



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR

Editor-in-Chief

Prof. Dr. Mustafa Deniz

EDİTÖRLER - YAYIN KURULU

Editors- Publication Board

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Doç. Dr. M. Emre ERKUŞ

Doç. Dr. Feridun AKKAFA

Dr. Öğr. Üyesi. Evren BÜYÜKFIRAT

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac
Yılda üç kez yayınlanır/Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi - HARRAN UNIV TIP FAK DERG

Journal of Harran University Medical Faculty - J HARRAN UNIV MED FAC

SAHİBİ / Owner

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
DEKAN / Dean
Prof. Dr. Mustafa DENİZ

e- ISSN 1309-4025

tipdergisi.harran.edu.tr

BAŞ EDITÖR / Editor-in- Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors

Prof.Dr.Fuat DİLMEÇ
Doç.Dr.M.Emre ERKUŞ
Doç.Dr. Feridun AKKAFİ
Dr.Öğr.Üyesi Evren BÜYÜKFİRAT

EDİTÖR KURULU

Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR
Prof.Dr. M.Emin GÜLDÜR
Prof.Dr. Zehra YILMAZ
Doç.Dr. Abdurrahim DUSAK
Doç.Dr. İsmail İYENEN
Doç.Dr. Mehmet Akif ALTAY
Doç.Dr. Mehmet Ali EREN
Doç.Dr. Muhammed Erdal SAK

Doç.Dr. Nuray ALTAY
Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK
Dr. Öğr. Üyesi Dursun ÇADIRCI
Dr. Öğr. Üyesi Fatih GÜNGÖREN

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Cahit YALÇIN
Dr. Öğr. Üyesi M.Reşat CEYLAN
Dr. Öğr. Üyesi Özlem ETHEMOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi İsmail YAĞMUR
Dr. Öğr. Üyesi Zafer Hasan Ali SAK
Dr. Öğr. Üyesi M. Zahid Tüysüz

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Dr. Öğr. Üyesi Hakim ÇELİK

DİL EDİTÖRÜ

Dr. Öğr. Üyesi Eyüp Sabri PELİT

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ/CONTACT

Dr. Öğr. Üyesi Hakim ÇELİK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Şanlıurfa

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414. 318 31 92

e-mail: tipdergisi@harran.edu.tr

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) yayınlanan "çift hakemli" dergidir.

Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December), peer-reviewed journal.

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi"nin içeriği güncel olarak aşağıdaki kuruluşlar tarafından taranmaktadır;
Türkiye Atif Dizini,

The content of the "Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by; Türkiye Atif Dizini,

Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlanırken aşağıdaki açıklamaları lütfen bütünüyle okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar. Ayrıca daha önce yayınlanmış makale ve deneysel çalışmalarla ilgili okuyucu soru ve katkıları kısaca yayınlanır.

Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi 4 ayda bir, yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilen yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirmek kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması Yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafilerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar:

1. Başlık sayfası,
2. Türkçe özet,
3. İngilizce özet,
4. Makale kısmı,
5. Kaynaklar,
6. Tablolar,
7. Şekiller ve resimler,
8. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirimleri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü

sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	Tablo ve şekil sayısı limiti	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

* özet, referanslar, tablo, şekil ve altyazılar hariç

**herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Başlık Sayfası

Yazının başlığı araştırma yazılarında 100 karakteri (harf), olgu sunumlarında 80 karakteri geçmemelidir. Başlık hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, Yazar sayısı, multidisipliner çalışmalar dışında, araştırma ve inceleme yazılarında ve derlemelerde 8'i , olgu sunumlarında 6'yı, editöre mektuplarda, görüntü sunumlarında 2'yi geçmemelidir. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır. Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl olarak) belirtilmelidir. Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

Özetler

Ayrı bir sayfa olarak verilmelidir. İngilizce özetin başında İngilizce başlık bulunmalıdır. Türkçe özetlerde başlık kullanılmamalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir. Özetler, Türkçe araştırma yazılarında Amaç, Materyal ve metod, Bulgular, Sonuç; İngilizce araştırma yazılarında Background, Methods, Results, Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır. Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur. Araştırma ve inceleme yazılarında özetlerden sonra Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler verilmelidir. Anahtar kelime sayısı 5'i geçmemelidir. Anahtar Kelimelerin İngilizcesi Index Medicus'daki Medical Subjects Headings'e uygun olmalı, Türkçe Anahtar kelimeler ise Türkiye Bilim Terimleri'nden (<http://www.bilimterimleri.com>) seçilmelidir. Özetlerde kısaltma olmamalıdır.

Makale

Yazı Giriş, Materyal ve metod, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

Materyal ve metod: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde () içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin içerisindeki tüm ölçüm birimleri uluslararası standartlara uygun biçimde verilmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına ",", ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına "-" konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır.

Dergiler için

1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nazif delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.

2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Kitaplar için

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD. Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319-29.

Kitaptan Bölüm İçin

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635-1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneck E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açılımları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır. Tablo içerisindeki çizgiler enlemesine ve boylamasına olmamalı, yalnız üst ve altında düz çizgiler olmalıdır.

Şekil ve Resimler

Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makaleden ayrı bir şekilde makale gönderimi esnasında elektronik olarak JPEG formatında gönderilmelidir. Makale içerisinde geçen resimler kabul edilmeyecektir. Renkli resimlerin basımı ancak yazarın basım ücretini kabul etmesi ve bu ücreti ödemesi halinde mümkün olacaktır. Aksi takdirde resim siyah-beyaz olarak basılır. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise, kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır.

Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddelendirerek bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>) yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazarların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bununla ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur.

SON KONTROL

- 1.Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
 2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
 3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
 4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
 - 5.Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.
- Kılavuzun en güncel versiyonuna www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Instructions to Authors

The journal is a scientific publication of Harran University Faculty of Medicine. Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. The Journal of Harran University Medical Faculty publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors. The journal is published three times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the article is rejected, the manuscript and any related supplements (photographs, tables, figures, diskette etc.) will not be returned. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board.

WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically. Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence:

1. Title page,
2. Turkish abstract,
3. English abstract,
4. Text of the article,
5. References,
6. Table(s),
7. Figure(s) and illustration(s),
8. Figure legend(s).

In the original articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legends) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 40, and this limit is 10 for tables and figures. Limits are summarized in the table below. Case reports should be composed of Turkish title, English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 in case reports. Advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages

* except abstract, table, figure and legends

**no limitation

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the article should not exceed 100 characters in original articles and 80

Type	Word limit	Abstract word limit	Tables and figures limit	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*	200	2	10
Letter to editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review**	-	-	-	-

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e-mail should be written at the bottom of title page.

Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. No title is required for Turkish abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstracts should be composed of "Amaç, Gereç-yöntem, Bulgular, Sonuç" in Turkish original articles, and of "Back-ground, Methods, Results, Conclusion" in English original articles. There is no requirement to these sections in case reports. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected from Turkish Science Term ((HYPERLINK "http://www.bilimterimleri.com/") The abbreviations should not be used in the abstract.

Text

Text is composed of Introduction, Materials and methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis.

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature.

All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with international standards for units of measurement.

References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use “,” between them and “-” should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1-3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below.

Journal references:

1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nafiz delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.

2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Book references:

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD. Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319-29.

Chapter in book references:

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635-1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tables

Tables should be printed on a separate sheet with

double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect). Tables should not duplicate information given in the text. Apart from upper and lower margins, vertical and horizontal rules should not be used in the tables.

Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for photomicrographs should be indicated.

The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

REVISIONAFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>). Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

FINAL CHECKING

1. All pages have been numbered beginning from first page of the text.
2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed.
3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports.
4. The title has been separately written in Turkish and in English.
5. References is in conformity with the instructions.
6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

The most up-to-date version of the guide in question is available at www.icmje.org.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını; gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,
2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the “Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi” (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>) during manuscript submission.

Article Title

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the “Journal of Harran University Medical Faculty” effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

Author Name Surname	Sign	Date
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Cilt 14, Sayı 3, 2017

İçindekiler / Index

Araştırma Makalesi / Original Article

- 1- Keratokonusta Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi (Cxl)
Corneal Collagen Cross-Linking Treatment (Cxl) in Keratoconus
Sayfa:1-9
Ayhan Sağlık, Ömür Gündüz
- 2- Ürotelyal Neoplazmlar ile Reaktif Lezyonların Ayırımında Sitolojik Özelliklerin Analizi
Analysis of Cytological Features on Differentiation of Reactive Lesions With Urotelial Neoplasms
Sayfa:10-17
Aydan Kılıçarslan
- 3- Kemik Defekti Oluşturulan Ratlarda Chitosan Acetate'in Erken Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisi
Effects of Chitosan Acetate on Early Bone Healing in The Rats That Create Bone Defect
Sayfa: 18-24
Ebru Güler, Mustafa Burak Sayhan, Ömer Salt, Mert Çiftdemir, Nuray Can
- 4- Perianal Fistüllerin İncelenmesinde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü
The Role of Magnetic Resonance Imaging in Determining of Perianal Fistulas
Sayfa: 25-30
Muhammet Arslan, Zehra Adıbelli, Fevzi Cengiz, Gökhan Söker
- 5- Laparoskopik Appendektominin Avantaj ve Dezavantajlarının Değerlendirilmesi
Evaluation of the Laparoscopic Appendectomy Advantage and Disadvantages
Sayfa:31-35
Ferhat Çay, Mustafa Girgin

Olgu sunumu / Case Report

- 1-A Case of Bacterial Meningitis Due to Vancomycin Resistant Enterococcus Casseliflavus in a Nursling Child
Bir Süt Çocuğunda Vankomisine Dirençli Enterococcus Casseliflavus'a Bağlı Bakteriyel Menenjit Vakası
Sayfa:36-39
Mehmet Bayraktar, Suda Tekin, Mehmet Resat Ceylan, Tanfer Taspınar

Keratokonusta Korneal Kollajen Çapraz Bağlanma Tedavisi (Cxl)

Corneal Collagen Cross-Linking Treatment (Cxl) in Keratoconus

Ayhan Sağlık¹, Ömür Gündüz²

1. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
2. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz.

Amaç: Keratokonuslu olgularda riboflavin ve ultraviyole A (UVA) destekli korneal kollajen çapraz bağlanma (CXL) tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Progressif keratokonus tanısıyla takip edilen, 71 hastanın 119 gözü bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan CXL öncesi ve 1, 3, 6 ve 12. ay kontrollerinde; düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA), manifest refraksiyon, biyomikroskopik muayene, kornea topografisi, ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı ölçümü (SKK).

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 19.4±3.5 yıldır. Takip süresi sonunda UDVA ve CDVA'da ortalama 1 snellen sırası artış saptandı (P=0.001). Olguların hiçbirinde CDVA'da 2 veya daha fazla snellen sırası azalma görülmedi. Son kontrolde, manifest refraksiyon sferik eşdeğeri ve ortalama keratometrik değerlerde, CXL öncesine göre 1.13 D ve 0.41 D anlamlı azalma saptandı (P=0.04). İlk 3 ayda SKK'da anlamlı incelmeye görülürken (P=0.001), 3. aydan itibaren SKK'da kalınlaşma başladı ve postoperatif 12. ayda işlem öncesi değerlere yaklaştı. Hiçbir olguda ameliyat sırasında ve sonrasında, görmeyi tehdit eden önemli bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

Sonuç: Keratokonuslu CXL tedavisi topikal anestezi ile uygulanan, görme kaybına veya endotel hasarına neden olmayan güvenilir bir cerrahi yöntem olarak görünmektedir. Görme keskinliğinde hafif bir miktar artış elde edilirken, 1 yıllık takipte keratokonus progresyonunu durdurduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Crosslinking, Ektazi, Keratokonus, Kornea, Riboflavin

Abstract

Purpose: To evaluate the safety and efficiency of Riboflavin and Ultraviyole A (UVA) supported corneal collagen crosslinking treatment (CXL) in the keratoconic eyes.

Materials and Methods: One hundred nineteen eyes of 71 patients with progressive keratoconus were included in this prospective study. Uncorrected distance visual acuity (UDVA), corrected distance visual acuity (CDVA), manifest refraction, slit lamp examination, corneal topography, contrast sensitivity, central corneal thickness (CCT) with ultrasound pachymeter were evaluated at baseline and at 1,3,6 and 12 months follow-up.

Results: The mean age of the patients was 19.4±3.5 years. There was a mean of 1 snellen line improvement in both UDVA and CDVA (P=0.01). No patient lost 2 or more snellen lines of CDVA. At month-12 follow-up, mean manifest refraction spherical equivalent and mean keratometry readings showed a significant decrease of 1.13 and 0.41 diopters (P=0.04). The CCT decreased significantly during the first 3 months (P<0.05). Sight threatening complications were not encountered in any patient eye.

Conclusion: Corneal collagen crosslinking seems to be safe and effective in keratoconic eyes. The visual acuity may increase and progression was not encountered during 1 year follow-up.

Keywords: Crosslinking, Ectasia, Keratoconus, Cornea, Riboflavin

SORUMLU YAZAR /
CORRESPONDING
AUTHOR

Dr. Ayhan Sağlık

Harran Üniversitesi Tıp
Fakültesi Araştırma ve
Uygulama Hastanesi
Göz Hastalıkları Ana Bilim
Dalı, Osmanbey Kampüsü
63300 Haliliye Şanlıurfa

Tel: +90 (0414) 344 44 44,

Fax : +90 (414) 318 3209

e-mail:
saglikayhan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:
29/03/2018

Kabul tarihi / Accepted:
05/04/2018

* Bu makale Dr. Ayhan
Sağlık'ın Tıpta Uzmanlık
tezinden üretilmiştir.

GİRİŞ:

Ultraviyole A (UVA) ve riboflavin (B2) destekli korneal kollajen çapraz bağlanma tedavisi (CXL) keratokonus progresyonunu durdurmayı amaçlayan güncel bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi esnasında fotosensitize edici riboflavin ve UVA ışınları sayesinde kollajen fibrilleri arasındaki kovalent bağlar artmakta ve kollajen matriks biyomekaniği güçlenmektedir.

Kollajen çapraz bağlanma işlemi ilk olarak biyomühendislik alanında kullanıma girmiştir. Prostetik kalp kapağı ve diş dolgu materyali yapımında polimer moleküller arasındaki kovalent bağları geliştirerek biyomekanik güçlenme sağladığı görülmüştür (1,2). Keratokonus tedavisinde kullanımı için FDA (Food and Drug Administration) onayı ilk kez 2010 yılında alınmıştır. Günümüzde CXL tedavisi sıklıkla progresif keratokonus ve post LASIK etkaziler olmak üzere, enfeksiyöz keratitler, büllöz keratopati, Fuchs' endotel distrofisi gibi hastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulan ve popüleritesi giderek artan bir tedavi yöntemidir (3-8).

Çalışmamızın amacı progresif keratokonus tanımlı hastalarda riboflavin ve UVA destekli CXL tedavisinin güvenilirliğinin ve etkinliğinin değerlendirilmesidir.

MATERYAL VE METOD:

Mart 2010 ve Nisan 2012 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda, keratokonus tanısı biyomikroskopik, retinoskopik ve topografik bulgularla konulmuş ve progresyon gösteren; Amsler-Krumeich sınıflamasına göre evre 1-3 keratokonuslu, santral korneada derin skarlı olmayan ve en ince pakimetrik değer ≥ 380 μm olan 71 hastanın 119 gözü bu prospektif çalışmaya dahil edildi.

Son 1 yıl içerisinde; Dik keratometrik değerlerde 1 dioptri veya daha fazla artış olması, manifest astigmatizma ve manifest refraksiyon

sferik eşdeğerinde (MRSE) 0.5 D veya daha fazla artış olması, görme keskinliğinde azalma ve 2 yıldan az bir sürede yeni bir kontakt lens ihtiyacı olması gibi bulgulardan 1 veya daha fazlasının bulunması preoperatif progresyon göstergesi olarak kabul edildi. Santral korneal kalınlık 380 μm altında olan, 35 yaş üstü, hamile ve emzirenler, otoimmün ve kollajen doku hastalığı, nörodermatit, derin korneal skarlı olanlar, hidrops sekeli, kornea distrofisi, rekürren kornea erozyonu, gözyaşı disfonksiyonu, herpetik göz hastalığı, tedavi edilmemiş göz kapağı rahatsızlıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

UVA Uygulaması

Tüm cerrahi işlemler topikal anestezi altında ve ameliyathane şartlarında Wollensak ve arkadaşlarının tanımladığı standart cerrahi protokole göre gerçekleştirildi (3). Topikal anestetik olarak Proparacaine HCl 0.5% damla uygulandıktan sonra %10'luk Povidone Iodine ile cerrahi alan temizlendi ve steril drape ile göz örtüldü. Yaklaşık 8mm'lik santral keratektomi yapıldı. Ardından %20 dextran T500 %0.1'lik riboflavin solüsyonu 30 dakika boyunca 2 dakika aralıklarla damlatıldı.

