl 1):S11-8.
 12. Ayturk S, Gursoy A, Bascil Tutuncu N, Ertugrul DT, Guvener Demirag N. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4260-3.
 13. Lind L, Jakobsson S, Lithell H, Wengle B, Ljunghall S. Relation of serum calcium concentration to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *BMJ* 1988;297:960-3.
 14. Ahlström T, Hagström E, Larsson A, Rudberg C, Lind L, Hellman P. Correlation between plasma calcium, parathyroid hormone (PTH) and the metabolic syndrome (MetS) in a community-based cohort of men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:673-8.
 15. Jeong IG, Kang T, Bang JK, et al. Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population. *Am J Kidney Dis* 2011;58:383-8.



Post Endolaryngeal Laser Surgery Carbon Granuloma

Endolarengeal Lazer Cerrahisi Sonrası Karbon Granülomu

Burak Ertaş, İsmet Emrah Emre, Elif Aksoy, Arif Ulubil, Melih Güven Güvenç, Hasan Tanyeri, Ömer Faruk Ünal*

Acıbadem University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, İstanbul, Turkey

*Koç University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: This study was performed to highlight the phenomenon of carbon granulation formation after laser vocal cord surgery. Emphasis was put on the fact that these granulomas closely resemble tumor recurrence and due to the similarity of appearance, histological evaluation is necessary for diagnosis.

Methods: This study included 35 male patients presenting to the Acıbadem University Hospital with early-stage laryngeal cancer between 2009 and 2013. All patients underwent laser-assisted interventions on the vocal cords. Patient follow-up was continued for two years and granuloma formation or tumor recurrence was noted.

Results: During the two-year follow-up period, a total of five patients presented with new vocal cord lesions. One of the cases was determined to be a tumor recurrence. The remaining four were carbon granulomas that regressed during the follow-up period.

Conclusion: Although carbon granuloma formation is not very common, it is still frequent enough to be thoroughly discussed in the literature. With laser surgery for early-stage laryngeal cancer becoming more popular every day, the incidence of carbon granulomas is likely to increase. An algorithm for this type of lesion without putting patients' health at risk will be a valuable tool in the near future.

Keywords: Carbon granuloma, endolaryngeal laser, cordectomy, laryngeal cancer

Öz

Amaç: Bu çalışma vokal kord lazer cerrahisinden sonra karbon granülom oluşumunu vurgulamak için yapılmıştır. Bu granülomların görünümü tümör nüksü ile benzerlik gösterdiği için, ayırımında histolojik değerlendirmenin gerekliliği ele alınmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya 2009-2013 yılları arasında Acıbadem Maslak Hastanesi'ne başvuran erken evre glottik kanserli 35 erkek hasta alındı. Tüm hastaların vokal kordlarına lazer yardımlı girişim uygulandı. Hastalar iki yıl süreyle takip edildi ve granülom oluşumu veya tümör nüksü varlığı kaydedildi.

Bulgular: İki yıllık izlem sürecinde beş hastada yeni oluşan vokal kord lezyonu saptandı. Bunlardan birinin tümör nüksü olduğu belirlendi. Diğer dört olgudaki lezyonlar ise takip sürecinde gerileyen ve kaybolan karbon granülomları idi.

Sonuç: Karbon granülom oluşumu çok yaygın olmasa da literatürde ele alınacak kadar siktir. Erken evre glottik kanser tedavisinde lazer cerrahisi her geçen gün daha popüler hale gelmektedir ve karbon granülomlarının insidansının artması muhtemeldir. Bu tip bir algoritma risk altındaki hastaların tedavi yönetiminde yakın gelecekte değerli bir araç olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Karbon granülomu, endolarengeal lazer, kordektomi, larenks kanseri

Introduction

Laryngeal carcinoma constitutes 0.8% of all new cancer cases seen in the United States (US). It is the 20th most common malignancy in the US. The prevalence of laryngeal carcinoma in men is approximately five times higher than in women. In the US, laryngeal carcinoma constitutes 0.6% of deaths due to cancer. The average

occurrence age is 65 (1). Histopathologically, squamous cell carcinomas (SCC) constitute more than 95% of cases (2,3). If we are to analyze the locations of where laryngeal carcinoma originates from; 30-35% are supraglottic, 60-65% are glottic and 1-5% are subglottic (2).

The treatment options for T1 glottic tumors are surgery and radiotherapy. Surgical treatment offers the options of laryngofissure cordectomy and endolaryngeal cordectomy.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Burak Ertaş
Acıbadem University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 304 49 37 E-mail: drbertas@yahoo.com

Received/Geliş Tarihi: 11 August 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 04 Semtember 2016

©Copyright 2017 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 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Endolaryngeal cordectomy can be performed via two different techniques: classical microlaryngeal surgery (cold instrumentation) and endolaryngeal laser surgery (hot instrumentation) (4).

The use of endolaryngeal lasers in laryngeal cancer treatment was first reported in 1972 by Strong and Jako (5). Endolaryngeal laser cordectomy can be performed for dysplastic lesions of the vocal cords, vocal cord malignancies and bilateral abductor paralysis indications (6).

Endolaryngeal cordectomies were classified in the year 2000 by the European Laryngological Society as; Type I (subepithelial cordectomy), Type II (subligamentous cordectomy), Type III (transmuscular cordectomy), Type IV (total cordectomy), Type Va (extended cordectomies encompassing the contralateral cord), Type Vb (extended cordectomies encompassing the arytenoid), Type Vc (extended cordectomies encompassing the ventricular band), and Type Vd (extended cordectomies encompassing the subglottis) (7). The Type VI cordectomy (extended cordectomies encompassing the anterior commissure) was added to the above classification in 2007 (8).

The advantages of endolaryngeal laser cordectomies are shorter operating times, shorter length of hospital stay, less bleeding throughout the operation, less post-op edema, non-necessity of tracheostomy, a larger area of vaporization than border mucosa and no deterioration to the larynx's stability (3,9). However, potential difficulties in observing the endolaryngeal imaging, the possible misleading of the secondary effects of necrosis on the thermal laser pathology limit evaluation; inability to continuously perform block resections and, if necessary precautions are not taken, the risk of harm to the patient and operating room staff are the disadvantages of endolaryngeal laser cordectomies (3,10).

In our study, we intend to discuss and highlight carbon granulomas - lesions that can be confused with recurrence of a tumor - detected in the follow-ups of our patients who underwent endolaryngeal laser cordectomies.

Methods

In this study, we evaluated patients who were admitted to our clinic between the years of 2009 and 2013 and underwent endolaryngeal laser surgery due to early-stage glottic laryngeal carcinomas. Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Acibadem University (2016-3/7). Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

The endolaryngeal cordectomies performed on our patients were conducted under apneic anesthesia, in the

micro-laryngeal surgical position, with a CO₂ laser powered at four watts used in the super-pulse and continuous mode (AcuPulse 30/40 ST CO₂ laser; Lumenis, Yokneam, Israil).

In order to increase resection visibility (to better assess the ventricular base) partial excision was performed on the ventricular band of the side of that was operated on. After the resection, frozen section biopsies were taken and the operation was terminated depending on the results of the surgical margin control findings. Thirty-five patients were included in our study. Of these 35 (100%) patients, all were male. The patients' average age was recorded as 59 years (38-86). According to the stages of tumors among the patients, 33 (94%) cases were categorized as stage T1aN0M0 and two (6%) cases were categorized as stage T1bN0M0 tumors.

The analysis on the types of endolaryngeal surgery performed on patients were as follows: in 16 (45.7%) cases Type III cordectomies, in another 16 (45.7%) cases Type IV cordectomies, in 2 (5.7%) cases Type VI cordectomies and in one (2.9%) case a Type Vc cordectomy was noted. In this series of 35 cases, 19 (54%) patients underwent right side excisions, 14 (40%) left side excisions and two patients (6%) underwent double-sided excisions.

The postoperative pathology results of the cases showed that 15 (43%) cases had well-differentiated squamous epithelial cell carcinoma, 18 (51%) - moderately differentiated squamous cell carcinoma and two (6%) had poorly differentiated squamous epithelial cell carcinoma. In all patients, the margins were reported as tumor free.

During the postoperative period, all patients were administrated 1500 mg/day oral dose of azithromycin for three days, 1600 mg daily oral dose of N-acetyl cysteine for one week, and Lansoprazole 2x30 mg/day for at least one month. Additionally, throughout the postoperative period, the patients continued to use a proton pump inhibitor until the epithelialization of the surgical field was completed. All the patients were discharged within 24 hours postoperatively. None of the patients underwent a tracheotomy and none experienced postoperative bleeding. Furthermore, none of the patients required early re-operative measures or any re-excisions after surgery. None of the patients were given any additional oncological treatment (radiotherapy and/or chemotherapy) after their primary surgeries.

Patient follow-ups were conducted at monthly intervals for the first year and every three months after a two-year period.

Statistical Analysis

The study was conducted without using any biostatistical test. We only used percentage calculations of the results. We presented percentage values of our findings.

Results

In one (2.9%) of the cases, a postoperative recurrence was observed during the first year of follow-up. This case had undergone a type VI cordectomy and had a tumor involving both cords. No invasion of the cartilage was observed on the preoperative computed tomography of the larynx. The period that the recurrence was determined during the postoperative follow-up showed that the lesion was located at the front commissure and showed subglottic extension. The patient was offered a total laryngectomy and elective neck dissection, however the patient opted for radiochemotherapy.

Of our 35 endolaryngeal laser cordectomy cases, four (11.4%) patients, during the postoperative 3rd to 6th month of the follow-up presented with lesions 2-3 mm in diameter with spherical appearance in the surgical field which completely disappeared at the end of the 1st postoperative year.

Case 1: The patient had a highly differentiated SCC and a Type III cordectomy was performed. A 2-3 mm evenly contoured lesion was identified on the operated vocal cord during the 3rd postoperative month. A biopsy was taken via direct laryngoscopy. The postoperative pathology results showed acute inflammatory granulation tissue and reactive epithelial changes. Eight months after the first operation, the lesion completely regressed and the surgical field was fully epithelialized (Figure 1, 2).

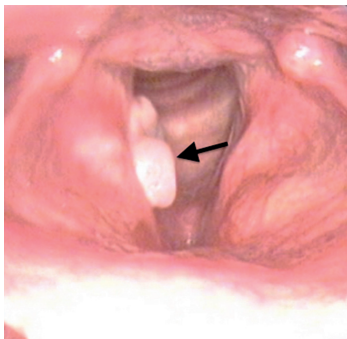


Figure 1A. Post-operative 3rd month imaging, arrow: Carbon granuloma

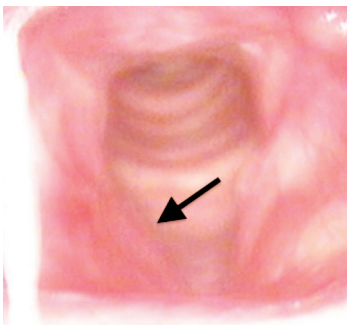


Figure 1B. Post-operative 8th month imaging, arrow: Fully epithelialized surgical area

Case 2: The patient had a moderately differentiated SCC and a Type IV cordectomy was performed. A 2 mm evenly contoured lesion was identified in the center of the operated vocal cord level during the 2nd postoperative month. The follow-up of the patient was conducted at two-week intervals. No additional surgery was performed. Three months postoperatively, the lesion completely regressed and the surgical field was fully epithelialized (Figure 3).

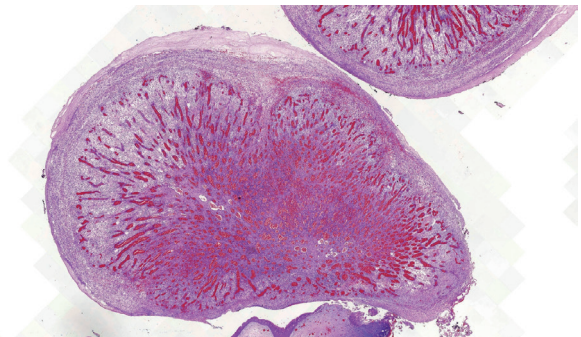


Figure 2. Image of carbon granuloma pathology taken due to suspicion of a recurrence in Case 1

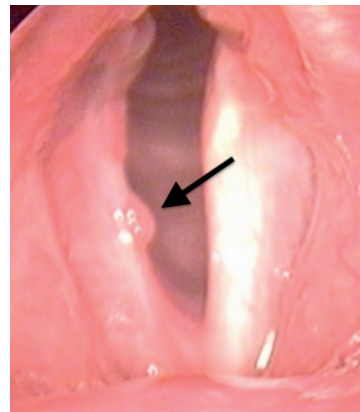


Figure 3A. Post-operative 2nd month image, arrow: Carbon granuloma

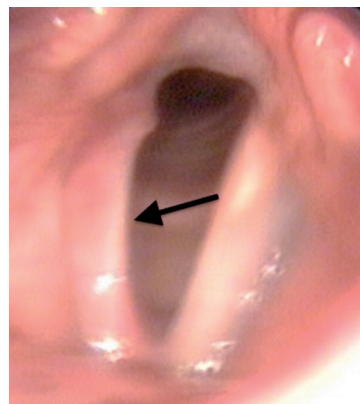


Figure 3B. Post-operative 3rd month image, arrow: Fully epithelialized surgical area

Case 3: The patient had a poorly differentiated SCC and a Type VI cordectomy was performed. A 2-3 mm evenly contoured lesion was identified in the posterior 1/3 of the operated vocal cord during the 6th postoperative month.

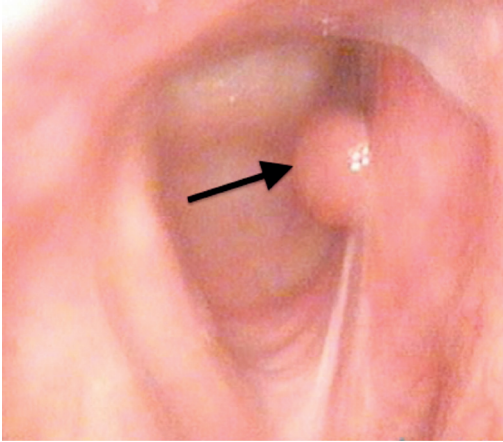


Figure 4A. Post-operative 6th month image, arrow: Carbon granuloma

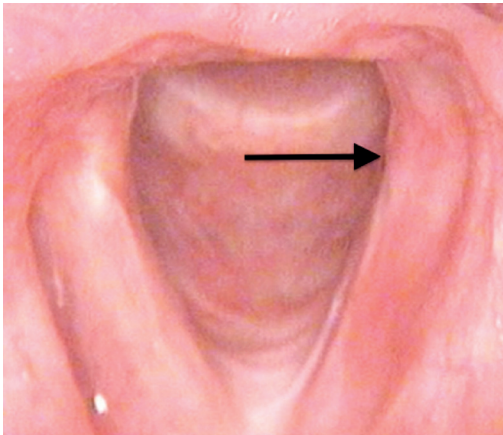


Figure 4B. Post-operative 12th month image, arrow: Fully epithelialized surgical area

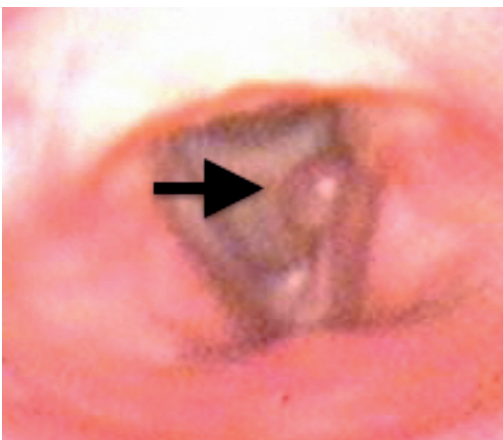


Figure 5. Case 4. Post-operative 4th month image, arrow: Carbon granuloma

The follow-up of the patient was conducted at two-week intervals. No additional surgery was performed. Twelve months postoperatively, the lesion completely regressed and the surgical field was fully epithelialized (Figure 4).

Case 4: The patient had a moderately differentiated SCC and a Type IV cordectomy was performed. A 2-3 mm evenly contoured lesion was identified in the posterior of the operated vocal cord level during the 4th postoperative month. The follow-up of the patient was conducted at two-week intervals. No additional surgery was performed. Eight months postoperatively, the lesion completely regressed and the surgical field was fully epithelialized (Figure 5).

Discussion

Throughout the last years, endolaryngeal laser surgery has led to changes in surgical technique selections in the treatment of glottic laryngeal carcinoma. In comparison to open technique approaches, the advantages of this technique for patients include less postoperative bleeding, shorter hospital stay, and no deterioration of the larynx stability, while disadvantages can be healing issues observed in the postoperative surgical field and the misleading effect of thermal necrosis in determining the boundaries of pathology specimens (3,9,10).

In our study, we aimed to emphasize laser carbon granulomas in cases where patients have undergone endolaryngeal laser cordectomies due to early-stage glottic larynx carcinoma. Our study was aimed at clarifying these laser carbon granulomas, which we found to be a defect in healing during the postoperative period, with seemingly tumor recurrences.

Within the surgical excision field, the irregular healing of surgical wounds throughout the early phase can be misleading. Caused by the thermal effects of the laser, spherically structured carbon granulomas during the healing phase can be confused with tumor recurrences.

Betlejewski et al. (11) first described laser carbon granulomas in an article published in Polish in 2005. In their study of 167 cases of SCC of the larynx in which laser cordectomies were applied, Betlejewski et al. (11) found 3-5 mm spherical, evenly contoured granulomas in the central area in 14 patients (8.4%) during 1-6-month follow-up.

In our series, the diameter of the spherical, evenly contoured lesions found in 4 (11.4%) of the 35 patients was 2-3 mm. Three lesions were located in the rear zone and one in the central zone.

Of the four patients in which laser carbon granulomas were detected, three patients had a type IV cordectomy (75%), 1 had a type III cordectomy (25%).

The fact that laser carbon granulomas were detected more frequently in type IV cordectomies suggests that the contact between the cartilage and laser increases the probability of lesion formation.

Conclusion

The follow-up of patients who underwent laser cordectomies concluded that; within the first six months, in the presence of relatively ordered spherical lesions, the possibility of laser granulomas can be considered and therefore may not be a recurrence, thus, not necessitate biopsy. However, as the patients carry a risk of recurrence they must be carefully monitored (by two week intervals) and observation that the lesion has completely disappeared must be conclusive.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Acibadem University (2016-3/7).

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

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ö.F.Ü. Concept: Ö.F.Ü., B.E., H.T. Design: Ö.F.Ü., B.E. Data Collection or Processing: İ.E.E., A.U. Analysis or Interpretation: M.G.G., E.A. Literature Search: B.E., İ.E.E. Writing: B.E.

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. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
2. Rosai J. Larynx and trachea. In: Rosai J, editor. *Surgical Pathology*. 9th ed. Edinburg London Newyork; 2004. p. 305-58.
3. Hoffman HT, Iseli TA, Karnell LH, et al. Cummings CW. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, fifth edition Mosby Book St Louis: 2010. p.1512-39.
4. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1333-52.
5. Strong MS, Jako GJ. Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO₂ laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972;81:791-8.
6. Spiegel JR, Sataloff RT. Surgery for carcinoma of the larynx. In: Gould WJ, Sataloff RT, Spiegel JR, editors: *Voice Surgery*. St. Louis: Mosby; 1993. p. 307-37.
7. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, et al. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:227-31.
8. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:499-504.
9. Canis M, Ihler F, Martin A, Matthias C, Steiner W. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: Review of 404 cases. *Head Neck* 2015;37:889-95.
10. Makki FM, Rigby MH, Bullock M, et al. CO₂ laser versus cold steel margin analysis following endoscopic excision of glottic cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg. J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;43:6.
11. Betlejewski S, Sinkiewicz A, Mackiewicz H, Owczarek A, Dalke K. Carbon granuloma—an unwanted effect of laryngeal laser microsurgery. *Pol Merkur Lekarski* 2005;19:417-9.



Nefroloji Kliniğimizde Geçici Kateter Uygulamaları ve Komplikasyonları: Bir Yıllık Klinik Deneyim

Temporary Catheter Insertions and Complications in Our Nephrology Clinic: Clinical Experience of One Year

Özger Akarsu, Ahmet Yavuz*, Ferhan Aytuğ*, Egemen Cebeci, Ergün Parmaksız*, Meral Meşe*, Zerrin Bicik Bahçebaşı*

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

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Giriş: Böbrek yetmezliği olan hastalarda acil hemodiyaliz genellikle kateter takılarak sağlanmaktadır. Hemodiyaliz kateter uygulamalarının erken dönemdeki komplikasyonları morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Bu çalışmada kliniğimizde uyguladığımız geçici hemodiyaliz kateter olgularının özelliklerini ve komplikasyonlarını inceledik.

Yöntemler: Çalışmamızda 2012 Ağustos-2013 Ağustos tarihleri arasında kliniğimiz nefrologları tarafından geçici hemodiyaliz kateteri takılmış olan 151 olgu incelendi. Hastaların demografik özellikleri, kateter takılma endikasyonları, kateter takılma yerleri değerlendirildi, komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Doksan dördü kadın, 57'si erkek, toplam 151 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 58,66±16,8 (minimum: 17, maksimum: 92) idi. Kateter takılması sırasında 112 hastada (%74,2) herhangi bir komplikasyon gözlemlenmedi. Otuz dokuz hastada (%25,8) çeşitli nedenlerle tekrar kateter uygulaması yapıldı. İlk defa kateter takılan 151 hastanın 12'sinde (%7,9) arter ponksiyonu gelişti. Cerrahi girişim gerektiren hasta olmadı.

Sonuç: Acil hemodiyaliz gereksiniminden dolayı geçici kateter uygulamaları gereklidir. Ancak pek çok komplikasyon riskini beraberinde getirir. Hemodiyaliz gereken hastaların erken dönemde nefrolojiye yönlendirilmesi ve kalıcı vasküler girişimlerin uygulanması geçici kateter gereksinimini ve komplikasyonları azaltacaktır.

Anahtar Sözcükler: Geçici kateter uygulamaları, komplikasyonlar, arter ponksiyonu

Abstract

Aim: Urgent hemodialysis in patients with renal insufficiency is usually provided by catheter insertions. Early complications of hemodialysis catheter insertions can increase morbidity and mortality. In this study, we investigated the characteristics of patients undergoing temporary hemodialysis catheter insertion in our nephrology clinic and complications.

Methods: In this study, we reviewed the records of 151 patients in whom temporary hemodialysis catheters were inserted by the nephrologists of our clinic between August 2012 and August 2013. Demographic features, catheter insertion indications, and catheter insertion sites were assessed and complications were noted.

Results: A total of 151 patients (94 female and 57 male) were included in the study. The average age of the patients was 58.66±16.8 years (minimum: 17, maximum: 92). No complication was observed in 112 (74.2%) patients during catheter insertions. Catheter insertion was repeated in 39 (25.8%) patients for various reasons. Arterial puncture occurred in 12 (7.9%) of 151 patients who had catheter insertions for the first time. None of the patients required surgical intervention.

Conclusion: Temporary catheter insertions are required in patients needing urgent hemodialysis. However, they bring along the risk for many complications. Early referral of patients who require hemodialysis to nephrology clinic and application of permanent vascular interventions will reduce the need for temporary catheters and complications.

Keywords: Temporary catheter insertions, complications, arterial puncture

Giriş

Acil hemodiyaliz (HD) gereksinimi duyan böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde geçici HD kateterleri hayati öneme sahiptir. Geçici HD kateterlerinin kanülasyon gerektirmemesi ve hemen kullanılabilme gibi avantajları olmasına rağmen erken ve geç dönemde ortaya çıkabilecek fatal komplikasyonlar kullanımlarını kısıtlamaktadır; enfeksiyon, tromboz, yetersiz kan akım hızına yatkınlık, uzun dönemde kalıcı damar yolunun tehlikeye girmesi gibi önemli komplikasyonları mevcuttur. Bu komplikasyonlardan korunmak için hastalara en kısa sürede kalıcı damar yolunun oluşturulması gerekmektedir.

Çalışmamızda nefroloji kliniğimizde ekstrakorporeal tedavi amaçlı geçici kateter uygulamaları sırasında izlenen komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler

Çalışmamıza 2012 Ağustos-2013 Ağustos tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Polikliniğine başvuran veya serviste yatan ve ekstrakorporeal tedavi endikasyonu konulması nedeniyle geçici kateter uygulanan 151 hasta dahil edildi. Geçici kateter uygulamalarının hepsi kliniğimiz nefroloji uzmanları ve nefroloji yan dal asistanları tarafından yapıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), kateter takılma endikasyonları, kateter uygulama yeri, kateter uygulama tekniği [ultrasonografi (USG) eşliğinde veya kör], işlem sırasındaki ve erken dönemdeki komplikasyonları kaydedildi. Bütün hastalar kateter öncesi kanama diyatezi açısından değerlendirildi. Kanama diyatezi olan hastalara taze donmuş plazma ve/veya trombosit süspansiyonu verildikten sonra kateter uygulaması yapıldı. Çift lümenli ve 11-12 F genişliğinde geçici HD kateterleri kullanıldı. Kateter uzunlukları 15-20 santimetre boyutlarında değişmekte idi.