İlk 30 dakikalık periyodun ardından ultrasonik pakimetre ile santral korneal kalınlık ölçümü yapıldı. Santral kornea kalınlığı 400 μm veya daha kalın olan gözlere UVA (Peschke Meditrade GmbH, Huenenberg, Switzerland) uygulamasına geçildi. UVA ışını (370 nm, 3mW/cm²) 30 dakika süreyle uygulanırken beraberinde 2 dakika aralıklarla %20 dextran T500 %0.1'lik riboflavin solüsyonu damlatılmaya devam edildi. İlk 30 dakikalık periyodun ardından, ultrasonik pakimetre ile santral korneal kalınlık 400 μm altında olan hastalara hipotonik riboflavin solüsyonu (%0.1 riboflavin sterile water) 2 dakika boyunca 10 saniye aralıklarla damlatılırken, beraberinde suni gözyaşı ile stromal hidrasyon yapıldı.

Hedef kornea kalınlığına ulaşıldıktan sonra (400 µm) UVA uygulamasına geçildi.

İşlem sonrası takip

İşlem sonrasında tüm hastalara lotrofilcon A bandaj kontakt lens takıldı ve ortalama 3-4 gün içerisinde epitel defekti kapanana kadar çıkarıldı. Koruyucusuz suni gözyaşı postop 3 ay boyunca, ofloxacin (0.3%) damla 4x1 dozunda postop 2 hafta boyunca, fluorometolon (0.1%) damla 4x1 dozunda epitel defekti kapanana başlandı ve postop 4 hafta boyunca kullanıldı. Gerekli olgularda sistemik NSAID verildi. Operasyon sonrasında hastalar epitel defekti kapanana kadar günlük, sonrasında ise 1 ve 2. hafta, 1, 3, 6, 12 ve 24. aylarda takip edildi.

Kollajen çapraz bağlanma öncesi ve postoperatif 1, 3, 6 ve 12. ay takiplerinde tüm olgu gözlerinden; Düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA), manifest refraksiyon, biyomikroskopi, topografi, santral ve en ince korneal kalınlığı (SKK) (OcuScan™ Alcon, Inc, Irvine, California), incelemeleri yapıldı.

Kornea Topografisinde (Pentacam, Oculus GmbH, Almanya): Düz, dik ve ortalama simule keratometrik değerler, en ince ve santral kornea kalınlığı, kornea hacmi, ön ve arka elevasyon haritalarında maksimum yükseklik değerleri, keratokonus indeksleri (ISV, IVA, KI, CKI, Rmin, IHD, IHA) değerlendirildi.

Postoperatif takiplerde; CDVA'da 2 snellen sırası veya daha fazla kayıp olması veya dik keratometri değerinde 2.0 D veya daha fazla artış olması progresyon olarak kabul edildi.

BULGULAR:

Toplam 71 hastanın 119 gözüne CXL uygulandı. Ortalama takip süresi 7.5 ± 5.3 aydı (1-12 ay). Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 19.4 ± 3.5 (13-28) yılı ve hastaların 42 (%59.0)'si erkek, 29 (%41.0)'u kadındı. 12 (%6.0) gözde hipotonik riboflavin solüsyonu kullanıldı (Tablo.1).

Tedavi öncesi ortalama UDVA 0.75 ± 0.38 logMAR (0.16 snellen) iken, postoperatif 1.ayda

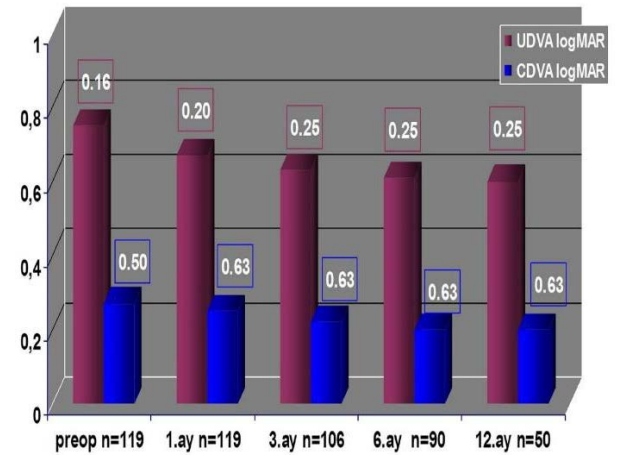
0.67 ± 0.37 logMAR (0.20 snellen), 3.ayda 0.63 ± 0.35 logMAR (0.25 snellen), 6.ayda 0.63 ± 0.37 logMAR (0.25 snellen), 12.ayda 0.60 ± 0.38 logMAR (0.25 snellen) olarak saptandı (Grafik 1, Tablo 2).

Tablo 1. Olgu gözlerinin aylara göre takip predispozisyonu

Takip süresi	1 Ay	3 Ay	6 Ay	12 Ay
Göz sayısı	119 (%100)	106 (%89)	90 (%75)	50 (%42)

Tablo-2 Düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (UDVA ve CDVA) değişimi

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	P değeri
UDVA	0.75 ± 0.38 LogMAR (~ 0.2)	0.60 ± 0.38 LogMAR (~ 0.3)	P=0.002
CDVA	0.30 ± 0.22 LogMAR (~ 0.5)	0.22 ± 0.18 LogMAR (~ 0.6)	P=0.001



Grafik 1: UDVA ve CDVA aylara göre değişimi

UDVA: düzeltilmemiş görme keskinliği
CDVA: düzeltilmiş görme keskinliği

CXL öncesine göre tüm takiplerde UDVA'da artış varken, bu artış 12.ayda anlamlıydı

(p=0.002). 12 aylık takipte olgu gözlerinin yaklaşık %58'inde UDVA 1 veya daha fazla snellen sırası artış varken, %34 gözde sıra farkı yoktu, 2 (% 4) gözde 1 snellen sırası ve 2 (% 4) gözde 2 snellen sırası kayıp gelişti [(Grafik 1, 2) (Tablo 2)].

Tablo 3. Topografik kornea indekslerinin 12 aylık takipteki değişimi

n=50	Pre-CXL	Post-CXL 1.yıl	P değeri
ISV	109.2±44.2	107.0±42.5	P>0.05
IVA	1.12±0.39	1.03±0.33	P=0.01
KI	1.27±0.13	1.27±0.13	P>0.05
CKI	1.09±0.07	1.09±0.07	P>0.05
IHA	34.31±21.07	24.91±15.25	P>0.05
IHD	0.11±0.05	0.10±0.05	P>0.05
Rmin	5.71±0.21	5.75±0.24	P>0.05

ISV: Index of surface variance, IVA: Index of vertical asymmetry, KI: Keratoconus index, CKI: Central keratoconus index, IHA: Index of height asymmetry, IHD: Index of height decentration, Rmin: Minimum radius of curvature

Tedavi öncesi ortalama CDVA 0.30±0.22 logMAR (0.50 snellen) iken, postoperatif 1.ayda 0.25±0.20 logMAR (0.63 snellen), 3.ayda 0.23±0.18 logMAR (0.63 snellen), 6.ayda 0.23±0.18 logMAR (0.63 snellen), 12.ayda 0.22±0.16 logMAR (0.63 snellen) olarak saptandı (Grafik 1,Tablo 2). CXL öncesine göre tüm takiplerde CDVA'da artış varken, bu artış 3,6 ve 12.aylarda anlamlıydı (p=0.001). 12 aylıktakipte olgu gözlerinin % 94'ünde CDVA sıra kaybı yoktu, 3 (%6) gözde 1 snellen sırası kayıp varken hiçbir gözde 2 veya daha fazla snellen sırası kayıp gelişmedi [(Grafik 1, 3) (Tablo 2)].

Ortalama manifest refraksiyon sferik eşdeğeri (MRSE), CXL öncesinde 6.30±4.12 D iken,

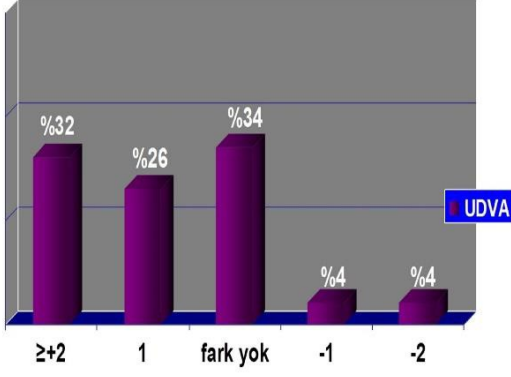
postoperatif 1.ayda 5.69±3.70 D, 3.ayda 5.30±3.18 D, 6.ayda 4.96±3.16 D, 12.ayda 5.18±3.38 D olarak saptandı. Ortalama MRSE'de CXL öncesine göre tüm takiplerde azalma olduğu görüldü, bu azalma 6 ve 12.aylarda anlamlıydı (p=0.000). Postoperatif 12.ayda, CXL öncesine göre 1.13±1.92 D azalma saptandı (Grafik 4).

Tablo 4. Görme keskinliği karşılaştırma

	Göz sayısı	Sür e	Δ UDV A	Δ CDV A
Wollensak ve ark. (3)	23	4 yıl	-	1.2
Raiskup-Wolf ve ark. (9)	480	6 yıl	-	1
Caporrossi ve ark. (10)	48	5 yıl	2.7	1.9
Wittig-silva ve ark. (18)	24	1 yıl	-	1
Vinciguerra ve ark. (12)	28	1 yıl	1	2
Coskunseven ve ark. (19)	28	1 yıl	-	1
Derakhsan ve ark. (20)	31	6 ay	2	1.7
Hersh ve ark. (21)	49	1 yıl	0.2	1
Asri ve ark. (22)	142	1 yıl	Fark yok	Fark yok
Grewal ve ark. (13)	102	1 yıl	-	Fark yok
Goldich ve ark. (16)	14	2 yıl	Fark yok	1
Bizim çalışmamızda	50	1 yıl	1	1

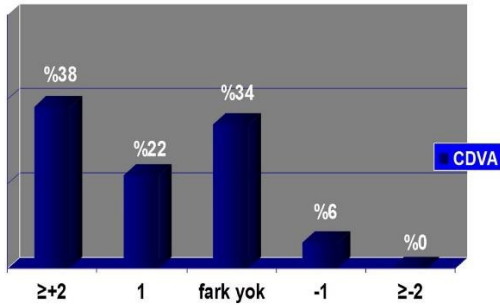
Δ UDVA: Düzeltilmemiş görme keskinliği snellen sıra farkı (preop vs postop).

Δ CDVA: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği snellen sıra farkı (preop vs postop).



Grafik 2. Düzeltilmemiş görme keskinliği (UDVA) preop vs postop 12 ay değişimi

Manifest astigmatizma, CXL öncesinde 4.39 ± 2.36 D iken, postoperatif 1.ayda 4.01 ± 1.81 D, 3.ayda 3.86 ± 2.05 D, 6.ayda 3.85 ± 2.30 D, 12.ayda 3.54 ± 2.16 D olarak saptandı. Astigmatizma ortalamasının CXL öncesine göre tüm takiplerde azaldığı görülürken, 6 ve 12. aylarda bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$). Postoperatif 12. ay kontrolünde, işlem öncesine göre 0.85 ± 1.18 D azalma tespit edildi (Grafik 5).



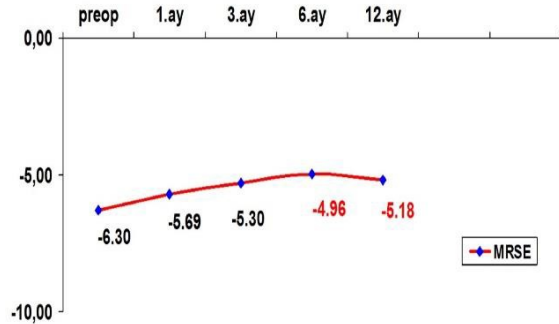
Grafik 3. Düzeltilmiş görme keskinliği (CDVA) preop vs 12 ay değişimi

Ortalama manuel keratometrik (Km) değer, CXL öncesinde 49.89 ± 3.89 iken, postoperatif 1.ayda 50.42 ± 3.74 , 3.ayda 49.91 ± 3.67 , 6.ayda 49.71 ± 3.83 , 12.ayda 49.47 ± 3.71 olarak saptandı. Postoperatif 1.ayda 0.53 ± 0.77 D'lik dikleşme tespit edildi ($p=0.03$). 3.aydan itibaren Kmax değerinde 1.aya göre anlamlı düşüş tespit edildi ($p=0.000$). 12.ayda işlem öncesine göre 0.41 ± 0.97 dioptrilik düzleşme olduğu görüldü ($p=0.041$). Düz ve dik

keratometrik değerlerde de paralel seyir gözlemlendi (Grafik 6).

Tablo 5. Manifest refraksiyon sferik eşdeğer karşılaştırma

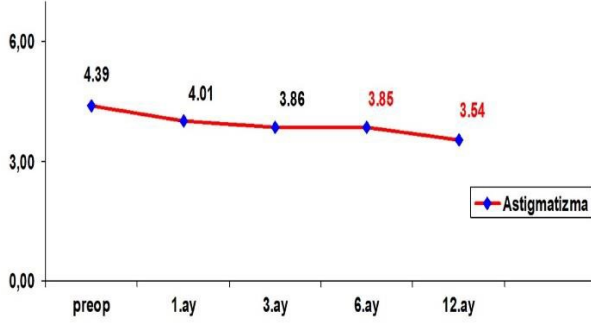
Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	Δ MRSE (D)
Wollensak ve ark. (3)	23	4 yıl	-1.1
Caporossi ve ark. (10)	48	5 yıl	-1.8
Wittig-silva ve ark. (18)	24	1 yıl	Fark yok
Vinciguerra ve ark. (12)	28	1 yıl	-0.4
Derakhsan ve ark. (20)	31	6 ay	-0.5
Hersh ve ark. (21)	49	1 yıl	-0.8
Grewal ve ark. (13)	102	1 yıl	Fark yok
Goldich ve ark. (16)	14	2 yıl	Fark yok
Bizim çalışmamızda	50	1 yıl	-1.1



Grafik 4. Manifest refraksiyon sferik eşdeğer (MRSE) aylara göre değişimi

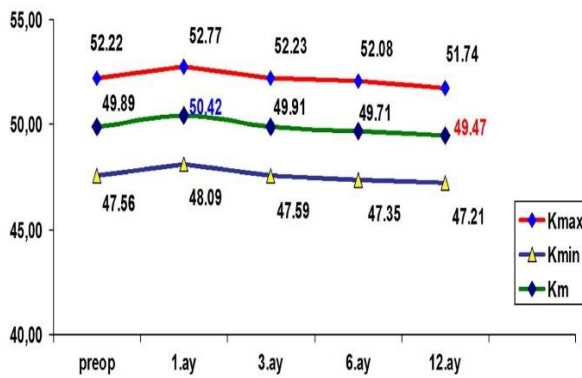
Topografik ortalama simule keratometri (sim Km) değeri CXL öncesinde 50.18 ± 4.01 iken postoperatif 12.ayda 49.75 ± 4.11 olarak saptandı. Postoperatif 1.ayda, CXL öncesine göre 0.75 ± 1.1 D'lik dikleşme saptandı ($p=0.000$). Postoperatif 6 ve 12. aylarda

1.aydaki keratometrik değere göre istatistiksel anlamlı düzleşme görüldü ($p<0.05$). Postoperatif 12.ayda, CXL öncesine göre 0.42 ± 0.87 D' lik düzleşme mevcuttu ($p>0.05$) (Grafik 7)



Grafik 5. Manifest astigmatizma aylara göre değişimi

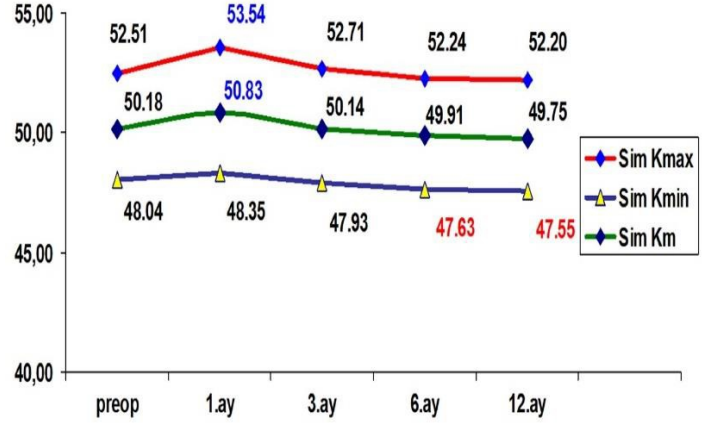
Ultrasonik pakimetre ile ölçülen ortalama SKK değeri, CXL öncesinde 460 ± 24 μm iken, postoperatif 1.ayda 430 ± 29 μm , 3.ayda 430 ± 26 μm , 6.ayda 440 ± 27 μm , 12.ayda 453 ± 26 μm olarak saptandı. 1 ve 3. aylarda istatistiksel anlamlı incelmeye görülürken ($p=0.000$), 6 ve 12. aylarda 1.ay değerlerine göre istatistiksel anlamlı kalınlaşma saptandı ($p=0.000$). 12. ayda işlem öncesine göre 6.6 ± 7.0 μm incelmeye tespit edildi ($p>0.05$) (Grafik 8).