İstatistiksel Analiz

SPSS for Windows 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İki grup karşılaştırmasında (USG kullanılan ve kullanılmayan) Pearson'un ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Doksan dördü kadın, 57'si erkek toplam 151 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $58,66 \pm 16,8$ (minimum: 17, maksimum: 92) idi. Yüz yedi hastaya femoral (sağ: 97, sol: 10), 44 hastaya juguler (sağ: 41, sol: 3) kateter uygulaması yapıldı. Kateter takılan hastaların 80'i (%53) nefroloji kliniğimizde yatan hastalardı. 46 hasta (%30,5) hastanemiz acil polikliniğinden gönderilmişti. Kalan 25 hasta (%16,5) ise diğer servislerde yatmakta idi. Yüz iki hastaya (%67,5) kronik böbrek yetersizliği (KBY), 35 hastaya (%23,2) akut böbrek yetmezliği, 10

hastaya mantar intoksikasyonu (%6,6), bir hastaya metil alkol intoksikasyonu (%0,7), üç hastaya ise (%2) diğer nedenlerle kateter uygulaması yapıldı. Kırk dört hastaya kateter uygulaması USG eşliğinde yapıldı. Kalan 107 hastaya ise kateter uygulamaları kör teknik ile yapıldı. Kateter takılması sırasında 112 hastada herhangi bir komplikasyon görülmeden işlem tamamlandı (%74,2). Otuz dokuz hastada (%25,8) çeşitli nedenlerle tekrar kateter uygulaması yapıldı. Beş hastada kateterin yerinden çıkması, altı hastada kateter enfeksiyonu, dört hastada kateter kalış süresinin uzaması, üç hastada kateter takılma bölgesinde hematoma, bir hastada arteriovenöz fistül (AVF) tıkanması, iki hastada derin ven trombozu gelişmesi ve 18 hastada da kateterin yeterli akım sağlamaması sonucunda yeniden kateter takıldı. Akım sağlamak amacıyla ikinci kez kateterizasyon uygulanan 18 hastada çekilen ilk kateterin uç kısmının trombüs ile tıkalı olduğu gözlemlendi. Bu işlemler sırasında plevral komplikasyon ile akciğer parankim hasarı gelişen ve cerrahi girişim gerektiren hasta olmadı. İlk defa kateter takılan 151 hastanın 12'sinde (%7,9) arter ponksiyonu gelişti. Bu hastaların beşine juguler, yedisine femoral kateter takılmıştı. (İlk kez geçici kateter takılan hastaların sayısı, kateter bölgeleri ve arter ponksiyonu oranları Tablo 1'de gösterilmiştir). İkinci kez kateter takılan 39 hastanın dördünde (%10,3) arter ponksiyonu geliştiği gözlemlendi. Bu hastaların da birine juguler, üçüne femoral kateter takılmıştı 39 hastanın 19'una juguler, (sağ: 15, sol: 4) 20'sine femoral (sağ: 15, sol: 5) kateter takıldı (ikinci kez kateterizasyon gereken hastaların sayısı, kateter bölgeleri ve arter ponksiyonu oranları Tablo 2'de gösterilmiştir). Takip eden izlemlerde sekiz hastaya üçüncü kez, üç hastaya da dördüncü kez kateter takılması gerekli oldu. Bu işlemlerde sadece bir hastada arter ponksiyonu gelişti. Juguler kateter takılan 44 hastanın tümünde USG kullanıldı ve bu hastaların beşinde (%11,4) arter ponksiyonu oldu. USG

Tablo 1. İlk geçici santral venöz kateterlerin yerleştirildiği bölgeler, hasta sayıları ve arter ponksiyonu oranları

Kateter yeri	Sağ (n)	Sol (n)	Arter ponksiyonu (n, %)	Toplam (n)
Juguler ven	41	3	5 (%3,3)	44
Femoral ven	97	10	7 (%4,6)	107
Toplam	138	13	12 (%7,9)	151

Tablo 2. İkinci kez kateterizasyon yapılan hasta sayıları, kateterizasyon bölgeleri ve arter ponksiyonu oranları

Kateter yeri	Sağ (n)	Sol (n)	Arter ponksiyonu (n, %)	Toplam (n)
Juguler ven	15	4	1 (%2,6)	19
Femoral ven	15	5	3 (%7,7)	20
Toplam	30	9	4 (%10,3)	39

kullanılmadan uygulanan 107 femoral kateter işleminde ise yedi (%6,5) hastada arter ponksiyonu oldu ($p=0,320$).

Tartışma

Geçici HD kateter uygulamaları nefroloji pratiğindeki önemli işlemlerden birisidir. Acil diyaliz hayat kurtarıcı olabilirken geçici kateter uygulamasına bağlı mekanik ve enfeksiyöz komplikasyonlar ölümcül olabilir. Geçici HD kateteri yerleştirilmesi birçok nefrolog için yönetsel beceri gerektirir ve bütün santral venöz kateter uygulamaları kateterin yerleştirilmesi ve kullanımı ile ilişkili olarak önemli bir morbidite-mortalite nedeni oluşturabilir (1,2). HD için gerekli venöz ulaşım yolu ya cerrahi olarak oluşturulan arteriovenöz (AV) şantlar ile ya da diyaliz kateterleri ile sağlanmaktadır. En ideal kalıcı HD yolu cerrahi olarak üst ekstremitede oluşturulan AVF'dir. Eğer bu mümkün olmazsa ikinci tercih yine cerrahi olarak oluşturulan AV greftlerdir. Şantlar (AVF ya da greft) daha uzun kullanım ömürleri ve kateterlere göre daha az komplikasyon oranları ile HD için en güvenilir yollardır (3). Santral venöz kateterler kalıcı bir damaryolu ve akut HD gereksinimi bulunmayan hastalarda son çare olarak düşünülmelidir (4). Ancak KBY olan hastaların nefroloji polikliniklerine geç başvurusu, bazı hastaların AVF önerilmesine rağmen kabul etmemesi, kontrast uygulamalarının artması, ekstrakorporeal tedavi uygulaması gerektiren intoksikasyonlar, plazmaferez ve ultrafiltrasyon gibi nedenlerle geçici HD kateteri takılarak akut uygulama yapılan hasta sayısı oldukça fazladır. Bizim geçici kateter takarak ilk defa ekstrakorporeal tedavi uyguladığımız hasta sayısı 137 (%90,7) idi. Bir hastaya metil alkol intoksikasyonu (%0,7), on hastaya mantar zehirlenmesi (%6,6) nedeniyle hemoperfüzyon uygulanmak üzere, üç hastaya da (%2) renal yetmezlikleri olmamasına rağmen ultrafiltrasyon ve plazmaferez yapılması amacıyla geçici HD kateteri takıldı.

Santral venöz kateter yerleştirilmesi acil HD ihtiyacı olan veya kalıcı bir damar giriş yolu olmayan son evre KBY hastalarında HD endikasyonu konulduğunda gereklidir (5,6). Akut uygulamalarda ilk olarak tercih edilmesi önerilen girişim bölgesi sağ internal juguler ven, ikinci seçenek femoral ven, üçüncü seçenek sol internal juguler ven ve son seçenek de daha çok kullanılan taraftaki subklavyen ven olarak belirtilmiştir. Ayrıca kateter yerleştirme işleminin de USG eşliğinde yapılması tavsiye edilmiştir (7). Yapılan çalışmalarda internal juguler vene USG eşliğinde kateter yerleştirilmesi USG kullanılmadan kör teknikle yapılan işleme göre daha az komplikasyonlu bulunmuştur (8,9). Çalışmamızda juguler kateter takılan hastalara USG eşliğinde, femoral bölgeye kateter takılanlara ise kör teknik ile USG'siz olarak girişim yapıldı. İki grup arasında arter ponksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,320$). Bu durumun bir gruba tamamen

juguler, diğer gruba tamamen femoral kateter takılması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Femoral bölgeye takılan kateter sayımızın fazla olmasının nedeni başlangıçta USG tecrübemizin düşük olması ve bu nedenle ciddi bir pulmoner veya kardiyak komplikasyona neden olmama düşüncesi ile ilişkilendirildi. Ayrıca çeşitli endikasyonlar ile akut nedenli kateter taktığımız hastalarda ekstrakorporeal tedavi ihtiyacının bir haftadan kısa sürebileceği düşüncesi de femoral kateter tercihimizde etkili olmuş olabilir. Santral venöz stenoz ile ilgili yüksek risk nedeniyle HD hastalarında subklavyen ven yolu mümkün olduğunca kullanılmamaya çalışılmalıdır (10). Biz de hastalarımızın hiçbirinde subklavyen vene kateter takmadık.

HD kateteri yerleştirme ile ilişkili vasküler yaralanma veya hematoma gibi akut mekanik komplikasyonlar genel olarak olguların %5'inden fazlasında görülür. Pnömotoraks, pnömoperikardiyum, hava embolisi ve aritmi gibi diğer mekanik komplikasyonlar daha az sıklıkta görülür ama ölümcül olabilirler (11). Literatürde karotis arter ponksiyonu sıklığı %2-9,9 arasında değişmektedir (12,13). Çalışmamızda ilk defa kateter takılan 151 hastada arter ponksiyonu yapılan olgu sayısı 12 (%7,9) olup literatür bulguları ile uyumluydu. Arter ponksiyonu yapılan olguların beşine juguler, yedisine femoral kateter takılmıştı. Yine ikinci kez kateterize edilen 39 hastada dört olguda (%10,3) arter ponksiyonu yapıldı. Bu hastaların da birine juguler, üçüne femoral kateter takılmıştı. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da subklavyen ve femoral venden kateter takılan hastalarda arter ponksiyonunun daha fazla olduğu görülmüştür (14,15). Pnömotoraks, emboli, hemotoraks, aritmi gibi komplikasyonlar saptamadık. Üç hastada (%2) kateter bölgesinde hematoma, altı hastada (%4) kateter enfeksiyonu, femoral kateter takılan iki hastada da (%1,3) derin ven trombozu geliştiğini gözlemledik. On sekiz olguda (%11,9) kateter disfonksiyonu görüldü, çekilen kateterlerin lümeninde trombüs gözlemlendi ve bu durum kateter lümeninin trombotik olarak tıkanmasına bağlıdır.

Sonuç

Sonuç olarak ekstrakorporeal tedavi gereksinimi için geçici HD kateterlerinin kullanımı birçok komplikasyon riskini de beraberinde bulundurmaktadır. Ancak ülkemizde hastaların çoğunda ekstrakorporeal tedavi amacı ile başlangıçta geçici HD kateteri kullanılmaktadır. AVF KBY hastalarında ilk olarak düşünülmesi gereken damar yolu olmalıdır. Bu nedenle KBY hastaları oldukça dikkatli izlenmeli, diyaliz ihtiyacı olabilecek hastalara olası kateter komplikasyonları hakkında bilgi verilerek erken dönemde AVF açılması sağlanmalıdır. Kateter takılması gereken hastalarda sonradan açılacak AVF açısından sorun yaratabilecek subklavyen ven yolundan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır.

Hasta Onayı: Tüm hastalara kateter takılmadan önce bilgi verilip yazılı olarak onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.A., A.Y., F.A., E.P., M.M. Konsept: Ö.A., Z.B.B. Dizayn: Ö.A., Z.B.B. Veri Toplama veya İşleme: Ö.A. Analiz veya Yorumlama: E.C., Ö.A. Literatür Arama: Ö.A. Yazan: Ö.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: central line associated blood stream infections-United States, 2001, 2008, and 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:243-8.
- Vats HS. Complications of catheters: tunneled and nontunneled. Adv Chronic Kidney Dis 2012;19:188-94.
- Albers F. Causes of hemodialysis Access failure. Adv Ren Replace Ther 1994;1:107-18.
- Tordoir J, Canaud B, Haage P, et al. EBPg on Vascular Access. Nephrol Dial Transplant 2007;22 (Suppl 2):ii88-117.
- Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BW, et al ; Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int 2003;63:323-30.
- Rayner HC, Besarab A, Brown WW, Disney A, Saito A, Pisoni RL. Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. Am J Kidney Dis 2004;44(5 Suppl 2):22-6.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter., Suppl. 2012;2:1-138.
- Bansal R, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. A prospective randomized study to compare ultrasound-guided with nonultrasoundguided double lumen internal jugular catheter insertion as a temporary hemodialysis access. Ren Fail 2005;27:561-4.
- Maecken T, Grau T. Ultrasound imaging in vascular access. Crit Care Med 2007;35(5 Suppl):S178-85.
- MacRae JM, Ahmed A, Johnson N, Levin A, Kiai M. Central vein stenosis: A common problem in patients on hemodialysis. ASAIO J 2005;51:77-81.
- Clark EG, Barsuk JH. Temporary hemodialysis catheters: recent advances. Kidney Int 2014;86:888-95.
- Mickley V. Central venous catheters: many questions, few answers. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1368-73.
- Droll KP, Lossing AG. Carotid-Jugular arteriovenoz fistula: Case report of an iatrogenic complication following internal jugular vein catheterization. J Clin Anesth 2004;16:127-9.
- Alat İ, Akpınar MB, Taşkapan H, ve ark. Diyaliz amaçlı kateter uygulamalarımız ve sonuçları. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2004;3:159-64.
- Aydın Z, Öztürk S, Gürsu M, ve ark. Hemodiyaliz Hastalarında Damar Giriş Yolu Olarak Kateter Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2010;19:46-51.



What Should Be the Prostate Specific Antigen Threshold for Prostate Biopsy?

Prostat Biyopsisinde Prostat Spesifik Antijen Eşik Değeri Ne Olmalıdır?

Hasan Deliktaş, Hayrettin Şahin

Muğla Sıtkı Kocman University Faculty of Medicine, Department of Urology, Muğla, Turkey

Abstract

Aim: There is still uncertainty today regarding the prostate specific antigen (PSA) threshold for prostate biopsy. From this point of view, we aimed to investigate the PSA threshold for prostate biopsy in this study.

Methods: We retrospectively evaluated medical records of 375 patients, who underwent 12-16-core transrectal ultrasound-guided prostate biopsy between September 2012 and November 2015. The patients were divided into three groups according to the PSA values: group 1: 2.5-4ng/mL, group 2: 4.1-10 ng/mL and group 3: >10 ng/mL. Age, prostate volume, prostate cancer detection rate, Gleason score, the average core length and the core length obtained per cc of prostate volume were compared between the groups.

Results: The mean age of the patients was 64.39±7.62 years and the mean cancer detection rate was 26.7%, namely 11.5% (3/26), 17.4% (43/247) and 52.9% (54/102) in the groups 1, 2 and 3, respectively. Prostate cancer was not detected in any patient with a PSA value of <3.6 ng/mL (n=13).

Conclusion: Since prostate cancer was not detected in any patient with a PSA value of <3.6 ng/mL in our study, we suggest higher PSA threshold values in order to reduce unnecessary prostate biopsy procedures.

Keywords: Prostate cancer, prostate specific antigen threshold, prostate biopsy

Öz

Amaç: Prostat biyopsisi için prostat spesifik antijen (PSA) eşik değerinin ne olması gerektiği konusunda belirsizlikler devam etmektedir. Çalışmamızda prostat biyopsisi için PSA eşik değerini belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler: Eylül 2012 - Kasım 2015 tarihleri arasında transrektal ultrason kılavuzluğunda 12-16 kor prostat biyopsisi yapılan 375 hastanın kayıtları retrospektif olarak analiz edildi. Hastalar PSA değerine göre üç gruba ayrıldı. Grup 1; 2,5-4 ng/mL, grup 2; 4,1-10 ng/mL ve grup 3; >10 ng/mL. Gruplarda; prostat volümleri, yaş, prostat kanser saptama oranları, gleason skorları, ortalama kor uzunlukları ve prostat cc'si başına alınan kor uzunlukları karşılaştırıldı.

Bulgular: Kanser saptama oranı %26,7 idi. Hastaların yaş ortalaması 64,39±7,62 yıl idi. Gruplarda kanser saptama oranları sırasıyla %11,5 (3/26), %17,4 (43/247) ve % 52,9 (54/102) idi. PSA değeri 3,6 ng/mL'den küçük olan hiçbir hastada (n=13) prostat kanseri saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda PSA <3,6 ng/mL olan hiçbir hastada prostat kanseri saptanmadı. PSA eşik değerinin daha yukarı çekilmesi gereksiz prostat biyopsilerini azaltabilir.

Anahtar Sözcükler: Prostat kanseri, prostat spesifik antijen eşik değeri, prostat biyopsisi

Introduction

Prostate cancer is the most frequently diagnosed cancer in the United States and ranks second among cancer-related deaths (1). Digital rectal examination, prostate specific antigen (PSA) and transrectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy play important roles in the diagnosis of prostate cancer. PSA is a marker with quite low specificity for cancer despite higher organ specificity.

Detection rates for prostate cancer showed an increase with the use of serum PSA for screening purposes. Widespread use of PSA screening has led to an increase of 70-80% in prostate biopsy procedures while reducing rates of mortality due to prostate cancer (2). The PSA threshold for prostate biopsy was determined as 4ng/ml by Catalona et al. (3). However, it was proposed later to be 2.5 ng/mL because cancer was detected in 22% of patients having a PSA level of 2.5-4 ng/mL in subsequent

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Hasan Deliktaş
Muğla Sıtkı Kocman University Faculty of Medicine, Department of Urology, Muğla, Turkey
Phone: +90 252 211 48 68 E-mail: hasandeliktas@myynet.com

Received/Geliş Tarihi: 23 March 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 08 September 2016

©Copyright 2017 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 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

studies (4,5). There are still uncertainties today regarding the PSA threshold for prostate biopsy.

Although lowering the PSA threshold will result in an increase in the detection rate of prostate cancer, it will also cause an increase in the number of patients diagnosed with clinically insignificant prostate cancer and eventually unnecessary treatment in these patients.

In our study, we aimed to evaluate the differences between the groups of patients who underwent TRUS-guided prostate biopsy and displayed different PSA values, by comparing prostate cancer detection rates, the average core lengths, the core lengths obtained per cc of prostate volume and the Gleason scores.

Methods

Medical records of 375 patients who had indication for biopsy and subsequently underwent TRUS-guided prostate biopsy between September 2012 and November 2015 in our clinic were retrospectively analyzed. Patients with initial biopsy were included in the study. Those with second biopsy were excluded from the study. The patients were divided into three groups according to their PSA values: group-1: 2.5-4ng/mL, group-2: 4.1-10 ng/mL and group-3: >10 ng/mL. The parameters that we compared between the groups were prostate cancer detection rates, Gleason score, average core lengths and the core length obtained per cc of prostate volume (6), which were used for the first time in our study. The study was approved by the Muğla Sıtkı Koçman University Scientific Research and Publication Ethics Committee (Approval number: 5061).

Biopsy Technique

Biopsy was performed with the patient in the lateral decubitus position with implementing either periprostatic nerve blockade or sedation procedure using midazolam and remifentanyl (7). An 18-gauge biopsy needle was used for the biopsy. Using the sextant biopsy technique, 12-16 core biopsies were taken depending on the prostate volume from the peripheral zone. In our previous study, we identified that cancer detection rates increased when the number of core taken was increased depending on prostate volume. Therefore, we performed 12-16 core biopsies depending on prostate volume (6). Each biopsy core was taken into specimen tubes containing formaldehyde and separately labeled to identify the location and sent for pathological assessment.

Total core length and prostate volume was calculated for each patient. The average core length was calculated by dividing the total core length into the number of cores. The core length obtained per prostate volume (cc) was determined by dividing the total core length into the prostate volume for each patient. Each core was measured in millimeters in macroscopic evaluation. For the patients

diagnosed with cancer in pathological evaluation, the percentage of cancer and Gleason score was determined for each core. The cases with a PSA level of <10 ng/mL, a Gleason score of ≤ 6 , the number of positive cores ≤ 2 and involvement in each core $\leq 50\%$ were considered clinically insignificant prostate cancer (8).

SPSS 20.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) program was used for the statistical analysis of the data. The data was analyzed using the one-way ANOVA and independent t-test. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Cancer detection rate was 26.7% (100/375). The mean age of the patients was 64.39 ± 7.62 years, the mean PSA level was 15.69 ± 40.94 ng/mL, and the mean prostate volume was 53.97 ± 23.70 cc.

Cancer detection rate was 11.5% (3/26), 17.4% (43/247) and 52.9% (54/102) in Groups 1, 2 and 3, respectively. Three patients of Group 1 who were diagnosed with cancer had a Gleason score of 3+3=6 and all were having clinically insignificant prostate cancer. There was no statistical difference between the groups in terms of average core length and the core length obtained per cc of prostate volume. The rate of cancer detection showed an increase with increasing age and PSA values and a decrease with increasing prostate volumes ($p < 0.001$ for all values). For the groups 1 and 2 and 3, average Gleason scores were 6, 6.39 and 7.20, respectively. PSA values were found to be 3.6, 3.9 and 4.0 ng/mL in three patients of Group 1 who were diagnosed with prostate cancer. Prostate cancer was not detected in any of the patients (n=13) having a PSA value of <3.6 ng/mL (Table 1, 2).

The Gleason scores were not affected by age, prostate volume, average core lengths and the core length obtained per cc of the prostate volume whereas they increased as PSA values increased ($p = 0.004$) (Table 3).

Discussion

Digital rectal examination, blood PSA level and prostate biopsy are widely used in the diagnosis of prostate cancer. We observed that the number of patients diagnosed with prostate cancer increased along with the use of PSA as a screening test for prostate cancer. Consequently, mortality rates due to prostate cancer decreased; on the other hand, there are also claims such that some patients are given unnecessary treatments. As it is known, PSA is a serum marker with higher specificity for organ but lower specificity for cancer. Hence, PSA is not exactly the required marker but yet the most commonly used screening method today for the diagnosis of prostate cancer. Abnormal

digital rectal examination findings and/or high levels of PSA constitute prostate biopsy indications. There is still debate today, about what the PSA threshold value should be for prostate biopsy indication (9,10).

In a study by Catalona et al. (3) in 1991, PSA cut-off value of 4 ng/mL was suggested to be used with an acceptable sensitivity for prostate biopsy (3). In their subsequent study, the same group demonstrated that the number of proposed prostate biopsy increased from 8% to 17% by decreasing the PSA threshold from 4ng/mL to 2.6 ng/mL and prostate cancer could be detected at a rate of 22% within this interval (5).

Thompson et al. (11) detected prostate cancer among 10.1% and 17% of patients with PSA levels of ≤ 1 ng/ml and 1.1-2 ng/mL, respectively. In another study, extracapsular spread was detected in 30% of the cancer cases with a PSA level of 4.1-10 ng/mL and worse prognosis was shown in these cases when compared with organ-confined cancer cases (12). In our country,

Albayrak et al. (13) reported cancer detection rates of 25%, 17.1% and 51.2% in patients with PSA levels of 2.5-4, 4.1-10 and >10 ng/mL, respectively. In our study, cancer detection rate was found to be 11.5%, 17.4% and 52.9% in patients having PSA levels of 2.5-4, 4.1-10 and >10 ng/mL, respectively. Comparison of our results with those reported by Albayrak et al. (13) revealed close similarity for group 2 and 3 patients whereas we detected cancer at a lower level for group 1 patients. Given the increased cancer detection rates at higher PSA levels, we may conclude that our results were more consistent.

Esen and Avunduk (14) compared PSA levels and Gleason scores and found PSA levels of 13, 24, 90 and 113 ng/dL in patients grouped as GS 2-4, GS 5-6, GS 7 and GS 8-10, respectively. We determined Gleason scores of 6, 6.3 and 7.2 in patients grouped according to the PSA levels as 2.5-4, 4, 1-10 and >10 ng/mL.

Despite such high prevalence of prostate cancer, lifetime risk of developing clinical prostate cancer is

Table 1. Comparison of the data according to prostate sepesific antigen

	PSA=2.5-4 ng/mL (n=26)	PSA=4.1-10 ng/mL (n=247)	PSA >10 ng/mL (n=102)	p value
Age (years)	63 (49-74)	64 (43-77)	69 (48-81)	<0.001
Prostate volume (cc)	40 (22-118)	50 (17-170)	54 (20-211)	<0.001
The mean core length (mm)	10.6 (5.6-17.4)	11.0 (4.5-19.3)	11.0 (6.6-18.5)	0.79
The mean core length taken per cc of prostate (cc/mm)	2.8 (1.1-8.0)	2.4 (0.4-7.6)	2.9 (0.5-7.6)	0.053
The mean Gleason grade	6	6,39 (6-10)	7.2 (6-10)	<0.001
PSA (ng/mL)	3.5 (2.4-3.9)	5.8 (4.0-10.0)	17 (10.1-591)	<0.001
Dedection of prostate cancer n (%)	3/26 (11.5%)	43/247 (17.4%)	54/102 (52.9%)	<0.001
PSA: Prostate sepesific antigen				

Table 2. Characteristics of the patients

	Cancer (n=100)	No cancer (n=275)	p value
Age (years)	69 (49-81)	63 (43-77)	<0.001
Prostate volume (cc)	43 (18-115)	53 (17-211)	<0.001
The mean core length taken per cc of prostate (cc/mm)	3.1 (0.9-7.6)	2.5 (0.4-8.0)	<0.001
PSA (ng/mL)	11.3 (3.6-591)	5.9 (2.4-44.8)	<0.001
The mean core length (mm)	10.8 (4.5-18.4)	11.0 (5.1-19.3)	0.73
PSA: Prostate spesific antigen			

Table 3. Comparison of the data according to Gleason grade

	Gleason grade ≤ 6	Gleason grade =7	Gleason grade ≥ 7	p value
Age (years)	67 (49-81)	70 (56-81)	69 (53-80)	0.18
Prostate volume (cc)	42 (18-110)	41 (22-78)	50 (25-115)	0.30
The mean core length (mm)	10.42 (6.08-17.3)	10.91 (4.50-15.25)	12.33 (7.92-18.42)	0.12
The mean core length taken per cc of prostate (cc/mm)	2.83 (1.14-6.43)	3.68 (0.93-7.64)	3.35 (1.35-7.60)	0.059
PSA (ng/mL)	7.60 (3.63-100)	21 (4.64-591)	39.96 (8.2-236)	0.004
PSA: Prostate sepesific antigen				

17% and mortality risk is only 3%. For this reason, it is questioned if we really need to diagnose each and every case of prostate cancer (15,16).

By lowering the cut-off value of PSA, more tumors can be diagnosed at an early stage and can be treated before reaching a palpable level by rectal examination. Nevertheless many more clinically insignificant cancers are also identified, hence unnecessary treatments are applied. In our study, prostate cancer was detected in three of twenty seven patients who displayed PSA values of 2.5-4 ng/dL and all the three were clinically insignificant cancer cases. The average core length and previously defined core length per cc of the prostate volume were found to be similar in the three groups, which may suggest that the other factors influencing detection rates (e.g. length and number of cores) were minimalized.

In order to tackle the uncertainties in the diagnosis and treatment of prostate cancer, novel diagnostic and screening methods should be developed that would ignore clinically insignificant prostate cancers but would never miss out clinically significant cases. For this purpose, increased use of multiparametric magnetic resonance imaging (mp-MRI) and magnetic resonance imaging (MRI)-guided prostate biopsy looks promising and encouraging. In patients with one or more negative prostate biopsy results, MRI-guided prostate biopsy performed in suspicious areas detected by three Tesla mp-MRI was shown to detect prostate cancer at a rate of 41% and, consequently, 87% of these cancers were identified as clinically significant cancers (17).