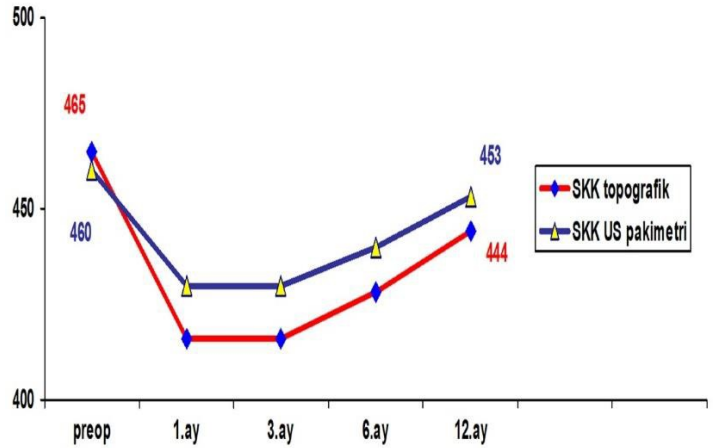
Grafik 6. Dik (Kmax), düz (Kmin), ortalama (Km) manuel keratometrik değerlerin aylara göre değişimi

Topografik optik pakimetre ile ölçülen ortalama SKK değeri, CXL öncesinde 465 ± 30

μm iken, postoperatif 1.ayda 416 ± 36 μm , 3.ayda 416 ± 45 μm , 6.ayda 428 ± 41 μm , 12.ayda 444 ± 32 μm olarak saptandı. İşlem öncesine göre tüm takiplerde istatistiksel anlamlı incelmeye görülürken ($p=0.000$), 6 ve 12. aylarda preop değerlere yaklaşıma eğilimi oldu. Postoperatif 12. ayda işlem öncesine göre 21.2 ± 19.9 μm incelmeye izlendi ($p>0.05$) (Grafik 8)



Grafik 7. Dik (Sim Kmax), düz (Sim Kmin), ortalama (Sim Km) simule keratometrik değerlerin aylara göre değişimi



Grafik 8. Ultrasonik ve topografik optik pakimetre ile santral kornea kalınlığı (SKK) aylara göre değişimi

Keratokonusta korneal ön yüzey değişimini değerlendiren topografik indekslerden, Vertikal

Asimetri İndeksi (IVA) dışında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tüm keratokonus indekslerinde postoperatif 1.ayda CXL öncesine göre artış saptanırken ($p>0.05$), 3.ayda CXL öncesi düzeylere geriledi ve stabil seyretti. Vertikal Asimetri İndeksinde (IVA) postoperatif 1.yılda 0.09 ± 1.11 anlamlı azalma saptandı ($p=0.01$) (Tablo 3).

Tablo 6. Manifest astigmatizma karşılaştırma

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	Δ Astigmatizma (D)
Raiskup-Wolf ve ark. (9)	142	1 yıl	-0.9
Raiskup-Wolf ve ark. (9)	66	2 yıl	-1.2
Raiskup-Wolf ve ark. (9)	5	6 yıl	-0.9
Caporrossi ve ark. (10)	48	1 yıl	-0.5
Caporrossi ve ark. (10)	48	2 yıl	-0.5
Caporrossi ve ark. (10)	48	5 yıl	-0.5
Vinciguerra ve ark. (12)	28	1 yıl	-0.2
Hersh ve ark. (21)	49	1 yıl	Fark yok
Asri ve ark. (22)	142	1 yıl	Fark yok
Bizim çalışmamızda	50	1 yıl	-0.8

Δ Astigmatizma: Astigmatizma farkı (preop vs postop).

On iki aylık takipte hiçbir olgu gözünde progresyon görülmedi. CDVA'da 3 (%6.0) gözde 1 snellen sırası kayıp gelişirken, 4 (%8.0) gözde Kmax'da 1.0 D dikleşme saptandı. Gözlerin % 94'ünde CDVA'da arttı veya stabil seyretti, gözlerin % 92'sinde Kmax düzleşti veya stabil seyretti.

Tablo 7. Manuel Keratometri Kmax (Dik Keratometri) karşılaştırma

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	Δ Kmax (D)
Wollensak ve ark. (3)	23	4 yıl	-2.0
Raiskup-Wolf ve ark. (9)	480	6 yıl	-1.9
Caporrossi ve ark. (10)	48	5 yıl	-2
Wittig-silva ve ark. (18)	24	1 yıl	-1.4
Vinciguerra ve ark. (12)	28	1 yıl	-3.7
Coskunseven ve ark. (19)	28	1 yıl	-1.5
Asri ve ark. (22)	142	1 yıl	-0.4
Derakhsan ve ark. (20)	31	6 ay	-0.6
Hersh ve ark. (21)	49	1 yıl	-1.1
Grewal ve ark. (13)	102	1 yıl	Fark yok
Bizim çalışmamızda	50	1 yıl	-0.4

Δ Kmax: Manuel dik keratometri farkı (preop vs postop).

TARTIŞMA:

Keratokonusta CXL tedavisi ilk kez 2003 yılında Almanya'da tanımlandıktan sonra dünya genelinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Bu 9 yıllık süreçte CXL tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Kollajen çapraz bağlanma tedavisi sonrasında; Biyomekanik güçlenme ve daha düzenli bir korneal yapı meydana gelmektedir. Korneal lameller yapının düzenli ve stabil bir hale gelmesi refraktif ve görsel sonuçlara da katkı sağlar.

Çalışmamızda CXL tedavisinin progresif keratokonuslu gözlerdeki; Görsel, refraktif, topografik ve morfolojik etkisi araştırıldı. Düzeltilmemiş görme keskinliği ve CDVA'da 1 snellen sırası artış tespit edildi. Bu artış yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi (Tablo 4).

Manifest refraksiyon sferik eşdeğerinde: CXL öncesine göre tüm takiplerde azalma saptandı. Postoperatif 6. aydan itibaren plato çizerek stabilize oldu. Postoperatif 1.yılıda, CXL öncesine göre 1.1 D azalmıştı. Yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar olduğu görüldü (Tablo 5). Manifest astigmatizmada, CXL öncesine göre tüm takiplerde azalma saptandı. Postoperatif 1.yılıda 0.8 D azalma mevcuttu. Yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar olduğu görüldü (Tablo 6).

Manuel Keratometri Kmax (Dik Keratometri) değerinde, daha önce bazı çalışmalarda belirtildiği gibi postoperatif 1.ayda keratometrik dikleşme varken, 3.aydan itibaren CXL öncesi değerlere geriledi (9-11). Postoperatif 1.yıl kontrolünde CXL öncesine göre 0.4 D düzleşme saptandı. Dik keratometri değerinde, yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar olduğu görüldü (Tablo 7).

Tomografik korneal hacim ölçümleri, SKK ile paralel bir seyir gösterdi. Postoperatif ilk 6 ayda anlamlı azalma varken, 1.yılıda CXL öncesine göre farklılık yoktu. Bu bulgu postoperatif 1.yılıda indüklenmiş kornea ödeminin ve keratokonus progresyonunun olmadığını göstermektedir. Vinciguerra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada korneal hacimde 1 yıllık takip sonunda anlamlı azalma tespit etmişken, Grewal ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmamış (12,13).

Çalışmamızda topografik korneal ön yüzey değişim indekslerinde (Maksimum ön elevasyon, keratokonus indeksleri), postoperatif 1.ayda artış varken, 3.aydan itibaren CXL öncesi değerlere geriledi. Bir yıl sonunda vertikal asimetri indeksinde (IVA) anlamlı azalma saptandı. Koller ve arkadaşları ve Greenstein ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, 1 yıl takipte ön elevasyonda farklılık olmadığı, keratokonus indekslerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiş (14,15).

Tablo 8. Ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlık ölçümü karşılaştırma

Çalışmalar	Göz sayısı	Süre	Δ SKK (μ m)
Raiskup-Wolf ve ark. (9)	142	1 yıl	-2
Raiskup-Wolf ve ark. (9)	66	2 yıl	+21
Vinciguerra ve ark. (12)	28	1 yıl	↓
Caporrossi ve ark. (10)	48	1 yıl	Fark yok
Derakhsan ve ark. (20)	31	6 ay	+9
Goldich ve ark. (16)	14	2 yıl	Fark yok
Goldich ve ark. (16)	14	6 ay	↓
Bizim çalışmamızda	50	1 yıl	-6

Δ SKK: Santral kornea kalınlık farkı (preop vs postop).

Korneal arka yüzey değişim indekslerinde (maksimum arka elevasyon) hiçbir kontrolde anlamlı farklılık saptanmadı. Grewal ve arkadaşları da, benzer şekilde 1 yıl takipte anlamlı farklılık olmadığını belirtmişler (13). Ön kamara derinliği (ÖKD) ve ön kamara hacminde (ÖKH) takiplerimizde anlamlı farklılık saptanmazken, Vinciguerra ve arkadaşları, 1 yıl takipte ön kamara derinliğinde anlamlı azalma olduğunu belirtmiş. Bu durumu CXL sonrasında korneal apeksteki düzleşmeye bağlamış.

Çalışmamızda ultrasonik pakimetre ile yapılan SKK ölçümlerinde, diğer çalışmalara benzer şekilde postoperatif 1 ve 3. aylarda CXL

öncesine göre anlamlı inceleme varken, postoperatif 1.yılda CXL öncesi ile anlamlı farklılık yoktu. Ultrasonik pakimetre ile alınan değerler, topografik optik pakimetreye göre daha kalın ölçüldü. Bu durum topografik optik pakimetre ile alınan ölçümlerde, stromal demarkasyon hattının korneal arka yüzey olarak algılanmasına bağlandı (Tablo 8).

Keratokonusta CXL tedavisi keratokonus progresyonunu durduran cerrahi bir yöntemdir. Tedavi sonrasında görme keskinliğinde anlamlı ancak hafif bir artış sağlanmaktadır. Refraksiyon değerlerinde anlamlı azalma görülürken, keratometrik değerlerde bir miktar düzleşme gerçekleşebilmektedir.

Kollajen çapraz bağlanma tedavisi sonrasında, erken postoperatif dönemde korneada inceleme olsa da, 1 yılın sonunda preoperatif değerlerin korunduğu izlenmektedir. Topografik indekslerde korneal ön yüzeyin daha düzenli bir hale geldiği değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak keratokonusta CXL tedavisi; Topikal anestezi ile uygulanan, görme kaybına veya endotel hasarına neden olmayan ve bir yıllık takipte keratokonus progresyonunu durduran güvenilir ve etkili bir cerrahi yöntemdir.

KAYNAKLAR:

1. Ruyter I. Composites--characterization of composite filling materials: reactor response. *Adv Dent Res* 1988, 2(1):122-133.
2. Golomb G, Schoen FJ, Smith MS, et al. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am J Pathol* 1987, 127(1):122.
3. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620-7.
4. Kamburoglu G, Ertan A. Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg* 2008;24(7):726-9.
5. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti TB, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(2):273-6.
6. Hafezi F, Dejica P, Majo F. Modified corneal collagen crosslinking reduces corneal oedema and diurnal visual fluctuations in Fuchs dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2010;94(5):660-1.
7. Khan YA, et al. Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive

Acanthamoeba keratitis: report of 3 cases. *Ophthalmology* 2011;118(2):324-31.

8. Makdoui K, et al. UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;50(1):95-102.

9. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(5):796-801.

10. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, et al. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010;149(4):585-93.

11. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(1):149-60.

12. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009;116(3):369-78.

13. Grewal DS, Brar GS, Jain R, et al. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(3):425-32.

14. Koller T, Iseli HP, Hafezi F, et al. Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. *Cornea* 2009;28(5):510-5.

15. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(7):1282-90.

16. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, et al. Clinical and Corneal Biomechanical Changes After Collagen Cross-Linking With Riboflavin and UV Irradiation in Patients With Progressive Keratoconus: Results After 2 Years of Follow-up. *Cornea* 2012;31(6):609-14.

17. Spörl E, Terai N, Hausteim M, [Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes]. *Ophthalmologie* 2009;106(6):512-20.

18. Wittig-Silva C, et al. A randomized controlled trial of corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24(7):720-5.

19. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25(4):371-6.

20. Derakhshan A, Shandiz JH, Ahadi M, et al. Short-term Outcomes of Collagen Crosslinking for Early Keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res* 2011;6(3):155-9.

21. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(1):149-60.

22. Asri D, Touboul D, Fournié P, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(2):2137-43

Ürotelyal Neoplazmlar ile Reaktif Lezyonların Ayırımında Sitolojik Özelliklerin Analizi

Analysis of Cytological Features on Differentiation of Reactive Lesions With Urotelial Neoplasms

Aydan Kılıçarslan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Öz.

Amaç; Mesaneden biyopsi alınan vakaların biyopsi tanıları ile bu biyopsiden 3 ay önce yapılan mesane yıkama sitolojilerine (MYS) verilen tanıları karşılaştırmak. Belirlenen sitolojik özelliklerin vakalardaki dağılımını belirlemek.

Materyal – metod: 2008-2012 yılları arasında mesane biyopsisi yapılmadan 3 ay önce MYS olan toplam 152 vaka çalışmaya alındı. Biyopsi tanısı benign olanlar bir grup, papillom, malignite potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazm(PUNLMP), noninvaziv düşük dereceli ürotelyal neoplazm tanıları olanlar; düşük dereceli ürotelyal neoplazm (DDÜN) grubu, non-invaziv yüksek dereceli ürotelyal neoplazm ve invaziv ürotelyal karsinom tanıları olanlar; yüksek dereceli ürotelyal karsinom (YDÜK) olarak üç grup oluşturuldu. Bu gruplar arasında sitoloji ve biyopsi tanıları arasındaki ilişkiye bakıldı. Belirlenen 14 adet sitolojik özelliğin vaka gruplarındaki görülme sıklığına, sensitivite ve spesifitesine bakıldı.

Sonuçlar:

MYS tanısı benign olan 79 vakanın biyopsi tanıları şöyle idi; 66'sı(83,5%) benign, 13'ü(16,4%) ürotelyal neoplazi idi. MYS tanısı "Atipi, reaktif lehine" olan 46 vakanın 34'ü(73,9%) benign ve 12'ü(26,1%) ise ürotelyal neoplazm tanılarından biri idi. MYS tanısı 'Atipi, neoplazi lehine' olan 13 vakanın 8'i(61,5%) benign, 5'i(38,4%) ürotelyal neoplazm tanısı almıştı. MYS tanısı 'Malign' olan 14 vakanın 3'üne (21,4%) benign, 11'ine (78,5%) ürotelyal neoplazm tanısı konmuştu.

Benign grup ile ürotelyal neoplazm grupları arasında görülme sıklığı birbirine yakın sitolojik özellikler; "nükleol belirginliği (DDÜN için sensitivitesi 20%, spesifitesi 76%, YDÜK için sensitivitesi 27%, spesifitesi 76%), veziküler kromatin (DDÜN için sensitivitesi 3%, spesifitesi 98%, YDÜK için sensitivitesi 9%, spesifitesi 98%) kirli zemin (DDÜN için sensitivitesi 7%, spesifitesi 98%, YDÜK için sensitivitesi 27%, spesifitesi 98%) ve bal peteği görünümü (DDÜN için sensitivitesi 47%, spesifitesi 59%, YDÜK için sensitivitesi 36%, spesifitesi 59%) idi.

Benign grup ile ürotelyal neoplastik grup arasında görülme oran farkı en fazla olan sitolojik özellikler; "nükleus/sitoplazma oranında artım (DDÜN için sensitivitesi 67%, spesifitesi 53%, YDÜK için sensitivitesi 100%, spesifitesi 53%), nükleer membran düzensizliği (DDÜN için sensitivitesi 43%, spesifitesi 88%, YDÜK için sensitivitesi 81%, spesifitesi 88%), homojen sitoplazma (DDÜN için sensitivitesi 27%, spesifitesi 94%, YDÜK için sensitivitesi 64%, spesifitesi 94%) ve hiperkromazi (DDÜN için sensitivitesi 53%, spesifitesi 70%, YDÜK için sensitivitesi 82%, spesifitesi 70%) idi.

Sitoplazmik yakalılık bulgusu, az oranda görülmesine rağmen DDÜN ve YDÜK için spesifitesi (97 % oranında) oldukça yüksekti.

Tartışma MYS'lerinde benign grup ile özellikle DDÜN arasında ayırıcı tanıda zorluğa neden olabilecek sitolojik özelliklerin "nükleol belirginliği, veziküler kromatin, kirli zemin ve bal peteği görünümü" olduğunu gösterdik.

"Sitoplazmik yakalılık" sitolojik özelliğide ürotelyal neoplazmların tanısı için destekleyici bir bulgu olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler : Sitoloji, Mesane neoplazileri,, Patoloji

ABSTRACT

Background: To compare the biopsy diagnosis of cases with bladder biopsy and diagnosis of bladder washing cytologies(BWC) which are 3 months prior to bladder biopsy. To determine the distribution of identified cytologic features .

Material-method: There were 152 cases with BWC which was 3 months prior to bladder cytology between 2008 and 2012. First group consisted of benign biopsy diagnosis, second group consisted of low degree urothelial neoplazm by combining papillom and low malignancy potential papiller urothelial neoplazm(PUNLMP) in the noninvasive low degree urothelial neoplazm(LGUN) and finally third one consisted of non-invasive high degree urothelial carcinoma and invasive urothelial carcinoma) in the high degree urothelial neoplazm(HGUC). The relation between cytology and biopsy diagnosis were evaluated. 14 cytological features were identified. These characteristics examined according to frequency of appearance, sensitivity and specificity on groups.

Results : 66(83,5%) cases out of 77 cases with benign cytology diagnosis, found to have benign biopsy diagnosis, remaining 13(16,4%)cases were identified with one of the urothelial neoplazm diagnoses. 34(73,9%)cases out of 46 cases with "atypia, reactive favor" found to be benign in biopsy and other 12(26,1%)cases took one of the urothelial neoplazm diagnosis. There were 13 cases which had 'atypia, neoplasy favor' cytology diagnosis. 8(61,5%) of these cases were benign and 5(38,4%) of them diagnosed with urothelial neoplazm. There were 14 cases with 'Malign' cytology diagnosis. 3(21,4%) of these cases were found to be benign in biopsy, remaining 11(78,5%)cases diagnosed with neoplazm.

Cytological features that caused difficulty in diagnosing due to having close rates in benign and urothelial neoplazm were 'nucleolytic significance (sensitivity 20%, specificity 76% for LGUN, sensitivity 27%, specificity 76% for HGUC), vesical chromatin (sensitivity 3%, specificity 98% for LGUN, sensitivity 9%, specificity 98% for HGUC), dirty floor (sensitivity 7%, specificity 98% for LGUN, sensitivity 27%, specificity 98% for HGUC) and honey pete view (sensitivity 47%, specificity 59% for LGUN, sensitivity 36%, specificity 59% for HGUC)

Cytological features which had the most difference in rates between urothelial neoplazm were increase in nucleus/cytoplasm ratio, nuclear membrane irregularity, cytoplasmic, homogeneity and hyperkromosis.

Even though cytoplasmic collar findings were rare, specificity(97 % rate) for HGUC and LGUN was rather high.

Conclusion :In BWC, it is difficult to make a certain diagnosis between benign and LGUN groups. Cytological features that create hardship in differential diagnosis were nucleolytic significance, vesical chromatin, dirty floor and honey pete view.

Cytoplasmic collar can also be a supportive finding for diagnosis of urothelial neoplazm.

Keyword : Cytology , Urinary Bladder Neoplasms, Pathology

SORUMLU YAZAR /
CORRESPONDING
AUTHOR

Dr. Aydan
Kılıçarslan

Ankara Yıldırım
Beyazıt Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim
Dalı, Ankara

Ankara Atatürk
Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, 06800-
Bilkent/ Ankara

Tel: 03122912525,

e-mail:

dr.kilicayda@gmail.
com

Geliş tarihi /

Received:

01/04/2018

Kabul tarihi /

Accepted:

12/04/2018

GİRİŞ:

Üriner sitoloji ürotelyal karsinomların tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tanı aracıdır (1). Üriner sitolojinin spesifitesi % 95'in üzerinde (2), sensitivitesi ise %29- 74 aralığındadır (3-5). Bu düşük olan sensitiviteyi artırmak için nükleer matriks protein 22 (NMP-22), mesane tümör antiijenleri(BTA Stat/Tarak), Uro Vysion ve ImmunoCyt/Cyt gibi eklenen yeni testler olmuştur (6, 7). Ancak geliştirilmeye çalışılan teknikler idrar içindeki hücre miktarına bağlı olması gibi çeşitli nedenlerden dolayı üriner sitolojiye göre daha kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır (8). Bu sebeplerden dolayı üriner sitoloji, üriner traktın değerlendirilmesinde değerli ve standart yöntemlerden biri olmaya devam etmektedir. İnfeksiyon, taş, verilen tedaviler ve çeşitli enstrumanlar üriner epitel üzerinde reaktif değişikliklere neden olabilmekte (9). Bu reaktif değişiklikler özellikle hafif şiddette atipi içeren veya içermeyen düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazmlardan ayırımında zorluklara neden olmakta (9, 10). Üriner sitolojinin mikroskopik bulgularının değerlendirilmesini geliştirmek ve sitoloji raporlarına bir standardizasyon sağlamak için, 2016 yılında "Üriner sitoloji raporlanması için Paris Sistemi" yayımlanmıştır. Bu sistem içerisinde de bazı sitomorfolojik özellikler reaktif ürotelyal epitel ve düşük dereceli ürotelyal neoplazm içinde tanımlanmıştır (10). Ortak olan bu sitomorfolojik özellikler reaktif / neoplastik lezyonlarının ayırımında tanı zorluğuna neden olmakta.

Biz de bu çalışmamızda; MYS sitoloji tanıları ile biyopsi tanılarını karşılaştırmak ve bir kısım üriner sitoloji özelliklerinin benign, düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazm (DDÜN) ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom (YDÜK) vakalarında değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD:

2008- 2012 yılları arasında, mesane transüretal rezeksiyon biyopsisi yapılmadan üç ay önce mesane yıkama sıvısı sitolojileri olan vakalar araştırmaya alındı. Mesane biyopsisi alındıktan sonra aynı seansda yapılan MYS sitoloji preparatlarını incelemek yerine mesane biyopsisinden önce yapılan MYS sitoloji prepatlarını incelememizin nedeni ; sitolojik özellikleri daha iyi yansıtacağını öngörmemiz idi. Mesane yıkama sıvısı (20-50ml) cyto-spin ile 6 dakıda 1800 rpm olarak döndürüldükten sonra tüp içindeki alt 1/3 kısmındaki süpernatant kısmından hazırlanan yayma preparatlar, havada kurutulup %95'lik alkolle fikse edildikten sonra May-Grünwald Giemsa (MGG) boyası ile boyandı. Bir patolog tarafından sitoloji preparatlarında belirlenen 14 sitolojik özellik değerlendirildi. Mesane biyopsi materyal sonuçlarında benign olan bir grup, papillom, malignite potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP), noninvaziv düşük dereceli ürotelyal neoplazmda birleştirilerek düşük dereceli ürotelyal neoplazm (DDÜN) grubu ve non-invaziv yüksek dereceli ürotelyal neoplazm ile invaziv ürotelyal karsinom birleştirilerek yüksek dereceli ürotelyal karsinom (YDÜK) olarak kabul edilen üç grup oluşturdu. Değerlendirilmeye alınan sitolojik özelliklerin DDÜN ve YDÜK 'da yüzde oranlarına, istatistik analizi (chi-square testi), sensitivite ve spesifitelerine bakıldı.

BULGULAR:

Biz çalışmamızda mesane biyopsi yapılmış vakaların biyopsi tanıları ile bu biyopsiden 3 ay önce yapılan MYS sitoloji tanılarını karşılaştırdık (Tablo 1).

MYS'sinde benign tanısı olan 79 vakadan 66'sına (83,5%) biyopside benign tanısı kondu. Geriye kalan 13 (16,5%) vakanın 12'si (15,13%) DDÜN, 1'i(1,3%) YDÜK ürotelyal

neoplazm tanısı almıştı. MYS tanısı “Atipik, reaktif lehine” olan 46 vakanın 34’ü (73,9%) biyopsi materyalinde benign tanısı almıştı. Geriye kalan 12 vakanın 11’i(23,9%) DDÜN, 1’i(2,2%) YDÜK tanısı verilmişti. MYS tanısı ‘Atipik, neoplazi lehine’ olan 13 vakanın 8’i (61,5%) benign tanısı alırken 3’ü (23%) DDÜN, 2’si(15,3%) YDÜK şeklinde tanı almıştı. MYS tanısı ‘Malign’ olan 14 vakanın biyopsi tanılarına bakıldığında 3 vaka (21,4%) benign tanısı almış ve kalan 6’sı (42,8%) YDÜK, 5’i (35,7%) ise DDÜN tanısı konmuştu.

Sitolojik özelliklerine göre biyopsi tanıları benign olan grup ile DDÜN ve YDÜK olan vaka grupları karşılaştırıldı (Tablo 2). Bu sitolojik özellikler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi ($p>0.05$). Benign grupta sadece nükleol belirginliği DDÜN göre yüksek ve bal peteği görünümü de YDÜK göre daha yüksek oranda rastlandı. Diğer sitolojik özelliklerin hepsi neoplastik süreçlerde daha yüksek bir oranda olduğu saptandı.

Benign grup ile DDÜN grup karşılaştırılmasında sıklığı birbirine en yakın oranlarda olan sitolojik özellikler; nükleol belirginliği, veziküler kromatin, kirli zemin ve bal peteği görünümüydü. Nükleol belirginliği benign grupta 24,3% olarak izlenirken DDÜN grup hastalarında 20,0% olduğu görüldü ve sensitivitesi 20%, spesifitesi 76% oranındaydı . Veziküler kromatin benign grupta 1,8%, DDÜN grubunda 3,3% olarak görüldü ve sensitivitesi 3%, spesifitesi 98% oranındaydı. Kirli zemin benign grupta 1,8% izlenirken DDÜN vakalarında 6,7% oranında varlığı saptandı ve sensitivitesi 7%, spesifitesi 98% oranındaydı (Resim 1a). Bal peteği görünümü benign grupta 41,4% olarak izlenirken DDÜN grup hastalarında 46,7% olduğu izlenmiş ve sensitivitesi 47%, spesifitesi 59% oranındaydı (Resim 1b).

Benign grup ile DDÜN grup karşılaştırılmasında görülme sıklığı bakımından iki grup arasında belirgin fark gösteren sitolojik kriterler; “nükleus/sitoplazma oranında artım (sensitivitesi 67%, spesifitesi 53%), nükleer membran düzensizliği (sensitivitesi 43%, spesifitesi 88%), homojen sitoplazma (sensitivitesi 27%, spesifitesi 94%) ve hiperkromazi (sensitivitesi 53%, spesifitesi 70%) idi (Resim 2a-b) .

Benign grup ile DDÜN grupları arasında orta derece birliktelik gösteren sitolojik özellikler ; selülarite,ekzantrik nükleus, nükleer molding, irregüler papilla, sitoplazmik yakalık ve atipik tek hücredir (Resim 2c-d) .

YDÜK vakalarındaki sitolojik özelliklerin dağılımına, sensitivite ve spesifite oranlarına bakıldı (Tablo 2).

YDÜK ile benign gruplar arasında birbirine yakın oranlarda izlenen sitolojik kriterler ; nükleol belirginliği (sensitivitesi 27%, spesifitesi 76%) , veziküler kromatin (sensitivitesi 9%, spesifitesi 98%) ve bal peteği görünümü (sensitivitesi 36%, spesifitesi 59%) idi.

Benign grup ile YDÜK grupları arasında en büyük farka sahip olan sitolojik kriterler ; nükleus / sitoplazma oranındaki artış (sensitivitesi 100%, spesifitesi 53%), nükleer membran düzensizliği (sensitivitesi 81%, spesifitesi 88%), homojen sitoplazma (sensitivitesi 64%, spesifitesi 94%) ve hiperkromazi (sensitivitesi 82%, spesifitesi 70%) idi Ayrıca ekzantrik nükleus, nükleer molding sensitivitesi ve irregüler papiller yapıların varlığı da görülme oranları arasında belirgin fark içermekteydi.

Ayrıca kirli zemin,sitoplazmik yakalık ve atipik tek hücre sitolojik kriterleri benign ve YDÜK arasında orta derecede bir birliktelik göstermekte idi

Raporlanan sitoloji tanıları	Raporlanan biyopsi tanıları						Toplam
	Benign	Papillom	PUNLMP	Non-invaziv low	Non-invaziv high	İnvaziv	
Benign	66 83,5%	6 7,5%	1 1,3%	6 7,6%	1 1,3%	0 0,0%	79 100,0%
Atipi, reaktif lehine	34 73,9%	2 4,3%	1 2,21%	6 13,0%	2 4,3%	0 0,0%	46 100,0%
Atipi, neoplazi lehine	8 61,5%	0 0,0%	1 7,7%	2 15,4%	1 7,7%	1 7,7%	13 100,0%
Malign	3 21,4%	0 0,0%	1 7,1%	4 28,6%	5 35,7%	1 7,1%	14 100,0%
Toplam	111 73,0%	8 5,2%	4 2,6%	18 11,8%	9 5,3%	2 1,3%	152 100%

Tablo 1.Sitoloji tanıları ile biyopsi tanılarının karşılaştırılması

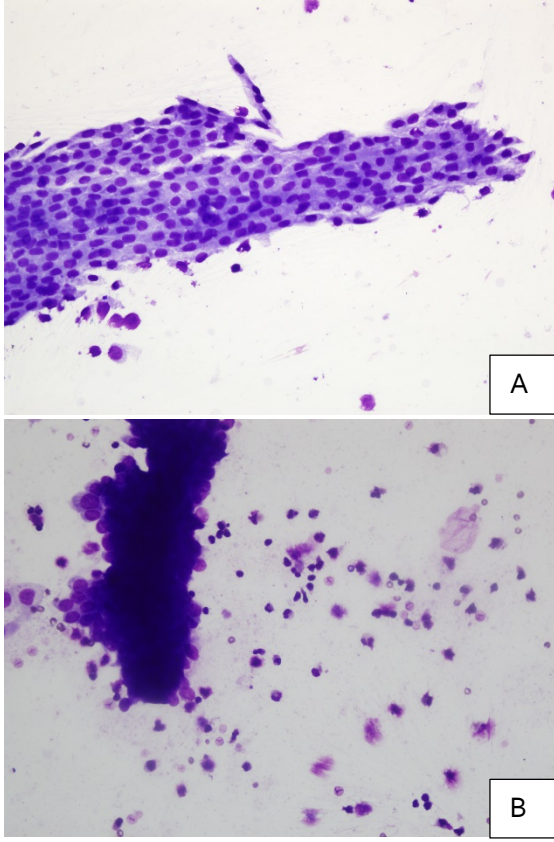
TARTIŞMA:

Mesane yıkama sıvısı işleminin ek bir maliyet getirmemesi ve sitoloji preparatlarının hazırlanması da hemen her patoloji merkezinde yapılabilmesi nedeni yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak üriner sitoloji çalışmasında benign ve malign ayrımını yapmak her zaman kolay olmayabilir, bazı zorluklar taşıyabilmektedir. Bu yaygın olarak kullanılan tanı araçlarında yaşanan zorlukların tanınması ve standardize edilmesi için çok sayıda araştırmalar yapılmıştır (11-14). Bu çalışmada mesane yıkama sıvılarına verilen sitoloji tanıları ile biyopsi tanılarını karşılaştırdığımızda; sitolojide benign tanısı almış 79 vakanın 12 (15,1%)' DDÜN ve 1 tanesi (1,2%) de YDÜK tanısı almıştır. Ayrıca 'atipi, reaktif lehine' sitoloji tanısı alan 46 vakanın 1 tanesi (2,1%) DDÜN ve 11'i (23,9%) YDÜK tanısı almıştır (Tablo 1). Bu bulgular da benign ve DDÜN vaka gruplarına tanı

verilmesi aşamasında zorluklar ile karşılaştığımızı ortaya koydu. Neoplastik süreçler ilişkili sitolojik özellikleri daha net ortaya koymamız gerektiğini gösterdi.

Raab S ve arkadaşları tarafında mesane yıkama sıvılarında düşük dereceli neoplazmlarda çok rastlanan sitolojik özellikler olarak nükleus/sitoplama oranında artış, hafif nükleer membran düzensizliği ve homojen sitoplazma olarak tariflenmiştir (15). Paris sınıflamasına göre de YDÜK'un karakteristik bulgularının olmaması, nükleus/sitoplama oranında artış, hafif nükleer membran düzensizliği ve homojen sitoplazma DDÜN için tanısal nitelendirilmiştir (16). Bizde çalışmamızda DDÜN 'ları benign gruptan ayırmada membran düzensizliği (sensivitesi 43%, spesifitesi 88%) en sensitiv özellik olarak bulduk. Ayrıca nükleus / sitoplazma oranında artım (sensivitesi 67%, spesifitesi 53%), hiperkromazi (sensivitesi 53%, spesifitesi 70%) ve atipik tek hücre (sensivitesi

53, spesifitesi 70%) DDÜN ayırmada önemli sitolojik özellikler olduğu gösterdik.



Resim 1a: Bal peteği şeklinde dizilim gösteren reaktif ürotelyal hücreler,

1b; Neoplastik hücrelerden oluşan papilla ve dejenere hücre kalıntıları ile inflamatuvar hücrelerden oluşan kirliliğin zemini (MGG x 400).