Pepe et al. (18) performed saturation biopsy in 100 patients in whom prostate cancer was not detected in the first biopsy, but PSA remained high and continued to increase during the follow-up. Before biopsy, three Tesla mp-MRI was performed in all patients. Additional biopsies were taken from suspicious areas in patients with suspected tumors identified on mp-MRI. Prostate cancer was diagnosed in a total of 37 patients. Mp-MRI targeted biopsies diagnosed cancer in 29 patients. The remaining eight patients with undetectable tumors by mp-MRI targeted biopsies were found to be clinically insignificant cases. The authors concluded that mp-MRI can provide a significant improvement in the diagnosis of prostate cancer and, consequently, those that remain undetected in this way are clinically insignificant cancers (18). The European Association of Urology Guidelines suggest using additional diagnostic options, such as risk calculator, Prostate Health Index and 4K score, in asymptomatic men having PSA values between 2.0 ng/mL and 10 ng/mL.

Limitations of our study can be listed as being a retrospective study and limited number of patients which is insufficient to determine a definite PSA threshold.

Conclusion

Prostate cancer was not detected in our study in any patient with a PSA value below 3.6 ng/mL. Lowering PSA cut-off value to 3.6 ng/mL may prevent unnecessary prostate biopsies. In order to get through the difficulties regarding the uncertainties in the diagnosis and treatment of prostate cancer, we should develop novel diagnostic and screening methods that could disregard clinically insignificant prostate cancers but would never skip any clinically significant cases.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Muğla Sıtkı Koçman University Scientific Research and Publication Ethics Committee (Approval number: 5061).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.D., H.Ş. Concept: H.D. Design: H.Ş. Data Collection or Processing: H.D., H.Ş. Analysis or Interpretation: H.D., H.Ş. Literature Search: H.D. Writing: H.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. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61.
4. Schröder FH, van der Crujssen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:806-12.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-5.
6. Deliktas H, Sahin H, Cetinkaya M, Dere Y, Erdogan O, Baldemir E. Does core length taken per cc of prostate volume in prostate biopsy affect the diagnosis of prostate cancer? *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:e387-91.
7. Obek C, Ozkan B, Tunc B, Can G, Yalcin V, Solok V. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J Urol* 2004;172:502-5.

8. Stephenson AJ, Jones JS, Hernandez AV, Ciezki JP, Gong MC, Klein EA. Analysis of T1c prostate cancers treated at very low prostate-specific antigen levels. *Eur Urol*. 2009;55:610-6.
9. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. *Actas Urol Esp* 2011;35:501-14.
10. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: formulation of guidelines. *Urology* 1999;54:780-6.
11. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
12. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152:1831-6.
13. Albayrak S, Tanık S, Zengin K, et al. Which prostate specific antigen level is important? *Yeni Üroloji Dergisi* 2014;9:38-43.
14. Esen HH, Avunduk MC. Prostat adenokarsinomlarında PSA değerlerinin Gleason Skor ve klinik evre ile ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2007;17:211-5.
15. Merrill RM, Weed DL, Feuer EJ. The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:763-8.
16. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
17. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62:902-9.
18. Pepe P, Garufi A, Priolo G, Pennisi M. Can 3-Tesla pelvic phased-array multiparametric MRI avoid unnecessary repeat prostate biopsy in patients with PSA $<$ 10 ng/mL? *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:e27-30.



A Rare Cause of Acute Abdomen in Adults: Intestinal Malrotation

Erişkinde Nadir Bir Akut Karın Nedeni: İntestinal Malrotasyon

Mürşit Dinçer, Gamze Çıtlak*, Muzaffer Akıncı*

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

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

Abstract

Intestinal malrotation is a congenital anomaly of the midgut. The incidence of intestinal malrotation is 1 in 500 live births. It is rarely seen in adults. Most of the symptomatic patients present with acute bowel obstruction, intestinal ischemia or chronic vague abdominal pain. We present a 49-year-old male presenting with the findings of acute intestinal obstruction.

Keywords: Acute abdomen, adult, malrotation

Öz

İntestinal malrotasyon orta barsağın konjenital bir anomalisidir. İnsidansı 500 canlı doğumda birdir. Erişkinlerde nadir olarak rastlanır. Semptomatik hastaların çoğunda akut intestinal obstrüksiyon, iskemi veya kronik karın ağrısı görülür. Bu yazıda akut intestinal obstrüksiyon bulgularıyla gelen 49 yaşında erkek hastada saptanan malrotasyon olgusu sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Akut karın, erişkin, malrotasyon

Introduction

Intestinal malrotation is a congenital anomaly of the midgut. Malrotation is defined as nonrotation or incomplete rotation of the midgut around superior mesenteric artery. The incidence of intestinal malrotation is 1 in 500 live births (1).

Most symptomatic patients present with acute bowel obstruction, intestinal ischemia or chronic vague abdominal pain. It occurs predominantly in infants and rarely in adults (2,3). However, adult-age midgut malrotation is difficult to diagnose and should be kept in mind in differential diagnosis of acute abdomen due to its nonspecific presentation.

We present a 49-year-old male presenting with the findings of acute intestinal obstruction.

Case

A Forty-nine-year-old male was presented to our emergency department with the complaints of progressive abdominal distention, multiple episodes of vomiting, severe, generalized and colicky abdominal pain for the past

five days. The patient also complained of non-passage of flatus and motion for the past two days. There was no history of previous surgical intervention or any medical comorbidity.

On physical examination, his vital signs were as follows: pulse: 86 bpm, blood pressure: 135/72 mmHg, and respiratory rate: 20 per minute. The temperature was 37.4°C. Distended abdomen and mild generalized tenderness to deep palpation were present with voluntary guarding. Bowel sounds were absent. Rectal examination was unremarkable.

The patient's laboratory tests demonstrated a hemoglobin level of 16.9 g/dL, leukocyte count of 15.850/mm³ with prominent neutrophilia, C-reactive protein value of 197.6 mg/L, and urea level of 72.6 mg/dL. All other basic biochemical parameters were within the normal limits. Abdominal X-rays at presentation showed distended small bowel and multiple air fluid levels suggestive of intestinal obstruction (Figure 1). This was subsequently confirmed via an abdominal ultrasound. The patient was managed with nasogastric decompression and

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mürşit Dinçer

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

Phone: +90 544 642 28 20 E-mail: drmursitdincer@gmail.com

Received/Geliş Tarihi: 20 April 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 11 July 2016

This study was presented at 10th Turkish congress of Trauma and emergency surgery

©Copyright 2017 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 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

intravenous fluid support, but there was no improvement in symptoms. Abdominal computed tomography revealed gross dilatation of the small bowel and large bowel predominantly on the left side. The caecum and ileocaecal junction were located in left iliac fossa (Figure 1, 2).

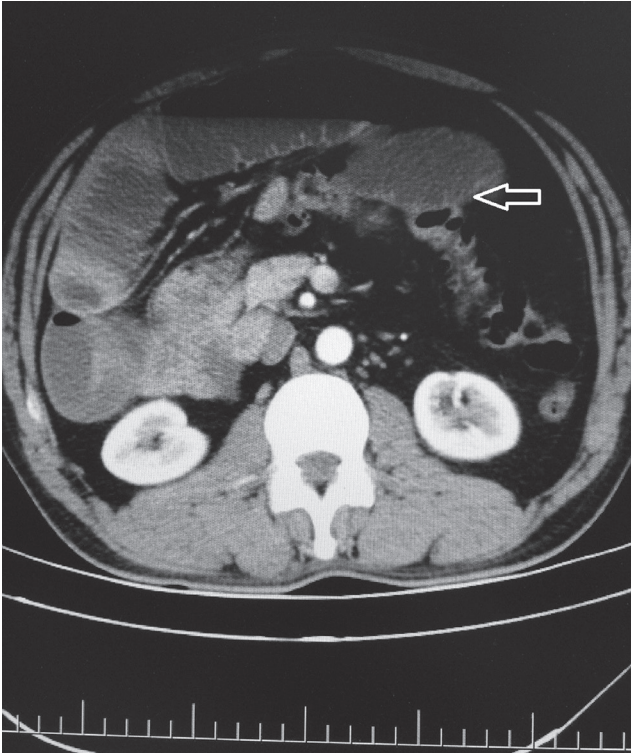


Figure 1. Computerized tomography scan of abdomen showing intestinal obstruction

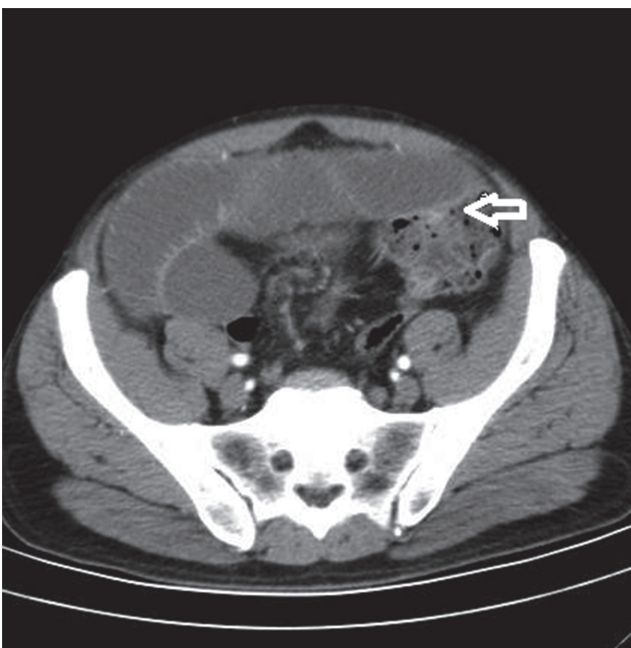


Figure 2. Caecum in the left iliac fossa

The patient was planned for surgery and laparotomy was performed. Surgical findings confirmed dilatation of the small bowel and all colon segments with the caecum found on the left side of the abdomen (Figure 3). The mobile mesentery was fixed. Midgut volvulus in a clockwise direction was found. The volvulus was untwisted completely in a counter-clockwise direction and then the viability of the bowel was assessed. Segmented massive gangrene of the small bowel was present. A forty cm area of necrotic small intestine from 10 cm proximal of the terminal ileum was resected and the abdomen was then closed. The patient was discharged on the fifth postoperative day with no complication.

Discussion

Intestinal malrotation is a rare condition more rarely presenting in late adulthood. It presents usually in the neonatal period and early childhood. Seldom have been the cases of malrotation presenting in adulthood as obstruction been reported (4). The normal rotation of intestinal development has been divided into three stages. Stage one occurs between five and ten weeks of gestation. It includes extrusion of the midgut into the extra-embryonic cavity, a 90° counter-clockwise rotation, and return of the midgut into the fetal abdomen. Stage two

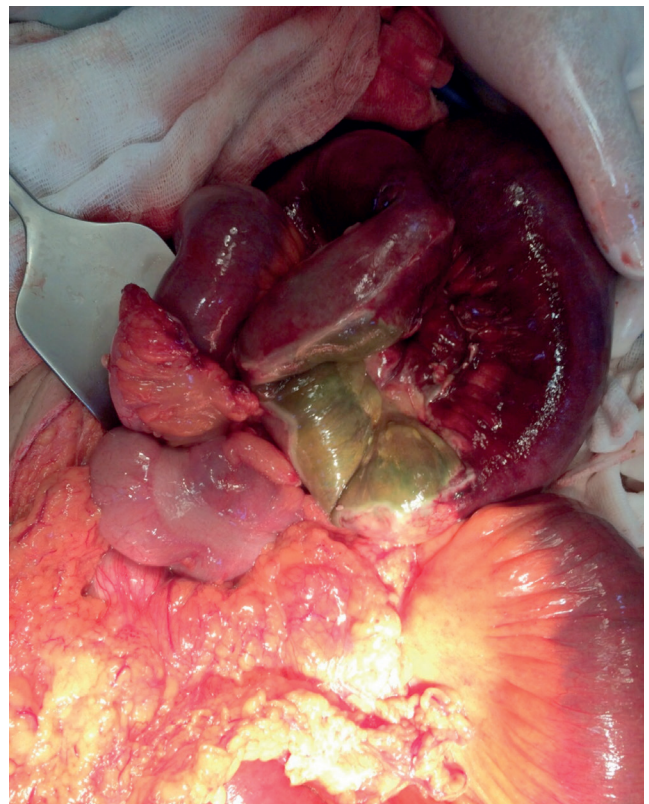


Figure 3. Intraoperative photograph of the patient with intestinal ischemia

occurs in week 11 and involves further counter-clockwise rotation within the abdominal cavity, completing a 270° rotation. This rotation brings the duodenal "C" loop forms behind the superior mesenteric artery with the ascending colon to the right, the transverse colon above, and descending colon to the left. Stage three involves fusion and anchoring of the mesentery. The caecum descends, and the ascending and descending colon attach to the posterior abdominal wall. According to this concept, cases of failure of rotation will involve the entire midgut, and a classical and severe malposition will result, with the small bowel located on the right side and the colon on the left side of the peritoneal cavity. Stage one anomalies include omphaloceles; Stage two anomalies involve nonrotation, malrotation, and reversed rotation. Stage three anomalies include unattached duodenum, mobile caecum, and unattached small bowel mesentery (5,6).

The presentation of intestinal malrotation in adults occurs in approximately 0.2-0.5% (1). Acute presentation is with volvulus of midgut or ileocecum. The chronic presentation includes chronic abdominal pain, bloating, vomiting, constipation and diarrhea (7). Diagnosis is made in the adult in the presence of chronic abdominal symptoms during surgery for acute abdomen, or incidentally during an imaging exam for no specific symptoms. The majority of midgut malrotation in adults remains asymptomatic throughout life (8). In asymptomatic patients with intestinal malrotation, observation is enough (9). In symptomatic adults with malrotation, midgut volvulus is the most common cause of acute abdomen. The treatment of a symptomatic malrotation is primarily surgical. Emergency exploration and resection of the necrotic bowel is important for survival (7). There is no standard operation mentioned in the literature or textbooks covering the treatment of a typical malrotation (4).