Literatürde bir çalışmada atipik tek hücrelerde izlenen nükleer membran düzensizliği, hiperkromazi ve kaba granüler kromatin yapısının malignite için prediktif değere sahip olduğunu ve kaba kromatin yapısının Paris Sistemini destekler şekilde diğer özelliklerden daha spesifik olduğunu göstermişlerdir (17). Chu Y.C ve arkadaşları nükleer değişiklikler ve sitoplazmik homojeniteyi DDÜN tanısında major rol oynayan sitolojik kriterler arasındadır (18). Bir başka çalışmada ise nükleer membran düzensizliğinin olası tümör varlığını tam olarak dışlamadığını göstermiş (11). Deshpande ve McKee nükleer membran düzensizliğinin ve hiperkromazi ile birlikteliğinin güçlü bir şekilde YDÜK'ü tanısını desteklemekte olduğunu göstermişlerdir (19). Ek olarak Kiyoshi Tone ve

arkadaşları yaptıkları çalışmada tek başına nükleus /sitoplazma oranında artışın benign ve malign ayrımı için yeterli olamayacağını bildirmişlerdir (12) Araştırmamızda benign ile DDÜN grupları arasında ortak olabilecek ve bize tanı zorluğu yaratan sitolojik özelliklerin nükleol belirginliği, kirliliğin zemini, ekzantrik nükleus ve bal peteği görünümü olduğunu tespit ettik. Literatürde de benzer sonuçlar yayınlanmıştı. Çeşitli infeksiyöz ajanlar, immünoterapi, radyoterapi ve kemoterapi gibi nedenler ile nükleer membran bozukluğu, nükleol belirginliği ve kirliliğin zemine bağlı olabilir (9, 16), Bal peteği görünümü bazı araştırmalarda benign olan vaka gruplarında daha çok bildirilmiştir (10). Bu sebeplerden dolayı bu sitolojik özellikleri değerlendirirken vakaya ait klinik bulgularında bilinmesinde faydalı olacaktır.

Homojen sitoplazma, selülarite, nükleer molding ve irregüler papilla gibi sitolojik özellikler de DDÜN gruplarında benign olan gruplara göre kısmen daha yüksek oranda olduğunu tespit ettik.

YDÜK vakalarında nükleus/sitoplazma oranında artım, nükleer membran düzensizliği, homojen sitoplazma, hiperkromazi, nükleer molding, sitoplazmik yakalık ve atipik tek hücre benign gruba göre daha yüksek yüzdeler gibi sitolojik özellikler ile izlenmekteydi. Bu özelliklerin sensitivite ve spesifite oranları da yüksekti. YDÜK'daki bu sitolojik özellikler DDÜN grupları ile karşılaştırıldığında da benzer oranlardaydı.

Çalışmamızda Paris sınıflamasında belirtilen tanı kriteri içerisinde olmayan, nükleus çevresinde şeffaf bir halo olarak tariflenen 'sitoplazmik yakalık' bulgusu, az oranda görülmesine rağmen DDÜN ve YDÜK için spesifitesi (97 % oranında) oldukça yüksekti. "Sitoplazmik yakalık" da DDÜN ve YDÜK tanı için destekleyici bir bulgu olarak kullanılabilir.

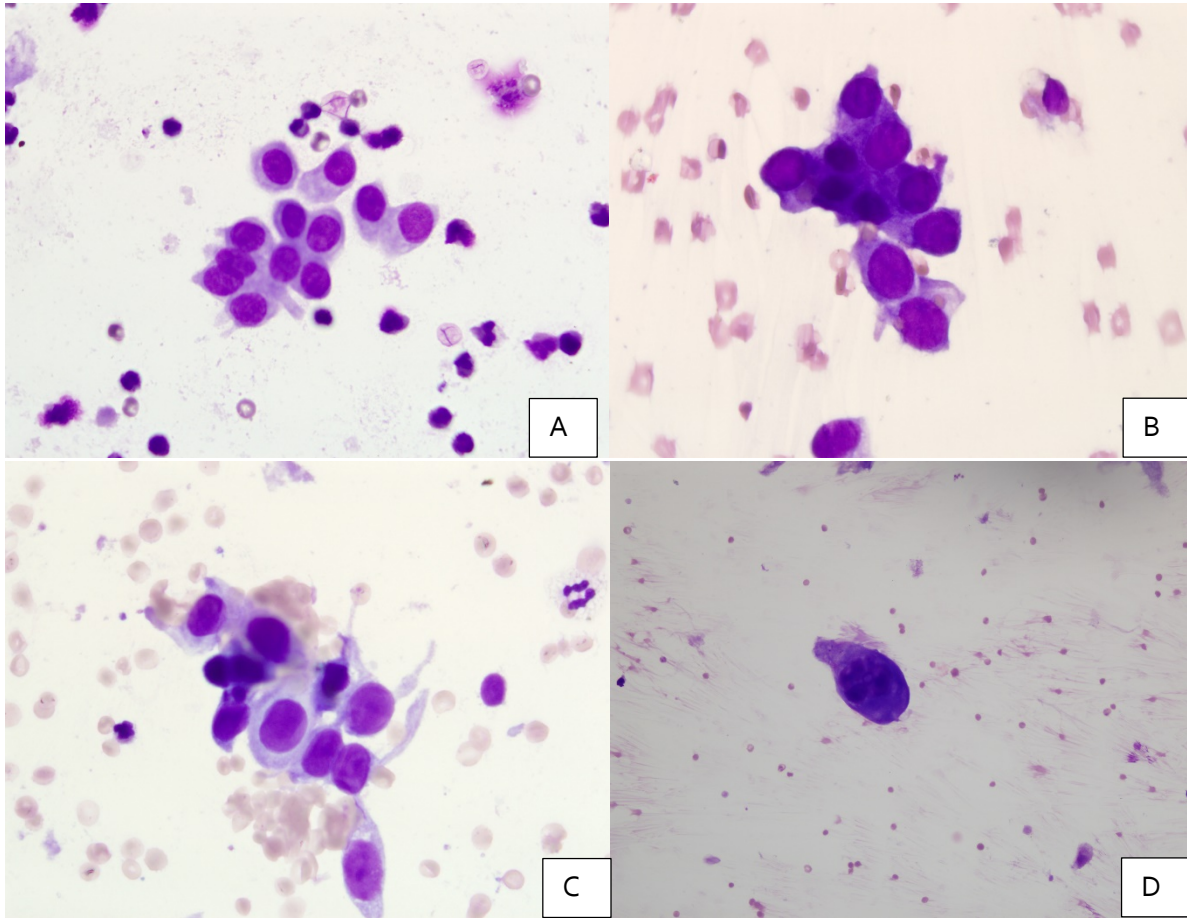
Üriner sitolojide benign vakaları, DDÜN ve YDÜK vakalarından ayırt etmek için sitomorfolojik özellikleri değerlendirmek ilk adımdır. Ancak reaktif pek çok süreçler

sitoplazmik ve nükleer değişikliklere neden olabilmektedir. DDÜN ve YDÜK sitoloji tanısı verilirken sitomorfolojik özellikler bütün

olarak algılanmalı ve beraberlikleri göz önünde tutulmalıdır

Tablo 2. Sitolojik özelliklere göre vaka dağılımı

SİTOLOJİK ÖZELLİKLER	BENİGN	ÜROTELYAL NEO. DÜŞÜK DERECELİ	SENSİVİTE SPESİVİTE	ÜROTELYAL KARS. YÜKSEK DERECELİ	SENSİVİTE SPESİVİTE
NÜKLEUS / SİTOPLAZ. ORANINDA ARTIŞ	52 46,8%	20 66,7%	67% 53%	11 100,0%	100% 53%
NÜKLEER MEMBRAN DÜZENSİZLİĞİ	13 11,7%	13 43,3%	43% 88%	9 81,8%	81% 88%
HOMOJEN SİTOPLAZMA	7 6,3%	8 26,7%	27% 94%	7 63,6%	64% 94%
SELLÜLARİTE	30 27,0%	13 43,3%	57% 27%	6 54,5%	45% 27%
NÜKLEOL BELİRGİNLİĞİ	27 24,3%	6 20,0%	20% 76%	3 27,3%	27% 76%
HİPERKROMAZİ	33 29,7%	16 53,3%	53% 70%	9 81,8%	82% 70%
VEZİKÜLER KROMATİN	2 1,8%	1 3,3%	3% 98%	1 9,1%	9% 98%
KİRLİ ZEMİN	2 1,8%	2 6,7%	7% 98%	3 27,3%	27% 98%
EKZANTRİK NÜKLEUS	22 19,8%	11 36,7%	37% 80%	6 54,5%	55% 80%
NÜKLEER MOLDİNG	20 18,0%	10 33,3%	33% 82%	7 63,6%	67% 82%
İRREGÜLER PAPİLLER	17 15,3%	10 33,3%	33% 85%	6 54,5%	55% 85%
SİTOPLAZMİK YAKALIK	3 2,7%	5 16,7%	17% 97%	4 36,4%	36% 97%
BAL PETEĞİ GÖRÜNÜMÜ	46 41,4%	14 46,7%	47% 59%	4 36,4%	36% 59%
ATİPİK TEK HÜCRE	2 1,8%	6 20,0%	53% 70%	3 27,3%	82% 70%
TOPLAM	111 100%	30 100%		11 100%	



Resim 2a: Homojen sitoplazmalı ve sitoplazmik yakalık içeren atipik ürotelyal hücreler, **2b;** Hiperkromatik nükleuslu ve nükleer membran düzensizliği gösteren atipik ürotelyal hücreler, **2c;** Sitoplazmik yakalık içeren atipik ürotelyal hücreler, **2d;** Belirgin atipi gösteren tek hücre (MGG x 400).

KAYNAKLAR:

1. Gaston KE, Pruthi RS: Value of urinary cytology in the diagnosis and management of urinary tract malignancies. *Urology* 2004, 63(6):1009-1016.
2. Bastacky S, Ibrahim S, Wilczynski SP, Murphy WM: The accuracy of urinary cytology in daily practice. *Cancer* 1999, 87(3):118-128. PMID: 10385442.
3. Tetu B, Tiguert R, Harel F, Fradet Y: ImmunoCyt/uCyt+ improves the sensitivity of urine cytology in patients followed for urothelial carcinoma. *Mod Pathol* 2005, 18(1):83-89. PMID: 15389253.
4. Moonen PM, Merckx GF, Peelen P, Karthaus HF, Smeets DF, Witjes JA: UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2007, 51(5):1275-1280; discussion 1280.
5. Bergman J, Reznicek RC, Rajfer J: Surveillance of patients with bladder carcinoma using fluorescent in-situ hybridization on bladder washings. *BJU Int* 2008, 101(1):26-29.
6. Abd El Gawad IA, Moussa HS, Nasr MI, El Gemae EH, Masooud AM, Ibrahim IK, El Hifnawy NM: Comparative study of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of bladder cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2005, 17(3):193-202.
7. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, N'Dow J, Nabi G, Cook J, Vale L: Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 2010, 14(4):1-331.
8. Hughes JH, Raab SS, Cohen MB: The cytologic diagnosis of low-grade transitional cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000, 114 Suppl:S59-67. PMID: 11996171.
9. Thiryayi SA, Rana DN: Urine cytopathology: challenges, pitfalls, and mimics. *Diagn Cytopathol* 2012, 40(11):1019-1034.

10. Cakir E, Kucuk U, Pala EE, Sezer O, Ekin RG, Cakmak O: Cytopathologic differential diagnosis of low-grade urothelial carcinoma and reactive urothelial proliferation in bladder washings: a logistic regression analysis. *Apmis* 2017, 125(5):431-436.

11. Mokhtar GA, Al-Dousari M, Al-Ghamedi D: Diagnostic significance of atypical category in the voided urine samples: A retrospective study in a tertiary care center. *Urol Ann* 2010, 2(3):100-106.

12. Tone K, Kojima K, Hoshiai K, Kumagai N, Kijima H, Kurose A: An ancillary method in urine cytology: Nucleolar/nuclear volume ratio for discrimination between benign and malignant urothelial cells. *Diagn Cytopathol* 2016, 44(6):483-491.

13. Bhatia A, Dey P, Kakkar N, Srinivasan R, Nijhawan R: Malignant atypical cell in urine cytology: a diagnostic dilemma. *Cytojournal* 2006, 3:28.

14. Potts SA, Thomas PA, Cohen MB, Raab SS: Diagnostic accuracy and key cytologic features of high-grade transitional cell carcinoma in the upper urinary tract. *Mod Pathol* 1997, 10(7):657-662.

15. Raab SS, Slagel DD, Jensen CS, Teague MW, Savell VH, Ozkutlu D, Lenel JC, Cohen MB: Low-grade

transitional cell carcinoma of the urinary bladder: application of select cytologic criteria to improve diagnostic accuracy [corrected]. *Mod Pathol* 1996, 9(3):225-232.

16. Wojcik EM, Antic T, Chandra A, Cohen MB, McCroskey Z, Ro JY, et al. Low grade urothelial neoplasia (LGUN). In: Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DFI, editors. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*. Switzerland: spinger, 2016: 75-86.

17. Glass R, Rosen L, Chau K, Sheikh-Fayyaz S, Farmer P, Coutsouvelis C, Slim F, Brenkert R, Das K, Raab S, Cocker R: Analysis of the Cytomorphological Features in Atypical Urine Specimens following Application of The Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Acta Cytol* 2018, 62(1):54-61.

18. Chu YC, Han JY, Han HS, Kim JM, Suh JK: Cytologic evaluation of low grade transitional cell carcinoma and instrument artifact in bladder washings. *Acta Cytol* 2002, 46(2):341-348.

19. Deshpande V, McKee GT: Analysis of atypical urine cytology in a tertiary care center. *Cancer* 2005, 105(6):468-475..

Kemik Defekti Oluşturulan Ratlarda Chitosan Acetate'ın Erken Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisi

Effects of Chitosan Acetate on Early Bone Healing in The Rats That Create Bone Defect

Ebru Güler¹, Mustafa Burak Sayhan², Ömer Salt², Mert Çiftdemir³, Nuray Can⁴

¹ Aksaray Devlet Hastanesi Acil Servis, Türkiye

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Edirne, Türkiye

³ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Edirne, Türkiye

⁴ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Edirne, Türkiye

Öz.

Amaç: Kırık iyileşmesi, oldukça karmaşık patofizyolojik olayları içermesi ve sağaltımında multidisipliner yaklaşımlara gerek olmasından dolayı araştırmacıların üzerinde birçok çalışma yaptıkları bir alandır. Kırık iyileşmesini olumlu etkileyen ajanların bir kısmı klinikte kullanım alanı bulmuştur. Kemik iyileşmesinde kullanılan ideal materyalin kemik onarımı üzerine etkili, uygulanması kolay nitelikleri bulunmalıdır. Çalışmamızda kemik defekti oluşturulan ratlarda Chitosan Acetate Bandage'nin kemik iyileşmesi üzerine etkisini inceledik.

Materyal ve Metod: Tibiasında kemik defekti oluşturulan ve her biri on rat içeren iki çalışma grubu oluşturuldu. Birinci grupta; defekt serum fizyolojik ile irrigate edildi ve 7. günde kemik segmenti alındı. İkinci grupta; defekte Chitosan Acetate Bandage emdirildi ve 7. günde kemik segmenti alındı. Örnekler osteoblastik aktivite, inflammatuar yanıt ve fibrozis skorları yönünden histopatolojik olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler için ki kare testi kullanıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular: Yedinci gün değerlendirilen osteoblastik aktivite (Evre 4), inflammatuar yanıt (Evre 4) skorları Chitosan uygulanan grupta normal salin uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilirken, fibrozis skorları (Evre 3, 4) yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Kemik defekti oluşturulan ratlarda Chitosan Acetate Bandage'nin kemik iyileşmesi üzerine histopatolojik değerlendirmeler göz önüne alındığında olumlu olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Chitosan Acetate, Kemik iyileşmesi, Travma

ABSTRACT

Aim: Bone healing is a complex process which includes pathophysiologic events that need a multidisciplinary approach. Because of that most authors have studies on this process. The agents which effect the bone healing positively, have a clinic usage. The best material to use for bone healing have to be effected on bone repair, and easy to use. In our study, we aimed to investigate the effects of Chitosan Acetate Bandage on bone healing.

Materials and Methods: Two separate study groups were formed each one including ten rats that create defects on their tibias. In the first group, the defect had been irrigated by serum physiologic and the bone biopsies had taken form bone on the seventh day. In the second group, Chitosan Acetate Bandage had applied to the defect and the bone biopsies had taken form bone on the seventh day. The samples evaluated histopathologically for osteoblastic activite, inflammatory response and fibrosis scores. Ki kare test was employed to statistically analysis of the data and the significance line accepted as $p < 0.05$.

Results: Osteoblastic activite (Stage 4) and inflammatory response (Stage 4) were statistically significant high in Chitosan group according to normal salin group. However there were no statistically significant results for fibrosis scores (Stage 3, 4) between two groups.

Conclusion: We determined positive effects of Chitosan Acetate on rats, that have bone defects by histopathologic evaluations.

Key words: Chitosan Acetate, Bone healing, Trauma

SORUMLU YAZAR /
CORRESPONDING
AUTHOR

Dr. Mustafa Burak Sayhan.

Trakya Üniversitesi Tıp
Fakültesi

Acil Tıp Anabilim Dalı

Balkan Yerleşkesi 22300
Edirne, Türkiye

Tel: +90 532 7000095

Fax: +90 284 2234203

E mail:
mustafaburak@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:
12/01/2018

Kabul tarihi / Accepted:
20/03/2018

GİRİŞ :

Trafik kazaları, darp, yüksekten düşme, ateşli silah yaralanması, spor yaralanmaları ve iş kazaları ile oluşan kas iskelet sistemi yaralanmaları, sebep oldukları morbidite ve mortalite ile Dünya'nın pek çok yerinde toplumsal bir sağlık sorunu haline gelmiştir (1,2). Bu travmaların büyük çoğunluğunda kemik kırıkları oluşmaktadır. Bu kırıklara en kısa zamanda ve en etkin yolla müdahale edilmesi gerekmektedir.