As a conclusion, midgut malrotation occurs rarely in adults. Therefore, midgut malrotation in adults is difficult to diagnose and should be kept in mind in differential diagnosis of acute abdomen due to its nonspecific presentation.

Ethics

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.D. Concept: G.Ç. Design: G.Ç. Data Collection or Processing: G.Ç. Analysis or Interpretation: M.A. Literature Search: M.A. Writing: M.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. Singh S, Das A, Chawla AS, Arya SV, Chaggar J. A rare presentation of midgut malrotation as an acute intestinal obstruction in an adult: Two case reports and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2013;4:72-5.
2. Hsu SD, Yu JC, Chou SJ, Hsieh HF, Chang TH, Liu YC. Midgut volvulus in an adult with congenital malrotation. *Am J Surg* 2008;195:705-7.
3. Applegate KE, Anderson JM, Klatte EC. Intestinal malrotation in children: a problem-solving approach to the upper gastrointestinal series. *Radiographics* 2006;26:1485-500.
4. Saxena D, Pandey A, Singh RA, et al. Malrotation of gut with superior mesenteric artery syndrome and multiple jejunal diverticula presenting as acute intestinal obstruction in 6th decade: A rare case report. *Int J Surg Case Rep* 2015;6C:1-4.
5. Mallick IH, Iqbal R, Davies JB. Situs inversus abdominus and malrotation in an adult with Ladd's band formation leading to intestinal ischaemia. *World J Gastroenterol* 2006;12:4093-5.
6. Martin V, Shaw-Smith C. Review of genetic factors in intestinal malrotation. *Pediatr Surg Int* 2010;26:769-81.
7. Sozen S, Guzel K. Intestinal malrotation in an adult: case report. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012;18:280-2.
8. Birnbaum DJ, Geffroy Y, Goin G, Balandraud P. Left Side Appendicitis with Midgut Malrotation in an Adult. *J Surg Tech Case Rep* 2013;5:38-40.
9. Vural V, Turkoglu MA, Karatas G. Incidental midgut malrotation detected during second laparotomy: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2015;7C:134-6.



Periferel İnterkostal Sinir Kaynaklı Aseptomatik Schwannoma

Schwannoma Originating From the Peripherel Intercostal Nerves

Yunus Aksoy, Çiğdem Obuz, Necati Çitak, Özgür İşgörücü, Songül Büyükkale*, Adnan Sayar*

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

*Memorial Şişli Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Schwannoma sinir kılıfından köken alan soliter, kapsüler ve sıklıkla aseptomatik nörojenik tümörlerdendir. Benign schwannomlar nadir de olsa malign dönüşüm gösterebileceklerinden yakından izlenmeleri önem taşımaktadır. Sıklıkla torakal kostovertebral sulkusta lokalize iken nadir olarak periferel interkostal sinirlerden köken alır. Torakstaki primer nörojenik tümörlerin %10'undan daha az bir kısmı periferel interkostal sinirlerden kaynaklanır. Tanı ve tedavisi kitlenin cerrahi eksplorasyonu ile yapılmaktadır. Bu yazıda çekilen akciğer grafisinde insidental olarak saptanan, nadir görülen interkostal sinirden köken alan aseptomatik Schwannoma nedeniyle rezeksiyon uygulanan 40 yaşındaki bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: İnterkostal sinir, Schwannoma, cerrahi

Abstract

Schwannomas are usually solitary, encapsulated, and asymptomatic, benign neurogenic tumors originating from the nerve sheath. Schwannomas rarely show malignant transformation, however, require close monitoring. They are primarily located in the thorax in the costovertebral sulcus, may rarely originate from peripheral intercostal nerves. Less than 10% of primary thoracic neurogenic tumors originate from the peripheral intercostal nerves. The main treatment and diagnosis of schwannomas are complete surgical resection. We report a rare case of a 40-year-old male with asymptomatic schwannoma originating from an intercostal nerve which was found incidentally on his chest X-ray and was treated with surgery

Keywords: Intercostal nerve, schwannoma, surgery

Giriş

Vücudun hemen her yerinde rastlanabilen schwannoma, periferik motor, duyu, kranial sinir veya sempatik sinirlerin kılıflarından kaynaklanabilen ve sıklıkla 30-60 yaşlar arasında görülen, genellikle soliter, kapsüle, aseptomatik lezyonlardır (1). Torakstaki primer nörojenik tümörlerin %10'undan daha azı periferel interkostal sinirlerden köken alır (2). Schwannoma malignleşme potansiyeli çok düşük, büyük çoğunluğu aseptomatik, çıkartıldığında nadiren nüks görülebilen bir tümördür (3). Bu çalışmada kostovertebral sulkus dışında periferel interkostal sinirden köken almış çok nadir olarak malignleşme potansiyeli taşıyan Schwannoma olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu

Aktif şikayeti olmayan 40 yaşında erkek hastanın iş başvurusu nedeniyle çekilen akciğer grafisinde sağ üst zon yerleşimli düzgün sınırlı kitle izlenmiş olup (Resim 1a) hastanın özgeçmişinde vokal kord polip ekizyonu ve inguinal herni dışında başka bir özellik mevcut değildi. Hastanın fizik muayene ve vital bulguları normal izlendi. Çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ hemitoraksta ekstrapulmoner lokalizasyonlu, kostal yüze geniş tabanlı oturmuş, yaklaşık 43x22 mm boyutlarında, yumuşak doku dansitesinde, düzgün konturlu lezyon sahası görülmekte idi (Resim 1b ve c). Pozitron emisyon tomografisinde (PET/BT) düzgün sınırlı yumuşak doku dansitesinde hipermetabolik yapı izlendiği, SUVmaks

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yunus Aksoy

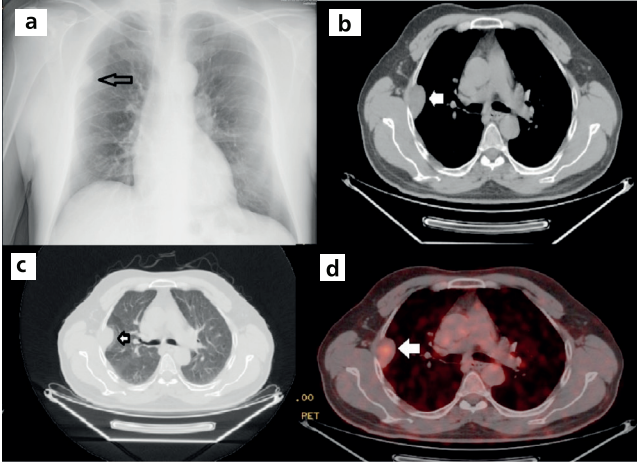
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: dryunusaksoy@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 04 Temmuz 2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20 Ağustos 2016

Bu çalışma TUSAD 37. Ulusal Kongresi-Solunum 2015 sunulmuştur.

©Copyright 2017 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 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



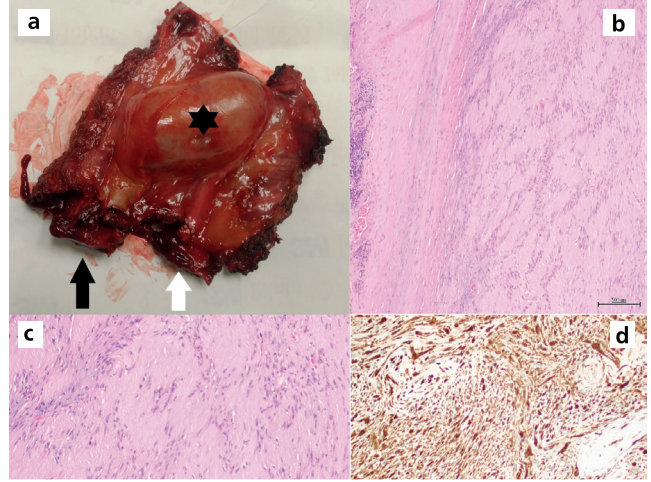
Resim 1. a) Preoperatif akciğer grafisi, b,c) Preoperatif toraks tomografisi, d) Preoperatif pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

değerinin altı olduğu ve bulguların benign bir olayı düşündürmekle birlikte fluorodeoksiglukoz (FDG) afinitesi düşük yumuşak doku sarkomunun ekarte edilemediği belirtildi (Resim 1d). Bunun üzerine tanısal amaçlı transtorasik iğne biyopsisi yapılmasına karar verildi. Ancak tanı konulamadı. Eksplorasyon kararı alındı. Atipik yerleşimi, PET/BT'de yumuşak doku sarkomu şüphesi belirtildiğinden ve de peroperatif şüpheli interkostal kas invazyonu görüldüğünden şüpheli doku cerrahi sınırlar sağlam kalacak şekilde üç-dört kot ile birlikte eksize edildi (Resim 2a). Postoperatif takiplerinde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen ve üçüncü gün taburcu edilen hastanın patoloji sonucu ancient Schwannoma olarak raporlandı (Resim 2b, c ve d).

Tartışma

Schwannomalar periferik sinir kılıfı schwann hücrelerinden gelişirler ve iyi huylu yumuşak doku tümörlerinin %5'ini oluştururlar (4). Yıllık insidansı 0,3-0,4/100000 olarak saptanmıştır (5). Schwannomalar %5-10 oranında interkostal sinirlerden köken alırlar. En sık 30-60'lı yaşlarda, daha çok erkeklerde görülür (1). Sıklıkla yavaş büyüme paterni gösterirler (6). Büyük oranda benign ve asemptomatiktir, ancak lezyonun basısına bağlı torasik ağrı, horner sendromu, ses kısıklığı ve üst ekstremitede güçsüzlük yapabilirler (7-9). İnterkostal Schwannomalarda nevralkjik yakınmalar veya tekrarlayan göğüs ağrıları farklı yerleşimdeki Schwannomalara oranla daha sıktır (10). Malign olanların tümü ve benign olanların 2/3'ü ağırlı hale gelmektedir (9). Bizim olgumuz da literatür ile uyumlu olarak 40 yaşında ve asemptomatikti.

Akciğer grafisi ve BT'de genellikle düzgün sınırlı soliter kitle olarak gözlenirler. BT lezyonun anatomik yerleşimini ve çevre yapılarla ilişkisini göstermesi bakımından önem taşımaktadır. Kesitsel görüntüleme bu tip kitlelerin



Resim 2. a) Ameliyatta çıkarılan göğüs duvarı görüntüsü. Beyaz ok; üçüncü kot posteriorunu, siyah ok; dördüncü kot posteriorunu, siyah yıldız; schwannomayı gösteriyor b) Hematoksilen Eozin ile boyama (x100 büyütme) c) Fibröz kapsül, fokal nükleer palisadlar (antony a bölgeleri) ve hücreden fakir hyalinli alanlar (antony b bölgeleri) (x200 büyütme) d) S-100 ile kuvvetli boyanma (x200 büyütme)

yapısının belirlenmesinde önemlidir. Olgumuzda ilk kesitsel değerlendirme olarak BT seçilmiştir. Schwannomalar tomografik incelemede hem homojen hem de heterojen olarak izlenebilir (10). Bunun nedeni histolojik olarak Antoni A (selüler alanlar) ve Antoni B (hiposelüler alanlar) yapılarından oluşmasıdır. Hiposelüler alanlar kistik dejenerasyon ve granülatöz değişim gösterebilir (11). Benign olan Schwannomalarda da artmış FDG tutulumu saptandığı için PET/BT güvenilir değildir (12). Bizim olgumuzda da PET/BT'de hafif-orta düzeyde FDG tutulumu mevcuttu.

Schwannomaların patolojik olarak hiposelüler ve hiperselüler alanları içermesi nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisinde hiposelüler alanlara düşme riski olduğundan tanı için yeterli materyal alınması zordur. Hücresel alanları içeren bölgelerden biyopsi alındığı durumlarda bile tanı için sıklıkla ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterli olamamaktadır (13). Olgumuzda kitleye tanısal amaçlı yaptığımız ince iğne biyopsi sonucunda tanı konulamadı.

Benign schwannomalar nadiren de olsa malign dönüşüm gösterebileceklerinden yakından izlenmeleri önem taşımaktadır (14). Ducatman ve ark. (15) çalışmalarında malign periferik sinir kılıfı tümörü insidansını %0,001 olarak bulmuşlardır.

Göğüs duvarı Schwannomalarında seçilecek tedavi cerrahi rezeksiyondur (2,4). Cerrahi rezeksiyon hem tanı hem de tedavide sıklıkla yeterli olmaktadır. Olgumuzun patolojik tanısı kitle eksize edilerek konulmuştur. Schwannomalar S100 proteini ile diffüz olumlu immün reaktiftir, düz kas aktin, desmin ve CD34 ile boyanma görülmez. Olgumuzun immünohistokimyasal incelenmesinde S-100

ve vimentin ile kuvvetli boyanma izlenmiştir. Sonuç olarak; toraks BT gibi kesitsel görüntülemeler bu tip kitlelerin yapısının belirlenmesinde önemlidir. PET/BT ise benign-malign ayrımını tam yapamamaktadır. Kitlenin cerrahi ekspolarasyonu schwannoma olgularında esas tanı ve tedavi şeklidir.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Özdem C, Koç C, Dalgı S, Ölcer S, Turgut S. Trigeminal sinir schwannoması. Türkiye Klinikleri J Med Sci 1992;12:95-7.
- Dural K, Koçer B, Günel N, Gülbahar G, Sakıncı U. İnterkostal sinirden köken alan schwannoma: Olgu sunumu. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derg 2008;16:129-30.
- Kransdorf MJ. Benign soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of specific diagnoses by age, sex, and location. AJR Am J Roentgenol 1995;164:395-402.
- Conti P, Pansini G, Mouchaty H, Capuano C, Conti R. Spinal neurinomas: retrospective analysis and long-term outcome of 179 consecutively operated cases and review of the literature. Surg Neurol 2004;61:34-43.
- McClenathan JH, Bloom RJ. Peripheral tumors of the intercostal nerves. Ann Thorac Surg 2004;78:713-4.
- Reynolds M, Shields TW. Benign and malignant neurogenic tumors of the mediastinum in children and in adults. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery. 6th ed. Philadelphia: William & Wilkins; 2004. p. 2729-56.
- Sawas FA, Lababede O, Meziane MA, Arrossi AV. A 54-year-old woman with incidentally discovered mass on a chest radiograph. Chest 2009;135:1673-8.
- Martin-Ucar AE, Rengarajan A, Waller DA. Giant intercostal nerve Schwannoma presenting as Horner's syndrome. Recovery after surgical resection. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:310.
- Stumpo M, Poppi M, Rizzo G, Martinelli P. Intercostal neuralgic schwannoma: a case report. Muscle Nerve 2002;25:753-4.
- Deniz O, Gümüş S, Örs F, Bozlar U, Safalı M, Tozkoparan E ve ark. Genç erişkin hastada hemorajik plevral efüzyonla seyreden intratorasik schwannoma olgusu. Türkiye Klinikleri Arch Lung 2008;9:24-7.
- Cohen LM, Schwartz AM, Rockoff SD. Benign schwannomas: pathologic basis for CT inhomogeneities. AJR Am J Roentgenol 1986;147:141-3.
- De Waele M, Carp L, Lauwers P, et al. Paravertebral schwannoma with high uptake of fluorodeoxyglucose on positron emission tomography. Acta Chir Belg 2005;105:537-8.
- Yu GH, Sack MJ, Baloch Z, Gupta PK. Difficulties in the fine needle aspiration (FNA) diagnosis of schwannoma. Cytopathology 1999;10:186-94.
- Son EI, Kim IM, Kim SP. Vestibular schwannoma with malignant transformation: a case report. J Korean Med Sci 2001;16:817-21.
- Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. Cancer 1986;57:2006-21.



An Unusual Association of Pyoderma Gangrenosum with Henoch-Schonlein Purpura in a Child

Bir Çocuk Hastada Piyoderma Gangrenozum ile Henoch-Schönlein Purpurasının Alışılmadık Birlikteliği

Nilgün Selçuk Duru, Melike İrem Petan, Hale Sandıkçı Suiçmez*, Murat Eleveli, Özgür Kasapçopur **

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

*Keçiören Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Ankara, Turkey

**İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Rheumatology, İstanbul, Turkey

Abstract

Henoch-Schonlein purpura (HSP) is a systemic vasculitis affecting small vessels. Pyoderma gangrenosum (PG) is an uncommon, non-infectious, neutrophilic dermatosis. A sixteen-year-old boy was admitted to our clinic with arthralgia, palpable purpuric rash and a wound on the left lower extremity. Dermatological examination revealed an ulcer 3x3 cm in diameter covered with necrotic material and surrounded by a bluish ring. The lesion was found to be clinically compatible with pyoderma gangrenosum. Histological examination of the biopsy material taken from the purpuric rash was compatible with leukocytoclastic vasculitis. Direct immunofluorescence showed IgA class antibody and C3 deposition within the dermal capillaries. These findings were suggestive of HSP. We report a case of HSP with PG like ulcer. To the best of our knowledge, only one adult case of HSP with PG has been reported so far.

Keywords: Henoch-Schonlein purpura, pyoderma gangrenosum, skin ulcer, vasculitis

Öz

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) küçük damarları etkileyen bir sistemik vaskülitir. Piyoderma gangrenozum (PG) ise nadir rastlanan, enfeksiyöz olmayan bir nötrofilik dermatozdur. On altı yaşındaki erkek hasta kliniğimize artralji, palpabl purpura ve sol alt ekstremitte üzerinde bir yara ile başvurdu. Dermatolojik muayenesinde tabanı nekrotik materyal ile kaplı, mavimsi bir halka ile çevrili 3x3 cm çapında bir ülser gözlemlendi. Lezyon klinik olarak PG ile uyumlu bulundu. Purpurik döküntüden alınan biyopsi materyalinin histolojik incelemesi lökositik vaskülit ile uyumlu idi. Direkt immünofluoresans dermal kapillerler içinde IgA sınıfı antikorlar ve C3 depolanmaları gösterdi. Bulgular HSP tanısı ile uyumlu idi. Bilgilerimize göre şimdiye kadar PG ile birlikte HSP olgusu yalnız bir erişkin hastada sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Henoch-Schönlein purpura, piyoderma gangrenozum, deri ülseri, vaskülit

Introduction

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare neutrophilic dermatosis that is idiopathic or associated with a systemic disease such as inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis and hematological disease (1). The classic cutaneous disorder usually begins with a painful papule and rapidly progresses to an ulcer. The diagnosis

of PG depends on clinical findings. Histological findings are nonspecific (1,2). Henoch-Schönlein purpura (HSP) is an acute small-vessel vasculitis that including the triad of palpable purpura, abdominal pain and arthritis (3).

In this paper, we present a patient who had PG-like lesions and was diagnosed as having HSP. To our knowledge, there is no report of association of PG with HSP in children.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Nilgün Selçuk Duru
University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 529 44 00 E-mail: nilgundurdu@yahoo.com

Received/Geliş Tarihi: 28 June 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 29 August 2016

This case report was presented at the "3. Çocuk Dostları' Congress as a poster.

©Copyright 2017 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 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Case

A sixteen-year-old boy presented to the hospital with the complaints of arthralgia, purpuric rash involving both the lower extremities and a painful skin lesion on the left leg for the past few days. The skin lesion had started four days ago as a vesiculopustular lesion and progressed to a painful necrotic ulcer. There was no history of drug intake. There was no similar history in the past. Family history was unremarkable.

At the time of admission, the clinical condition of the patient was good. On examination, he was afebrile. His vital parameters were within the normal limits and anthropometric measurements were normal. There were no joint swellings. Dermatological examination showed maculopapular rushes (Figure 1) on both the lower extremities and buttocks, and a large ulcer about 3x3 cm in diameter on the lower one-third of the left leg (Figure 1, 2). The floor was covered with necrotic tissue and the surrounding skin was erythematous and edematous. The edges of the lesion were well defined, and pale to bluish in color. Within 36 hours from admission, two small necrotic lesions occurred over the left foot and on the lower leg and, then, they progressed to ulcer (Figure 3, 4).

Complete blood count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, prothrombin time and partial thromboplastin time were within the normal ranges. Analyses of serum biochemical test, immunoglobulin profile and complement levels were all within the normal limits. Rheumatoid factor, antiphospholipid antibodies, antinuclear antibodies and antineutrophil cytoplasmic antibodies were undetectable. Urine examination was also normal. Fecal occult blood test was negative. Serological assays of IgM and IgG specific for Epstein-Barr, Parvovirus, and anti-Hepatitis C virus were negative. Hepatitis surface antigen was negative and HIV test using enzyme-linked immunosorbent assay was non-reactive. IgG and M specific for mycoplasma pneumoniae were found to be positive. His blood culture did not grow any organism. There was no pathologic finding on his abdominal ultrasound and chest roentgenogram. No pathological findings were observed on Doppler ultrasound. Pathergy test was positive. The clinical appearance of the lesion was consistent with PG. Dermatologic consultation confirmed the diagnosis. Consultation with pediatric surgery revealed no additional abnormalities. Fecal calprotectin concentration was found to be within the normal levels and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies were negative. A biopsy from a purpuric lesion was also performed and the histological findings were compatible with leukocytoclastic vasculitis. Direct immunofluorescence showed granular deposition of Ig A and C3 in the walls of the small blood vessels of the dermis.



Figure 1. Maculopapular purpuric rash and an ulcerative lesion on the left lower extremity



Figure 2. Ulcerative lesion of pyoderma gangrenosum measuring 3.0 x 3.0 cm on the lower one-third of left leg



Figure 3. A small necrotic lesion on the medium of lower leg

During the admission period, the child presented stability of the clinical condition but the lesions were painful. The patient was started on prednisolone 60mg/day and clarithromycin 15 mg daily. Within three weeks, the inflammation dramatically subsided. The lesion gradually healed, and prednisone was tapered on the 30th day and completely stopped after 15 days. He remained hospitalized for six weeks and he was discharged and recommended to receive periodic urinalysis for six months. During the follow-up, the child was in excellent condition, and the skin lesions disappeared without new lesions. Fecal occult blood and urine examination were negative during the follow-up and the child did not present any relapse of the disease during the follow-up period.



Figure 4. A small necrotic lesion over the left foot

Discussion

The incidence of PG is between three and ten per million per year. It is seen in the fourth to fifth decade of life but can occur at any age. Only 4% of all cases have been reported in children and infants (1,2).

Since its first description in 1930, the etiology of PG has remained unknown (1,4). The diagnosis of PG is difficult and bases on the clinical signs. However, diagnostic criteria have been established (5). Diagnosis requires the presence of two major criteria and at least two minor criteria.

Major criteria:

- 1) Rapid progression of a painful, necrotic, cutaneous ulcer.
- 2) Exclusion of other causes of ulcerative cutaneous disorders.

Minor criteria:

- 1) History suggestive of pathergy or clinical findings of cribriform scarring.
- 2) Underlying systemic disease.
- 3) Histopathologic findings (sterile dermal neutrophilia, mixed inflammation, lymphocytic vasculitis).
- 4) Rapid response to systemic steroid treatment. Our patient presented with a painful, necrotic ulcer. Within 36 hours of admission, two new lesions occurred and then they rapidly progressed to ulcer. He had no history of

insect bite. The blood and wound cultures were sterile. The pathergy test was found to be positive. Neutrophilic inflammation was not observed in the skin biopsy; the biopsy specimens were taken only from a purpuric rash. The lesions healed with steroid treatment. These findings were compatible with the diagnosis of PG.

PG in children may develop with various conditions, including ulcerative colitis more frequently. Other conditions associated with PG include leukemia, IgA monoclonal gammopathy, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis, Behçet's disease and various immunodeficiencies, including HIV infection, chronic granulomatous disease, and hyper IgE syndrome. However, about 50% of those affected by PG have no underlying disorder (1,4). Signs and symptoms of known underlying disorders were absent in our patient.

However, clinical and histological findings in the patient were compatible with HSP. Criteria for identifying HSP were established by the American College of Rheumatology in 1990 and adopted by the European League Against Rheumatism (EULAR)\Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)\Paediatric Rheumatology European Society (PRES) in 2008 (6). Our patient fulfilled four criteria (palpable purpura, young age, arthralgia/arthritis and leukocytoclastic vasculitis) of the American College of Rheumatology and three criteria (palpable purpura, arthralgia/arthritis, leukocytoclastic vasculitis) of the EULAR\PRINTO\PRES. Therefore, he was diagnosed with PG associated with HSP.

Samuel et al. (7) reported an adult patient who had PG-like lesions and was diagnosed as having HSP. To our knowledge, ours is the first documented case of PG associated with HSP in a child.

Conclusion

We reported this patient who had the clinical features of PG associated with HSP to draw attention to the coexistence of these two diseases. Diagnosis of PG may be difficult. Early recognition may prevent unnecessary surgical treatment which may lead to dangerous complications.

Ethics

Informed Consent: A consent form was completed by all participants.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: N.S.D., M.İ.P., H.S.S., Ö.K. Concept: N.S.D. Design: N.S.D., M.E. Data Collection or Processing: N.S.D., M.İ.P. Analysis or Interpretation: N.S.D., Ö.K. Literature Search: N.S.D., H.S.S., M.İ.P. Writing: N.S.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. Lambropoulos V, Patsatsi A, Tsona A, Papakonstantinou A, Filippopoulos A, Sotiriadis D. The adverse consequences of pyoderma gangrenosum in a 13 year old child. *Int J Surg Case Rep* 2011;2:221-4.
2. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:395-409.
3. Hong J, Yang HR. Laboratory markers indicating gastrointestinal involvement of henoch-schönlein purpura in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015;18:39-47.
4. Rani CS, Kiran AG, Vani DS, Devi EN. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:548.
5. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43:790-800.
6. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
7. Samuel S, Loftus EV, Sandborn WJ. Henoch-Schönlein Purpura in an Adult Mimicking Crohn's Disease and Pyoderma Gangrenosum. *Dig Dis Sci* 2011;56:2205-6.