Kırık iyileşmesi yumuşak doku iyileşmesine oranla daha yavaş ilerler. Bu da tedavi sırasında oluşabilecek sorunları beraberinde getirmektedir. Kaynama gecikmesi veya kaynamamanın neden olduğu kronik, fonksiyonel ve fizyolojik bozukluk, artan hasta morbiditesi ve stres gibi sorunların yanında, yol açtığı ekonomik zararlar, araştırmacıları yeni tedavi yöntemleri geliştirmeye yöneltmiştir (2). Kırık iyileşmesini hızlandırmada etkili, düşük maliyetli ve güvenilir tedavi yöntemleri geliştirilmesi hem hastanın günlük yaşantısına daha erken dönmesini sağlayacak, hem de tedavi maliyetlerinde azalmaya neden olacaktır (3). Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler ve tedavi şekilleri ile ilgili birçok çalışma yapılmış, bunların bir kısmı da klinik pratikte kullanılmaktadır (4,5).

Chitin; yengeç, karides gibi kabuklu deniz canlılarının dış iskeletlerinde, kelebek kanatlarında, bazı bakteri ve mantarların hücre duvarlarında yer alan ve doğada selülozdan sonra ikinci sıklıkta bulunan polimer yapılı biyolojik bir materyaldir (6). Chitin'in deasetilasyonu ile elde edilen, reaktif fonksiyonel amino grupları sayesinde çeşitli fonksiyonlar kazanan chitosan'ın çeşitli tıp ve eczacılık alanlarında kullanımı araştırılmaktadır (7,8,9).

Son yıllarda, Chitosan içeren bandajların insan vücuduna toksik etkileri olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiş ve dokular üzerine hemostatik ve antimikrobiyal etkileri göz

önünde bulundurularak klinik kullanıma girmiştir (7,10-13).

Literatürde Chitosan'ın doku rejenerasyonunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ancak kemik iyileşmesi üzerinde etkisini gösteren kısıtlı sayıda çalışma tespit edilmiştir. Bu çalışmada; deneysel olarak kemik defekti oluşturulan ratlarda Chitosan Acetate Bandage'in (CAB) (HemCon®, HemCon Medical Technologies Inc. (Portland,Oregon,USA) erken kemik iyileşmesi üzerine etkisi incelendi.

MATERYAL VE METOD:

Bu çalışma Ulusal Sağlık Enstitüsünün yayınladığı, "Laboratuar Hayvanlarının Bakım Ve Kullanım Kılavuzu" na uygun şekilde planlanmış ve yürütülmüştür. Etik Kurul onayı alındıktan sonra rastgele seçimle belirlenen onarlı 2 gruptan oluşan, ağırlıkları 180-200 gram arasında değişen toplam 20 adet Sprague-Dawley tipi rat çalışmaya alındı.

Çalışma grupları

Grup NaCl (n= 10): Kemik defekti oluşturulması sonrasında defektin serum fizyolojik ile irrije edilmesi şeklinde işlem yapılan ve 7. günde kemik segmenti alınan grup. Grup CAB (Chitosan Acetate Bandage) (n= 10): Kemik defekti oluşturulması sonrasında defekte CAB emdirilmesi şeklinde işlem yapılan ve 7. günde kemik segmenti alınan grup. Deneklere uygulanan anestezi protokolü Deneklerin, 50 mg/kg dozda ketamine hydrochloride (Ketalar®; Pfizer İlaçları Ltd.Sti, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine hydrochloride (Rompun®; Bayer, Türk Kimya San. Ltd. Sti. İstanbul, Türkiye) intramuskuler enjeksiyonu ile anestezisi sağlandı.

Defekt oluşturma

Lokal saha temizliği Polividon İyot (Batticon® Antiseptik Solüsyon, Adeka İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş, İstanbul, Türkiye) ile yapıldı. Tibia distalinde, anterior cilt üzerinde 5 mm uzunluğunda longitudinal cilt insizyonu yapıldı.

Cilt, cilt altı bağ dokusu geçildi ve tibialis anterior kasının lateralize edilmesinin ardından, periost membran kemik yüzeyinden alındı. Tibia distalinde anterior kısımda uzunluğu 5 mm, genişliği 1 mm, derinliği 1 mm olacak şekilde kemik defekti elektrikli matkap kullanılarak oluşturuldu. Kemik defektinin uygunluğunun sağlanması için matkap ucuna defekt boyutuna karşılık gelen boyutlara sahip 1 mm uzunlukta işaretlenmiş 1 mm çapında paslanmaz çelik stent yerleştirildi. Oluşturulan defekt sonrasında grup NaCl'de defekt sadece serum fizyolojik ile irrigate edildi ve herhangi bir ilaç uygulanmadı. Grup CAB'de defekte uygun boyutta CAB kesilerek defekt yüzeyi kapatıldı. Her iki grupta da 5/0 polypropylene (Prolene®; Ethicon, USA) sütür materyali kullanılarak kas ve cilt sütürasyonu gerçekleştirildi. Cerrahi sonrasında tüm ratlar kendilerine ayrılmış olan kafeslere alındı. Perioperatif ve postoperatif dönemde hiçbir denek kaybedilmedi ve hiçbir denekte komplikasyon gelişmedi. Aynı gün içerisinde rutin beslenmelerine devam eden deneklere hareket kısıtlayıcı hiçbir uygulama yapılmadı. Deneklerin tümünün postoperatif birinci günün sonunda serbest bir şekilde mobilize oldukları gözlemlendi. Denekler 7 gün boyunca herhangi bir diyet kısıtlaması yapılmadan standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

Deneyin 7. gününde kemik defekti oluşturulmasında kullanılan anestezi yöntemiyle ratların anestezisi sağlandıktan sonra, femur distalinden ayak bileğine kadar anteriordan orta hat longitudinal cilt insizyonu yapıldı. Cilt ve cilt altı bağ dokular geçildi. Tibialis anterior kasının tendonu vertikal olarak kesildi ve diz eklemi kapsülüne ulaşıldı. Diz eklemine stabilize eden anterior kapsül, çapraz bağlar ve posterior kapsül anteriordan posteriora doğru ayrıldı.

Tibianın anteromedial yüzünden tibialis anterior kasının diseksiyonu gerçekleştirildi. Peroneal kaslar tibianın posterolateral yüzünden diseke edildi extensör ve fleksör kaslar anterior ve posterior tibiadan proksimalden distale diseke edilerek ayak

bileğine ulaşıldı. Aşil tendonu ve ayak bileği eklem kapsülü kesilerek bacak segmenti yumuşak dokudan arındırıldı. Denekler diz ve ayak bileği dezartikülasyonu uygulanmak suretiyle tibiaları alındıktan sonra, servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.

Doku hazırlanması ve histopatolojik inceleme Histopatolojik inceleme için alınan her bir kemik segmentinin % 10'luk formaldehid solusyonu içerisinde bir gece +40 C de fikse edilmesini takiben, bu segmentler saline ile yıkandı ve yeterli dekalsifikasyon sağlanana kadar formik asitte bekletildi. Fiksasyon sonrasında parafine gömülen segmentler ince kesitler elde edilecek şekilde mikrotom ile kesildi. Doku kesitleri Hematoksilin-Eozin ve Mason-Trikrom boyası ile boyanarak çalışma hakkında bilgisi olmayan bir patoloji uzmanı tarafından kör olarak ışık mikroskopunda kantitatif olarak değerlendirildi.

İnflamatuar yanıt, fibrozis ve yeni kemik oluşumu (osteoblastik aktivite) skorları bu evrelerle ilişkili hücrelerin sayımı ve bunların toplam hücre sayısına oranı tespit edilerek belirlendi. %0-25 yok (Evre 1), % 25-50 hafif (Evre 2), % 50-75 orta (Evre 3), % 75-100 ileri (Evre 4) şeklinde yorumlandı (14).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 20 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Grup içi karşılaştırmalarda gruplar normal dağılım göstermediği için Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırma yöntemi olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların kendi aralarındaki karşılaştırmalarda $p < 0.01$, diğer karşılaştırmalarda ise $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Histopatolojik değerlendirmede; kemik defekti oluşturulmasının 7. gününde gruplar arası inflammatuar yanıt skorları (Evre 4) karşılaştırıldı ve chitosan uygulanan grupta inflammatuar yanıt skoru, normal saline uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0.010$).

Grupların inflamatuvar yanıt skoru evrelerine göre dağılımı Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1. Grupların inflamatuvar yanıt skoru evrelerine göre dağılımı

İnflamatuvar Yanıt Skoru	Grup NaCl (n=10)	Grup CAB (n=10)	p*
Evre I	4	0	0.143
Evre II	4	0	0.143
Evre III	1	3	0.291
Evre IV	1	7	0.010

NaCl: Sodyum Klorür; CAB: Chitosan Acetate Bandage.

*ki kare testi, * $p < 0.05$.

Sodyum klorür grubu ile CAB gruplarının Evre 4 inflamatuvar yanıt skorlarının değerlendirildiği histopatolojik görüntü örnekleri Şekil 1'de verilmiştir.

Histopatolojik değerlendirmede kemik defekti oluşturulmasının 7. gününde gruplar arası osteoblastik aktivite skorları (Evre 4) karşılaştırıldı ve chitosan uygulanan grupta osteoblastik aktivite skoru, normal salin uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0.005$).

Grupların osteoblastik aktivite skoru evrelerine göre dağılımı Tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

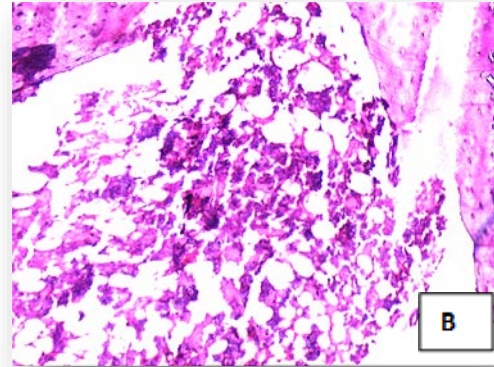
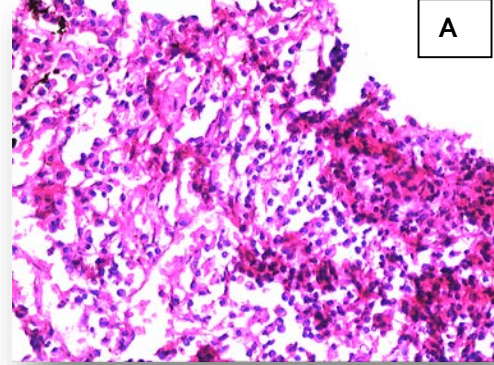
Tablo 2. Grupların osteoblastik aktivite skoru evrelerine göre dağılımı

Osteoblastik Aktivite Skoru	Grup NaCl (n=10)	Grup CAB (n=10)	p*
Evre I	4	0	0.143
Evre II	5	0	0.116
Evre III	1	4	0.152
Evre IV	0	6	0.005

NaCl: Sodyum Klorür; CAB: Chitosan Acetate Bandage.

*ki kare testi, * $p < 0.05$

Sodyum klorür grubu ile CAB gruplarının Evre 4 osteoblastik aktivite skorlarının değerlendirildiği histopatolojik görüntü örnekleri Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 1. Evre 4 inflamatuvar yanıt skorunun histopatolojik değerlendirilmesi:

A-NaCl grubu, B-CAB grubu (H&EX100)

Histopatolojik değerlendirmede kemik defekti oluşturulmasının 7. gününde gruplar arası fibrozis skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Grupların fibrozis skoru evrelerine göre dağılımı Tablo 3'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

TARTIŞMA:

Kırık; iç veya dış kuvvetler sonrası kemiğin anatomik bütünlüğünün tam veya kısmen bozulması olarak tanımlanabilir (15). Kırık iyileşmesi, oldukça karmaşık patofizyolojik olayları içermesi ve sağaltımında

multidisipliner yaklaşımlara gerek duyulması nedeniyle üzerinde araştırmacıların pek çok çalışma yürüttükleri bir alandır. Kırık iyileşmesini olumlu etkileyen ajanların bir kısmı kendine klinikte kullanım alanı bulmuştur (4,5,11,16,18).

Tablo 3. Grupların fibrozis skoru evrelerine göre dağılımı

Fibrozis Skoru	Grup NaCl (n=10)	Grup CAB (n=10)	p*
Evre I	4	0	0.143
Evre II	4	2	0.314
Evre III	2	5	0.175
Evre IV	0	3	0.105

NaCl: Sodyum Klorür; CAB: Chitosan Acetate Bandage.

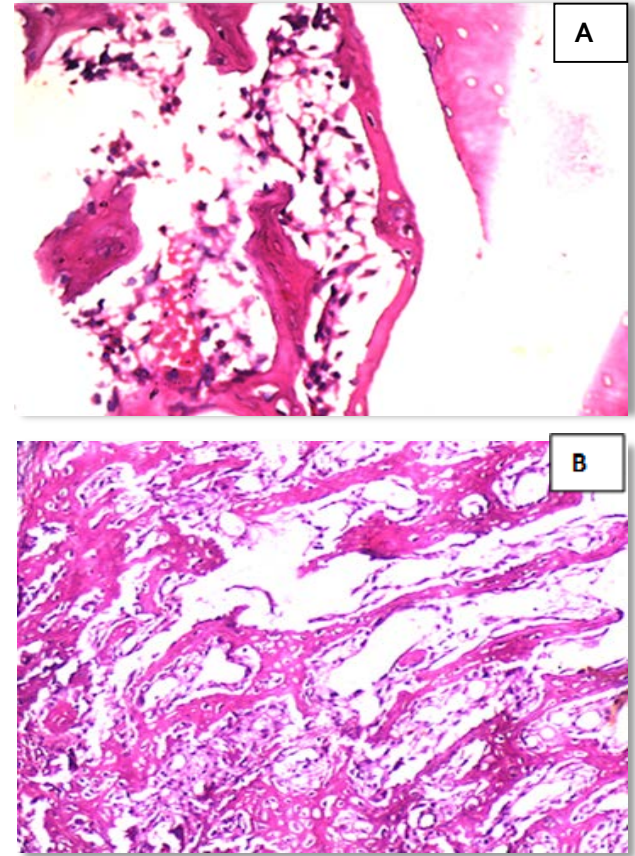
*ki kare testi, *p<0.05.

Kemik iyileşmesinde kullanılan ideal materyal; kemik onarımı üzerine etkili ve kolay uygulanabilir nitelikte olmalıdır. Doğada bulunan kaynaklardan bol miktarda elde edilebilen bir biyopolimer olan Chitosan'ın, vücuda toksik özelliğinin olmaması, yüksek biyoyumu yanında doku rejenerasyonunu uyarıcı etkileri de bulunmaktadır (8,11,12,13). Chitosan'ın toz, jel, sulandırılmış formu ve bandaj şeklinde kullanım türleri bulunmaktadır. Chitosan antimikrobiyal ajan olarak, kemik dokusunun yerini alarak ve hemostatik aktivite göstererek yara iyileşmesini hızlandırması doku mühendisliği alanında yeni ufuklar açmaktadır (7,9,11,13).

Shin ve ark. (19) tibia hasarında deri altı bağ dokusuna nanofiber Chitosan membranlarını implante ederek yaptıkları çalışmada, Chitosan'ın kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir. Ardakani ve ark. (11) ise rat tibiasında oluşturdukları defekte Chitosan'ı toz halinde uygulamışlar ve yeni kemik oluşumunun anlamlı derecede arttırdığını göstermişlerdir.

Literatür taramalarında; daha önceki kemik iyileşme modellerinde CAB uygulanmasına

ilişkin bilgiye rastlanılmamıştır. Çalışmamızda Chitosan'ı bandaj şeklinde kullanarak kemik defektlerine temasla birlikte (emdirerek) lokal absorsiyonu artırmayı amaçladık.



Şekil 2. Evre 4 osteoblastik aktivite skorunun histopatolojik değerlendirilmesi: A-NaCl grubu, B-CAB grubu (H&EX100)

Li ve ark. (20) tavşanlarda eklem dışı tendon-kemik iyileşme modelini kullanarak yaptıkları çalışmada greftin kemiğe tutunduğu yüzeyde Chitosan'ın mikroskobik olarak osteogenezi arttırdığını rapor etmişlerdir. Bununla birlikte Spin Neto ve ark. (12) ratların kalvariumunda oluşturulan kemik defekti üzerine Chitosan'ın etkisini inceledikleri farklı iki çalışmada da yeni kemik oluşumunun kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir. Önceki çalışmalarla kıyaslandığında yeni kemik oluşumu ve

osteoblastik aktivite ile ilgili olumlu sonuçlarımız bazı çalışmalarla benzer iken, bazı çalışmalarla farklılıklar göstermektedir (11-13). Bu durumun uygulanan teknik, seçilen denek ve farklı kemik yapılarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Kemik defektindeki iyileşmenin daha iyi değerlendirilebilmesi amacıyla akut dönemde inflamasyonun göstergeleri olan inflamatuvar hücrelerin ve sinyal proteinlerinin durumunu inceleyen çalışmalar mevcuttur (6,11,19,20).

Usami ve ark. (21) Chitosan'ın inflamatuvar hücrelerin hasarlı bölgeye göçünü ve iyileşmeyi aktive eden sinyal proteinlerinin salgılanmasını arttırdığı göstermişlerdir. Başka çalışmalarda da benzer şekilde Chitosan'ın erken dönemde polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu artırarak kemik iyileşmesinin ilk basamağı olan inflamasyonu hızlandırıcı özelliğinin olduğu gösterilmiştir (6,12,21,22). Bizim çalışmamızda da kemik iyileşmesinin erken döneminde Chitosan'ın inflamasyonu arttırdığı tespit edildi. Burada Chitosan'ın inflamatuvar mediyatör salınımını artırmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Asikainen ve ark. (23) yaptıkları bir çalışmada, uzun süren fibroblast aktivasyonunun eşlik ettiği kronik inflamasyonun kemik iyileşmesini geciktirdiğini tespit etmişlerdir. Chitosan kemik iyileşmesinin erken döneminde fibroblastların bu bölgeye göçünü artırarak kollajen sentezini arttırmaktadır ancak artan fibroblast aktivitesinin uzun süre devam etmesi kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Yine benzer bir bakış açısıyla değerlendirdiğimizde; Ardakani ve ark. (11) rat tibialarında oluşturdukları defekte Chitosan uygulaması sonrası yeni kemik oluşumuna olumlu etkilerini gözlemledikleri çalışmalarında, ilk haftada gözlenen fibrozis ikinci haftada azaldığı ve dördüncü haftada ise tamamen kaybolduğunu raporlamışlardır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda CAB uygulanması sonrası yedinci gün incelenen örneklerde; değişen derecelerde fibrozis görülürken, geç dönemlere ait fibrozis skorlarının çalışmamış olması iyileşmenin geç dönemi hakkında net bir kaniya ulaşmamıza engel teşkil etmektedir. Bu durum çalışmamız için bir kısıtlayıcı faktör olarak kabul edilebilir. Çalışmamızda tek başına histopatolojik değerlendirmeler göz önüne alınmış olup, gelecekte birlikte yapılacak olan histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmelerle daha kapsamlı sonuçlara ulaşılabilir.

Sonuç

Kemik defekti oluşturulan ratlarda kullandığımız Chitosan Acetate Bandage'nin kemik iyileşmesi üzerine etkisinin, histopatolojik değerlendirmeler göz önüne alındığında olumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

1. Keskinoglu P, İnan F. Analysis of Trauma Cases Admitted To A State Hospital Emergency Department. Gazi Medical Journal 2014; 25: 1-4.
2. Pekdemir M, Cete Y, Eray O, Atilla R, Cevik A.A, Topuzoglu A. Determination of the epidemiological characteristics of the trauma patients. Ulusal Travma Dergisi 2000;64:250-4.
3. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. J Orthop Surg Res 2014; 9(1):18.
4. Toğral G, Arıkan M, Korkusuz P, Hesar R.H, Ekşioğlu M.F. Positive effect of tadalafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, on fracture healing in rat femur. Joint Diseases and Related Surgery 2015;26(3):137-44.
5. Histing T, Marciniak K, Scheuer C, Garcia P, Holstein J.H, Klein M, Matthys R, Pohlemann T, Menger M.D. Sildenafil accelerates fracture healing in mice. J Orthop Res 2011;29:867-73.
6. Kumar M.N.V.R. A review of chitin and chitosan applications. React Funct Polym 2000;46:1-27.
7. Mucha M, Michalak I, Balcerzak J, Tylman M. Chitosan scaffolds, films and microgranules for medical application-preparation and drug release studies. Polimery 2012;57(10):714-21.
8. No H.K, Park N.Y, Lee S.H, Meyers P.S. Antibacterial activity of chitosans and chitosan oligomers with different molecular weights. Int J Food Microbiol 2002;74(1-2):65-72.

9. Gerasimenko D.V, Avdienko I.D, Bannikova G.E, Zueva O.Y, Varlamov V.P. Antibacterial effects of water-soluble low-molecular-weight chitosans on different microorganisms. *Appl Biochem Microb* 2004;40:253-7.
10. Dai T, Tegos G.P, Burkatovskaya M, Castano A.P, Hamblin M.R. Chitosan acetate bandage as a topical antimicrobial dressing for infected burns. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(2):393-400.
11. Ardakani F.E, Navabazam A, Fatehi F, Ardakani M.D, Khadem S, Rouhi G. Histologic evaluation of chitosan as an accelerator of bone regeneration in microdrilled rat tibias. *Dent Res J* 2012;9(6):694-9.
12. Spin-Neto R, de Freitas R.M, Pavone C, Cardoso M.B, Campana-Filho S.P, Marcantonio R.A, Marcantonio E. Histological evaluation of chitosan based biomaterials used for the correction of critical size defects in rat's calvaria. *J Biomed Mater Res A* 2010;93:107 4.
13. Bostan K, Aldemir T, Aydın A. Kitosan ve antimikrobiyal aktivitesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37(2):118-27.
14. Ross MH, Wojciech P. Bone. In: *Histology a test and atlas, with correlated cell and molecular biology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:218-52.
15. Marsell R, Einhorn T.A. The biology of fracture healing. *Injury* 2011;42(6):551-5.
16. Mountziaris P.M, Mikos A.G. Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration. *Tissue Engineering Part B-Reviews* 2008; 14(2):179-86.
17. Gerstenfeld L.C, Cullinane D.M, Barnes G.L, Graves D.T, Einhorn T.A. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003; 88(5):873-84.
18. Sevimli R, Üzel M. Rat tibia diyafiz kırıklarında deksketoprofen trometamolün kırık iyileşmesi üzerine etkisi. *M. Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47(6):423-9.
19. Shin S.Y, Park H.N, Kim K.H, Lee M.H, Choi Y.S, Park Y.J, Lee Y.M, Ku Y, Rhyu I.C, Han S.B, Lee S.J, Chung CP. Biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration. *J Periodontol* 2005;76:1778 84.
20. Li H, Ge Y, Zhang P, Wu L, Chen S. The effect of layer by layer chitosan hyaluronic acid coating on graft to bone healing of a poly (ethylene terephthalate) artificial ligament. *J Biomater Sci Polym Ed* 2012;23:425-38.
21. Usami Y, Okamoto Y, Takayama T, Shigemasa Y, Minami, S. Chitin and chitosan stimulate canine polymorphonuclear cells to release leukotriene B4 and prostaglandin E2. *J Biomed Mat Res* 1998;42:517-22.

Perianal Fistüllerin İncelenmesinde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü

The Role of Magnetic Resonance Imaging in Determining of Perianal Fistulas

Muhammet Arslan¹, Zehra Adıbelli², Fevzi Cengiz³, Gökhan Söker⁴

1 Pamukkale Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

2 İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

3 İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

4 Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Öz.

Amaç: Biz çalışmamızda perianal fistül, ikincil uzantılar ve perianal apselerin manyetik rezonans görüntüleme ile gösterilmesini ve cerrahi tedaviye katkısını değerlendirdik.

Materyal ve Metod: İzmir Eğitim Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde fizik muayene ile perianal fistül tanısı konan 29 hasta çalışmamıza kabul edildi. Manyetik rezonans görüntüleme ile perianal fistüllerin tipleri belirlendi. Radyolojik görüntüleme sonrası opere olan 29 hastanın operasyon sonrası tanısı ve uygulanan cerrahi yöntem değerlendirildi.

Bulgular: Fizik muayene ile 14 hastada (% 48.3) intersfinkterik, 13 hastada (% 44.8) transsfinkterik, 2 hastada (% 6.9) suprasfinkterik fistül saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme ile fistül lokalizasyonu 13 hastada (% 44.8) intersfinkterik, 14 hastada (% 48.3) transsfinkterik ve 2 olguda (% 6.9) suprasfinkterik fistül şeklinde idi. Operasyon sonrası tanı referans alındığında fizik muayenenin tanı değeri %64 ve manyetik rezonans görüntüleme için tanı değeri %82 olarak hesaplandı.

Sonuç: Manyetik rezonans görüntüleme perianal fistül, sekonder uzantıları ve perianal apse için duyarlı ve özgül bir tanı yöntemidir. Ayrıca manyetik rezonans inceleme perianal fistül sınıflandırmasında güvenilir bilgiler verir.

Anahtar kelimeler: Perianal Fistül, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Perianal Apse

Abstract

Purpose: We evaluated the determination of perianal fistula, secondary extensions and perianal abscesses using magnetic resonance imaging and the contribution of this to surgical treatment.

Materials and methods: 29 patients diagnosed with perianal fistula at physical examination at the İzmir Education Research Hospital were included in the study. Types of perianal fistula were identified using magnetic resonance imaging. Diagnosis and the surgical technique performed in the 29 patients operated on following magnetic resonance imaging were assessed.

Results: Intersphincteric fistula was determined in 14 patients (48.3%), transsphincteric fistula in 13 (44.8%) and suprasphincteric fistula in 2 (6.9%). Fistula localization using magnetic resonance imaging was intersphincteric in 13 patients (44.8%), transsphincteric in 14 (48.3%) and suprasphincteric in 2 (6.9%). When postoperative diagnosis was adopted as a reference, the diagnostic value of physical examination was calculated at 64% and that of magnetic resonance imaging at 82%.

Conclusion: Magnetic resonance imaging is a sensitive and specific diagnostic technique for identifying perianal fistula, secondary extensions and perianal abscess. Magnetic resonance imaging also provides reliable information concerning perianal fistula classification.

Keywords: Perianal Fistulas, Magnetic Resonance Imaging, Perianal Abscesses

SORUMLU YAZAR /
CORRESPONDING
AUTHOR

Dr. Muhammet Arslan

Kınıklı mh. Pamukkale
Üniversitesi Hastanesi
Girişimsel Radyoloji Bölümü
Pamukkale/Denizli

Telefon : +905057955960

Fax No: 0258 296 6001

e-mail:
dr.marslan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:
20/03/2018

Kabul tarihi / Accepted:
03/04/2018

* Bu makale Sağlık Bilimleri
Üniversitesi 2. Gastroenteroloji
Günleri kongresinde, İstanbul
Ümraniye Eğitim Araştırma
Hastanesinde, 17 Mart 2018
tarihinde sözlü bildiri olarak
sunulmuştur.

GİRİŞ :

Perianal fistül toplumda yaygın olmamasına karşın kayda değer ölçüde morbiditeye sebep olması bakımından önem taşıyan ve gastrointestinal traktı etkileyen bir hastalıktır (1). Etiyolojik faktörler primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer neden anal glandın obstrüksiyonu olup en sık nedendir (2). Sekonder nedenler iyatrojenik (hemoroid cerrahisi), inflamatuvar barsak hastalığı, enfeksiyon (viral, fungal veya tüberküloz) ve malign tümörlerdir (3,4).

Fistül traktının lokalizasyonuna göre çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Günümüzde pratikte yaygın olarak Parks ve arkadaşları tarafından Londra'da St. Mark's Hastanesi'nde 400 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kullanılan ve intersfinkterik, transsfinkterik, suprasfinkterik ve ekstrasfinkterik şeklinde yapılan sınıflandırmadır (5).Günümüzde başta Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) olmak üzere, görüntüleme teknikleri enfekte olmuş traktlar ve gözden kaçmış apselerin tespitinde oldukça yararlıdır (1,6). Preoperatif MRG bulgularının eşzamanlı ameliyatları etkileyebileceği ve bunun sonucunda nükslerin azalacağı düşünülmektedir (1,7). MRG'nin temel avantajı birincil traktla ile ilişkilendirilen ikincil uzantıları gösterebilme kabiliyetidir (6). Perianal fistülü olan hastalar sıklıkla kanlı veya sarı renkli akıntı şikâyeti ile gelir (7).

Perianal fistül yeterli gözüken ameliyat tekniklerine karşın sık tekrarlamaktadır (8). Hastalığın yeniden nüksetmesi genellikle cerrahi sırasında tespitten kaçan bir enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve bu yüzden tedavi yetersiz kalmaktadır (9).

Operasyon öncesi radyolojik değerlendirmenin cerrahi başarı ve nüks oranlarını etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (1). Biz bu çalışmamızda perianal fistüllerin tanısında ve ikincil uzantıları ile perianal apselerin tespitinde MRG'nin etkinliğini değerlendirdik.

MATERYAL METOD:

Çalışmamıza İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde fizik muayene ile perianal fistül tanısı konan 29 hasta kabul edildi. Çalışma için lokal etik kurul onayı alındı. Hastaların yaş ortalaması 45 yıl (22-76) ve cinsiyet dağılımı 82.8 erkek ve %17.2 kadın şeklindeydi. Hasta dosyalarından laboratuvar sonuçları ve kronik hastalık öyküleri dökümanete edildi. Görüntüleme yöntemleri öncesinde, tüm hastalara cerrahlarca fizik muayene yapılarak fistülün tipi hakkında değerlendirme yapıldı. Opere edilmeyen 5 olgu ve daha sonra plenoidal sinüs olduğu tespit edilen 1 olgu çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastalar MRG ve olası komplikasyonlar açısından bilgilendirildi. Çalışmamız için belirlenen protokol ile MRG yapıldı. Manyetik rezonans inceleme 1,5 Tesla MRG cihazı (Philips, Achieva medikal sistem) ve pron pozisyonda standart vücut koil kullanılarak T1 ağırlıklı TSE (TR:497, TE:7, kesit kalınlığı 7.5 mm, FOV:280-350, matrix 480x480), T2ağırlıklı TSE (TR:3500, TE:80, kesit kalınlığı 7.5 mm, FOV:280-350, matrix 480x480) ve proton dansite (PD) ağırlıklı SPIR (TR:28, TE:6, kesit kalınlığı 7.5 mm, FOV:280-350, matrix 480x480) sekanslar ile yapıldı.

MRG yağ baskılamalı ve yağ baskılamasız sekanslar ile aksiyel ve koronal planda prekontrast ve postkontrast görüntüler elde edildi. Dinamik çalışma IV kontrast madde enjeksiyonu sonrası (Gadolinium, 0.1 mmol/kg) T1 ağırlıklı Turbo Spin Eko (TSE) sekansında aksiyel düzlemde yapıldı.

MRG ile Parks sınıflandırmasına göre perianal fistüllerin tipleri belirlendi. Opere olan 29 hastanın cerrahi operasyon sonrası tanısı ve uygulanan cerrahi yöntem değerlendirildi. Operasyon sonrası tanı ile MRG bulguları ve operasyon öncesi fizik muayene bulguları karşılaştırıldı. Ayrıca komplike perianal fistüllü

hastalarda ikincil uzantılar, abselerin fizik muayene bulguları ve MRG sonuçları operasyon sonrası tanı ile karşılaştırıldı.

Çalışmada tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kappa testi kullanıldı. Tüm analizler SPSS 16.0for Windows istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı. P< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmamıza kabul edilen hastaların yaş ortalaması 45.3 (22-76 yıl) ve cinsiyet dağılımı 24 erkek (%82.8), 5 kadın (%17.2) şeklindeydi. Parks sınıflamasına göre fizik muayene ile 14 hastada (% 48.3) intersfinkterik, 13 hastada (% 44.8) transsfinkterik, 2 hastada (% 6.9) suprasfinkterik fistül saptandı. MRG’ de13 hastada (% 44.8) intersfinkterik, 14 hastada (% 48.3) transsfinkterik ve 2 olguda (% 6.9) suprasfinkterik fistül saptandı (Resim 1).



Resim 1: 50 yaşında erkek hastada aksiyel (a,b) ve koronal (c) yağ baskılı PD ağırlıklı imajlarda intersfinkterik seyirli fistül (uzun ok) görülmektedir. Aksiyel yağ baskılı kontrastlı görüntüde (d) intersfinkterik seyirli fistül traktının enflamasyona bağlı parladığı görülmektedir.