A Rare Complication of Arthroplasty: Metallosis

Nadir Bir Artroplasti Komplikasyonu: Metallozis

Cansu Benli Işık, Halide Nur Ürer*, Saime Gül Barut, Mustafa Fehmi Akyıldız**, Doğan Atlıhan**

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

*Yedikule Hospital for Chest Disease and Thoracic Surgery, Clinic of Pathology, İstanbul, Turkey

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

Abstract

Metallic prosthetic materials are used in place of bones and joints that have lost their function. Metallosis is a rare complication of the arthroplasty where metallic prostheses are used. It is defined as the infiltration of friction-related metallic debris into periprosthetic bones and soft tissues. Its histology is characterized by widespread lymphoplasmacytic and histiocytic infiltration around metal debris, foreign body giant cells, metal particles, extracellular metal deposits and intracytoplasmic debris in giant cells. Since it can be confused with malignant melanoma due to the presence of pigment as well as, giant cell tumors of the soft tissues and bones, care should be taken in the examination of post-arthroplastic materials. For this reason, we found it worthwhile to present two rare cases of post-arthroplasty metallosis, one developed in the knee joint and the other in the hip joint.

Keywords: Metallosis, arthroplasty, complication, foreign body reaction

Öz

İşlevini yerine getiremeyen kemik ve eklemlerin yerine metalik prostetik materyaller kullanılabilmektedir. Metallozis, metalik protezlerin kullanıldığı artroplastik tedavinin nadir gelişen bir komplikasyonudur ve periprostetik kemik ve yumuşak dokuya metalik aşınma debrislerinin infiltrasyonu olarak tanımlanır. Histolojisinde metal debris etrafında yaygın lenfoplazmatik ve histiositik infiltrasyon, yabancı cisim dev hücreler, metal partiküller, ekstraselüler metal depozitler ve dev hücrelerde intrasitoplazmik debris görülebilir. Histolojik olarak yumuşak dokunun ve kemiğin dev hücreli tümörleri ile pigment varlığı nedeniyle malign melanomla karışabileceği için post-artroplastik materyallerin incelenmesinde dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle biri diz diğeri kalça ekleminde gelişmiş iki nadir post-artroplastik metallozis olgusunu sunmaya değer bulduk.

Anahtar Sözcükler: Metallozis, artroplasti, komplikasyon, yabancı cisim reaksiyonu

Introduction

Metallic prosthetic materials are used for restoring joint and bone functions permanently or temporarily. Metallosis is a rare and late complication of arthroplasty involving the use of metallic prosthetics (1). The condition is defined as the infiltration of metallic debris into periprosthetic joints, bones and soft tissues as a result of the wear caused by friction of metallic surfaces against each other (2). Alongside the loss of functionality in the prosthesis, a granulation develops in the tissue accompanied by reactionary foreign body giant cells and macrophages. A thickening and scar tissue develop in the joint capsule due to inflammation (3). The incidence of metallosis gradually

decreases as a result of using less reactional prosthetic materials with developing technology.

We described in our paper two cases of post-arthroplasty metallosis in the light of the literature.

Case

Our first case was an 84-year-old female patient. She had undergone a left total knee arthroplasty 15 years ago. Swelling and pain developed in the same knee during the last year. With increasing limitation of motion, the patient presented to the orthopedics clinic. Imaging methods revealed loosening, fracture and increased soft tissue density in the tibial and femoral components (Figure 1). During the operation, a widespread color change was seen in the joint due to metal-on-metal rubbing upon the

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Cansu Benli Işık
University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Pathology, İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 529 44 00 E-mail: cansubenli19@hotmail.com

Received/Geliş Tarihi: 24 November 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 20 December 2016

This study was presented as a poster in the 25th National Congress of Pathology on November 15, 2015 in Bursa.

©Copyright 2017 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 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

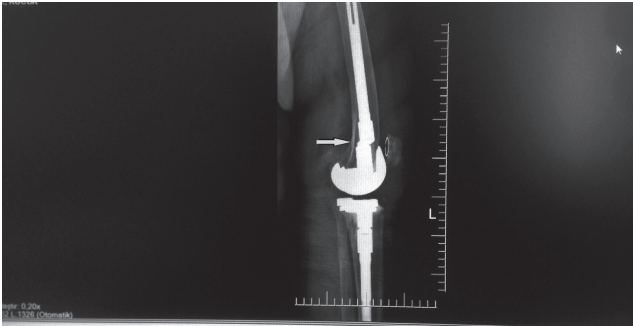


Figure 1. The fracture in the femoral component before the operation



Figure 2. Osteolysis in the proximal femoral component

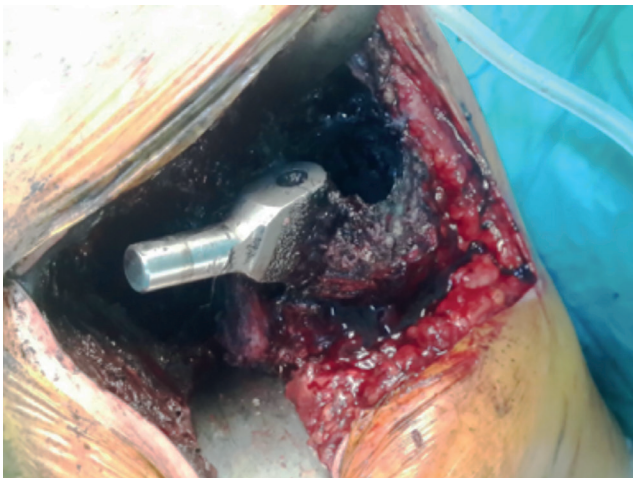


Figure 3. Diffuse color change to black in the soft tissue surrounding the joint, during the operation

breaking of the tibial polyethylene insert and a fracture in the tibial and femoral components. The prostheses were removed and the joint was debrided. The femoral component and tibial base plate were placed and the operation was completed.

Our second case was an 87-year-old male patient. He had a total hip prosthesis approximately eight years ago. Pain, increased heat and movement restriction had developed in the last two years before he presented to the orthopedics clinic. On his examination, palpations showed that he had pain in his right hip and his prosthesis seemed to have lost its function. On his preoperative scans, the femoral head was seen to have migrated to superior within the acetabular component due to the wear in polyethylene. There was widespread osteolysis in the proximal femoral component (Figure 2). Diffuse color change to black was observed in the soft tissue surrounding the joint during the operation (Figure 3). Fracture was found in the superior of the acetabular component and excessive osteolysis associated with metallosis in his trochanter major and minor. Reactional tissues were debrided and the prosthesis removed before administering a revision arthroplasty.

Macroscopic findings in both cases demonstrated irregular comminuted tissue pieces of moderate hardness with some surfaces in bright membranous appearance including many areas in grey-black color.

Microscopic examination showed a structure consisting of broad nodular and papillary extensions (Figure 4a, 4b). Widespread black pigmentation (Figure 5) was observed in the extracellular and multinuclear giant cells on the fibrotic background that seemed rich by cells, as well as occasional foam-like cytoplasmic histiocyte accumulations and lymphocytes (Figure 6). Fibrosis-surrounded necrotic

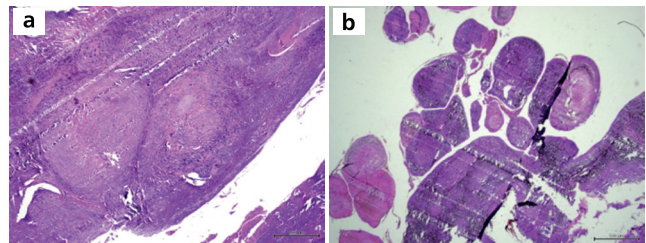


Figure 4. Broad nodular and papillary extensions

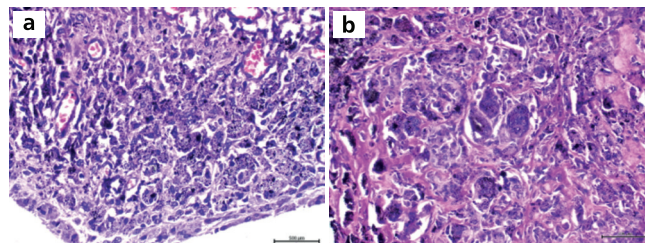


Figure 5. Presence of the black pigment in the multinuclear giant cells and extracellular region

nodules were found in rare occasions. Additionally, refractile crystalloid fragments were seen in some multinuclear giant cell cytoplasm in our first case (Figure 7).

The findings were compatible with foreign body giant cell reaction associated with metallosis, intensive metal build-up and synovitis. We defined the lesions as post-arthroplasty metallosis.

Discussion

Post-arthroplasty metallosis is a complication developing as a result of the accumulation of metallic debris in periprosthetic soft tissue due to long-term use of a joint prosthesis with metallic components. Besides the joint capsule and cavity, it can also affect extraarticular tissues. It is common particularly when prostheses with titanium components are used (4). Although it is mostly seen in the knee and hip joints, its occurrence has also been reported in other regions such as shoulders, wrists and ankles (4).

Metallosis may cause pain, joint effusions and increased serum metal ion levels, and changing of color to grey in the joint tissues. However, effusions and color changes can hardly be detected in clinical inspections due to the increase in soft tissue (3). Although there was no color change in the knee and hip skins in our patients, the

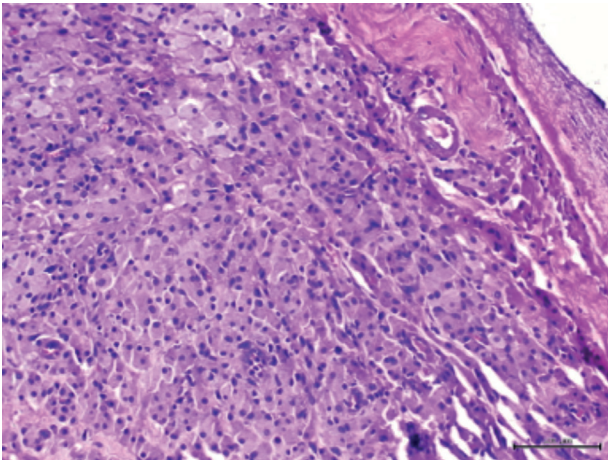


Figure 6. Accumulation of foamy cytoplasmic histiocytes

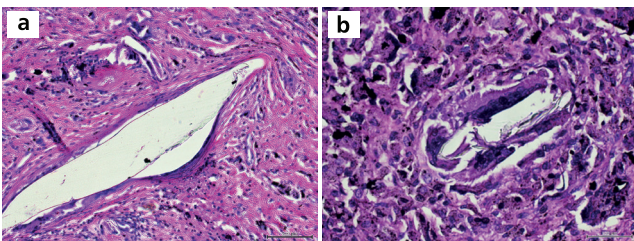


Figure 7. Refractile crystalloid fragments in some multinuclear giant cell cytoplasm

macroscopic examination of the resected tissues revealed a color change to grey-black.

Metal hypersensitivity, direct toxic effects and synovitis associated with particle induction are thought to play a role in its physiopathology (2,4). Widespread lymphocytic, histiocytic and plasmacytic infiltration around metal debris, foreign body giant cells, metal particles and extracellular metal deposits, as well as intracytoplasmic debris in giant cells can be seen in its histology. Inflammatory T lymphocytes can infiltrate synovium, causing synovial hyperplasia (5).

Without considering the importance of inflammation, Fujishiro et al. (6) have shown a positive correlation between widespread diffuse lymphocytic infiltration with metallic debris. Although not specific to it, synovial necrosis is frequent in metallosis (7). Intensive black pigment, synovial necrosis and widespread lymphocytic inflammation were present in our patients.

Malignant melanoma and giant cell tumor of soft tissues and bones should be considered in the histopathological differential diagnosis of post-arthroplasty metallosis due to giant cells and the presence of pigments. Metallosis is distinguished from other diseases in its lack of morphology by fusiform, round and stromal cells, osteoid formation and melanin.

Conclusion

Metallosis is an inflammatory disease occurring in post-arthroplastic bone joints and soft tissues due to accumulation of metal. Loss of function occurs in the prosthesis. The final diagnosis of the disease is made based on histopathological findings.

Ethics

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.F.A., D.A., C.B.I. Concept: C.B.I., H.N.Ü. Design: C.B.I. Data Collection or Processing: C.B.I. Analysis or Interpretation: H.N.Ü., S.G.B., C.B.I. Literature Search: C.B.I. Writing: C.B.I., H.N.Ü.

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. Cipriano CA, Issack PS, Beksac B, Della Valle AG, Sculco TP, Salvati EA. Metallosis after metal-on-polyethylene total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2008;37:18-25.
2. Özkurt B, Tabak AY. Metallic biomaterials and metallosis. *TOTBİD Dergisi* 2011;10:83-6.

3. Jayasekera N, Gouk C, Patel A, Eyres K. Apparent Skin Discoloration about the Knee Joint: A Rare Sequela of Metallosis after Total Knee Replacement. *Case Rep Orthop* 2015;2015:891-904.
4. Romesburg JW, Wasserman PL, Schoppe CH. Metallosis and Metal-induced synovitis following total knee arthroplasty: Review of radiographic and CT findings. *J Radiol Case Rep* 2010;4:7-17.
5. Schiavone Panni A, Vasso M, Cerciello S, Maccauro G. Metallosis following knee arthroplasty: a histological and immunohistochemical study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:711-9.
6. Fujishiro T, Moojen DJ, Kobayashi N, Dhert WJ, Bauer TW. Perivascular ve diffuse lymphocytic inflammation are not spesific for failed metal-on-metal hip implants. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:1127-33.
7. Von Domarus C, Rosenberg JP, Rütter W, Zustin J. Necrobiosis and T-lymphocyte infiltration in retrieved aseptically loosened metal-on-polyethylene arthroplasties. *Acta Orthop* 2011;82:596-601.