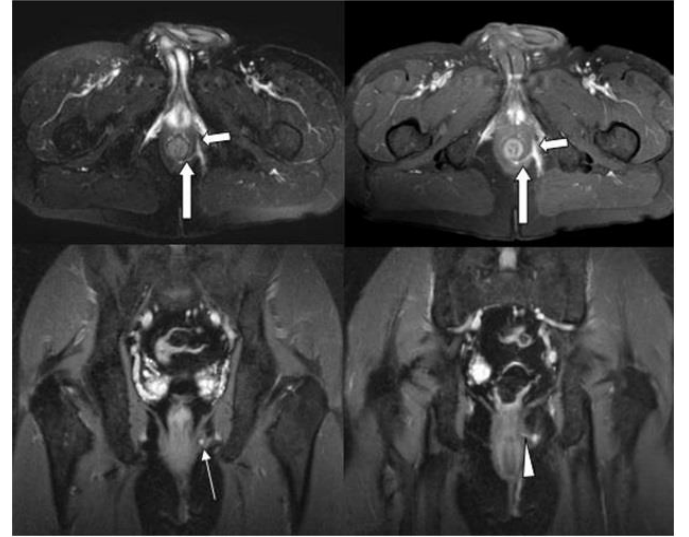
29 hastanın operasyon sonrası tanıları Parks sınıflamasına göre yapıldı. Bu olguların 13’ ü

intersfinkterik, 13’ ü transsfinkterik 3 tanesi de suprasfinkterik olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Opere olan hastalarımızın Fizik muayene, MRG ve operasyon sonrası değerlendirmesinde birinci fistül tiplerinin ve apselerin dağılımı

Parametreler	Fizik Muayene n=29	MRG n=29	Operasyon sonrası n=29
İntersfinkterik	14	13	13
Transsfinkterik	13	14	13
Suprasfinkterik	2	2	3
Ekstrasfinkterik	0	0	0
Apse	4	8	9

Ekstrasfinkterik fistül hem fizik muayene hem MRG’de hem de operasyon sonrası tanıda saptanmadı. Fizik muayene, MRG bulguları ve operasyon sonucunun karşılaştırması tablo 1’de verilmiştir.



Resim 2: 58 yaşında erkek hastada aksiyel yağ baskılı T2 (a) ve PD (b) ağırlıklı imajlarda transsfinkterik fistül (uzun ok) ve iskioanal uzanım (kısa ok) görülmektedir. Koronal yağ baskılı PD ağırlıklı imajlarda (c,d) iskioanal uzanım (ince ok) ve transsfinkterik seyirli fistül (ok başı) izlenmektedir.

Park' sınıflandırmasına göre operasyon sonrası tanı altın standart alındığında fizik muayenenin tanı değeri %64 ve MRG için tanı değeri %82 olarak hesaplandı. MRG bulgularına göre 8 hastada toplam 10, fizik muayene değerlendirmesinde ise 6 hastada toplam 8 ikincil uzantı görüldü (Resim 2). Operasyon sonrası ise 9 hastada toplam 14 sekonder uzanım tespit edildi. Postoperatif sonuçlarla karşılaştırıldığında fizik muayeneye için tanı değeri %55.7, MRG için tanı değeri %75.1 olarak hesaplandı. Buna göre MRG için duyarlılık 0.778, özgüllük 0.950, pozitif prediktif değer 0.875 ve negatif prediktif değer 0.905 olarak bulundu. Fizik muayeneye göre 4 hastada toplam 6 apse, MRG bulgularına göre 8 hastada 11 apse odağı mevcutken operasyon sonrası değerlendirmede 9 hastada toplam 13 apse odağı tespit edildi.

Tablo 2. Opere edilen komplike fistüllü hastaların Fizik muayene, MRG ve operasyon sonrası değerlendirme ile ikincil fistüllerin dağılımı

Parametreler	Fizik Muayene 6 hasta 9 ikincil uzanım	MRG 8 hasta 12 ikincil uzanım	Operasyon 9 hasta 14 ikincil uzanım
İskioanal uzanım	4	6	7
İntersfinkterik uzanım	1	1	1
İntersfinkterik atnalı	1	2	2
İskioanal atnalı	2	2	2
Supralevatör uzanım	1	1	2

Fizik muayene ve MRG'nin perianal apse için tanısal değerleri sırasıyla %52.5 ve %75.1 olarak hesaplandı. MRG için duyarlılık 0.778, özgüllük 0.950, pozitif prediktif değer 0.875 ve negatif prediktif değer 0.905 idi. Postoperatif saptanan ikincil uzantıların dağılımı; 7 ischioanal

uzantı, 2 ischioanal atnalı uzantı, 2 intersfinkterik atnalı, 2 supralevatör uzantı ve 1 tanesi de intersfinkterik olarak görüldü (Tablo2).

TARTIŞMA:

Perianal fistül nadir görülmekle birlikte yaşam kalitesini bozmakta ve sık olarak nüks ve komplikasyonlara neden olmaktadır (10). Orta yaş grubunda ve erkeklerde daha sık olarak izlenmektedir (11). Çalışmamızda hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı literatürle uyumlu ve orta yaş erkek popülasyon ağırlıkta idi.

Anal kanal 4-6 cm uzunluğunda iç ve dış sfinkterler tarafından çevrilmiş, silindirik şeklinde anatomik bir yapıdır (10). İç ve dış sfinkterler gevşek bağ dokudan oluşan intersfinkterik boşluk ile birbirinden ayrılır. Yağ dokudan oluşan ischioanal çukur sfinkterik kompleksin (iç ve dış sfinkter) yan tarafında yer alır (6). İntersfinkterik fistül enfeksiyon için en az direnç gösteren rota olup intersfinkterik boşluktan doğrudan aşağıya uzanır. İntersfinkterik yerleşimin önemi dış sfinkterin intakt olması ve enfeksiyonun yayılımına karşı bariyer oluşturmasıdır. Suprasfinkterik fistüllerin perianal cilde ulaşmaları için intersfinkterik boşluktan puborektal kasın üzerine doğru uzanmaları ve levator plaka üzerinden geçmeleri gereklidir. Parks ve ark yaptıkları çalışmada olgularının % 45' inde intersfinkterik, %30' unu transsfinkterik ve %20 suprasfinkterik yerleşimli fistül saptadıklarını raporladılar (5). Aynı çalışmada vakaların %5'ine denk gelen dördüncü tipte bir fistülün varlığını da saptamışlardır. Bu tip; intersfinkterik bölgede enfeksiyonun olmaması ile dikkati çekmektedir. Ekstrasfinkterik fistül olarak adlandırdıkları bu tipte fistül rektuma ya da anorektal kavşağa doğrudan giriş yapmıştır (5). Bu hastalarda kolon divertikülü, Crohn hastalığı, tümör gibi birincil rektal veya pelvik hastalıkların araştırılması gerektiğini ifade etmişlerdir (5). Bizim 29 hasta ile yaptığımız bu çalışmada intersfinkterik ve transsfinkterik fistül 13 hastada suprasfinkterik yerleşim ise üç hastada görüldü.

Çoğu fistül tek birincil trakt şeklinde başlamakla bilinmekle erken tedavi edilmemiş olgularda buradan ayrılan sekonder dallarla sonuçlanabilmektedir (6). Bu ikincil traktlar genellikle “uzantılar” olarak bilinirler. Uzantılar intersfinkterik, iskioanal veya supralevator (pararektal) şekillerde bulunabilirler ve görünüşleri birincil traktları veya apseleri andırır (6). İskioanal çukur sekonder traktların en yaygın şekilde görüldüğü alandır (3). Bizim çalışmamızda en sık literatür ile uyumlu olarak en sık iskioanal uzanım vardı ve toplam 14 ikincil uzanımın 7 tanesi iskioanal yerleşimli idi. Uzantılar aynı zamanda yatay düzlemde de oluşabilirler ve eğer iç açıklığın her iki yanında dal mevcutsa “at nalları” olarak da adlandırılırlar (2,4). Birincil fistül trakt tarafından izlenen rotanın anatomik tanımı ve herhangi bir ilişkili uzantının konumu kendisine özel sınıfını belirler.

Son yıllarda özellikle MRG başta olmak üzere görüntüleme teknikleri perianal fistül tanısında ön plana çıkmıştır. MRG fistülleri preoperatif dönemde sınıflandırmada yüksek doğruluk oranı ile kullanılabilen ve klinisyeni gözden kaçırabileceği komplikasyonlar hakkında bilgilendirmektedir (1,13). MRG'nin fistül tanısındaki rolü ile ilgili çalışmalar 1989 yılında yayınlanmaya başlamasına rağmen (14), MRG'nin gerçek potansiyeline kavuşması Lunniss ve arkadaşları (15) tarafından yapılan tanımlamadan sonra olmuştur. Lunniss ve arkadaşları perianal fistülü bulunan 16 hasta üzerinde yaptıkları incelemede elde ettikleri verileri fizik muayene ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada MRG 14 vakada (%88) doğru sonuç vermiş fizik muayene ile doğrulanamayan diğer iki hastada ise birkaç ay sonra yapılan kontrolde fistül geliştiği raporlanmıştır. Bu sonuçlarla MRG en yüksek doğruluk oranına sahip preoperatif değerlendirme tekniği olarak kabul edilmeye başlanmıştır (15,16). Bizim çalışmamızda da MRG'nin doğruluk oranı %82 olarak bulunmuş olup Lunniss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya yakın sonuçlar elde edilmiştir. Daabis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada

perianal fistüllerin sınıflandırılması ve ilişkili komplikasyonların MRG ile gösterilebildiğini bildirdiler (17).

Perianal fistüllerde en önemli sorunlardan biri nüksü azaltmaktır. Spencer ve arkadaşları 37 hastayı MRG ve fizik muayene sonuçlarına göre basit ve kompleks (fistül ile birlikte apse ya da ikincil uzantı) fistüller göre sınıflandırdılar ve MRG sonuçlarının fizik muayeneden daha iyi olduğunu tespit ettiler. Bu çalışmada pozitif ve negatif prediktif değerleri MRG için sırasıyla %73 ve %83, fizik muayene için sırasıyla %57 ve %64 olarak raporladılar (18). Beets-Tan ve arkadaşları preoperatif MRG'nin tedaviye etkisini araştırmışlardır (16). Bu çalışmada 56 hastanın 12 tanesinde MRG'nin fizik muayene bulgularına önemli ilave bilgiler sağladığı görülmüştür (16). Bizim çalışmamızda 6 hastada fizik muayeneye göre ek bulgular saptamış olup MRG'nin cerrahiye yardımcı olacağını göstermiştir. Buchanan ve arkadaşları preoperatif MRG'nin tedaviye en önemli etkisinin tekrarlayan fistüle sahip hastalarda olacağı ve klinik olarak değerlendirilmesi zor olan bu fistüllerde başarılı bir değerlendirme yapılmasını sağlayacağını savundular (19). Postoperatif nüks oranı operasyon öncesi MRG yapılan grupta %16 çıkarken, kontrol grubunda %57'ye yükselmiştir (19). Ayrıca ameliyata ihtiyaç duyan 16 hastada, MRG hastalığın ilk lokalizasyonunu tüm vakalarda doğru tahmin etmiştir (19). Benzer bir yaklaşım benimseyerek, Buchanan ve arkadaşları (20) preoperatif MRG'nin perianal fistül hastalarında %10 oranında cerrahi yaklaşımlarda değişikliğe gidildiğini saptamışlardır.

Sonuç olarak perianal fistül olgularında nüks ve komplikasyon gelişme riski mevcuttur ve elde edilen kanıtlar preoperatif MRG'nin perianal fistül tanısında başarılı bir teknik olduğunu göstermektedir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR:

1. Michalopoulos A, Papadopoulos V, Tziris N, Apostolidis S. Perianal fistulas. *TechColoproctol* 2010;14(1):15-17.
2. Buchan R, Grace RH. Anorectal suppuration: the results of treatment and the factors influencing the recurrence rate. *Br J Surg* 1973;60:537-540.
3. Chung CC, Choi CL, Kwok SP, Leung KL, Lau WY, Li AK. Anal and perianal tuberculosis: a report of three cases in 10 years. *J R Coll Surg Edinb* 1997;42(3):189-190.
4. Nordgren S, Fasth S, Hulten L. Anal fistulas in Crohn's disease: incidence and outcome of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis* 1992;7(4):214-218.
5. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63:1-12.
6. Halligan S, Stoker J. Imaging of fistula in ano. *Radiology* 2006;239:18-33.
7. de Miguel Criado J, del Salto LG, Rivas PF et al. MR imaging evaluation of perianal fistulas: spectrum of imaging features. *Radiographics* 2011;32(1):175-194.
8. Lilius HG. Fistula-in-ano, an investigation of human foetal anal ducts and intramuscular glands and a clinical study of 150 patients. *Acta Chir Scand Suppl* 1968;383:7-88
9. Seow-Choen, Phillips RK. Insights gained from the management of problematical anal fistulae at St. Mark's Hospital, 1984-88. *Br J Surg* 1991;78(5):539-541.
10. Obuz F. Anorektal Bölgenin Değerlendirilmesinde MRG. *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2008;1(2):131-141.
11. Spencer JA, Chapple K, Wilson D, Ward J, Windsor AC, Ambrose NS. Outcome after surgery for perianal fistula: predictive value of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:403-406.
12. Sainio P. Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol* 1984;73:219-224.
13. Yıldırım N, Gökalp G, Öztürk E, Zorluoğlu A, Yılmazlar T, Ercan İ, Savcı G. Ideal combination of MRI sequences for perianal fistula classification and the evaluation of additional findings for readers with varying levels of experience. *Diagn Interv Radiol* 2012;18(1):11-19.
14. Koelbel G, Schmiedl U, Majer MC, et al. Diagnosis of fistulae and sinustracts in patients with Crohn disease: value of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:999-1003.
15. Lunniss PJ, Armstrong P, Barker PG, et al. Magnetic resonance imaging of anal fistulae. *Lancet* 1992;340:394-396.
16. Beets-Tan RG, Beets GL, van der Hoop AG, et al. Preoperative MR imaging of anal fistulas: does it really help the surgeon? *Radiology* 2001;218:75-84.
17. Daabis N, El Shafey R, Zakaria Y, Elkhadrawy O. Magnetic resonance imaging evaluation of perianal fistula. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2013;44.4:705-711.
18. Spencer JA, Chapple K, Wilson D, Ward J, Windsor AC, Ambrose NS. Outcome after surgery for perianal fistula: predictive value of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:403-406.
19. Buchanan G, Halligan S, Williams A, Cohen CRG, Tarroni D, Phillips RK, Bartram CI. Effect of MRI on clinical outcome of recurrent fistula-in-ano. *Lancet* 2002;360:1661-1662.
20. Buchanan GN, Halligan S, Williams AB, Cohen CRG, Tarroni D, Phillips RK, Bartram CI. Magnetic resonance imaging for primary fistula in ano. *Br J Surg* 2003;90:877-881

Laparoskopik Appendektominin Avantaj ve Dezavantajlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Laparoscopic Appendectomy Advantage and Disadvantages

Ferhat Çay¹, Mustafa Girgin²

1 Midyat Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Mardin, Türkiye

2 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.B.D. Elazığ, Türkiye

Öz.

Amaç: Akut apandisit genel cerrahide en sık rastlanan acil ameliyat nedenlerinden biridir. Bu makalede; laparoskopik apendektomi deneyimimizi paylaşmayı, güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Mart 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında akut apandisit tanı / ön tanısı ile laparoskopik apendektomi yapılan olguların verileri hastane kayıtlarından elde edilerek retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya aynı ekip tarafından ameliyat edilen 65 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, açığa dönüş oranları, operasyon süreleri ve hastanede kalış süreleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın yaş ortalaması 32.05 ± 11.25 olup, hastaların 30'u (%46.15) erkek, 35'i (%53.85) kadın idi. Hastalardan üçünde (%4.61) apandiks normaldi ve apendektomileri yapılmadı. Sekiz hastada (% 12.3) apandiks perforasyonu saptandı. Toplam 5 (% 7.69) hastada açık ameliyata geçildi. Komplikasyon gelişen toplam 4 (%6.1) hastanın üçünde yara yeri enfeksiyonu ve bir hastada ise loküle ve içerisinde hava değerleri olan safra kesesi lojunda sıvı olduğu görüldü. Ortalama ameliyat süresi 42.15 ± 17.8 dakika idi.

Sonuç: Akut apandisit tedavisinde; laparoskopik apendektomi tercih edilebilecek bir yöntemdir ancak gerekli durumlarda açık ameliyata geçilmeli ve hasta için en uygun tedavi yöntemi seçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Apendektomi, Laparoskopi, Apandisit

ABSTRACT

Aim: Acute apandicitis is a common cause of emergency surgery in general surgery practise. In this study we aimed to share our experience on laparoscopic apendectomy, evaluate the reliability and applicability of laparoscopic apendectomy.

Materials and Methods: Data of patients diagnosed as acute apandicitis and underwent laparoscopic apendectomy were obtained retrospectively from hospital records between March 2012 – October 2013. Sixty-five patients who were operated by the same team included in this study. Patients demographic results, open apendectomy rates, operation times and hospitalitation times were evaluated.

Results: Mean age of patients included in the study was 32.05 ± 11.25 . Thirty patients (%46.15) were male and 35 patients (%53.85) were female. Appendix was seen normal in three patient (%4.61) and apendectomy was not performed. Perforation of appendix was seen in 8 patients (%12.3). In 5 patients operation was turned to open apendectomy (%7.69). Wound infection was seen in three of four patients and intraabdominal locale liquid with air values was seen in one of four patients. Mean operation time was 42.15 ± 17.8 minutes.

Conclusion: Laparoscopic apendectomy is an preferred method for treatment of acute apandicitis but if it is necessary, open apendectomy has to be preferred and optimal treatment techniques must be chosen for the patient.

Keywords: Apendectomy, Laparoscopy, Apandicitis

SORUMLU YAZAR /
CORRESPONDING
AUTHOR

Dr. Ferhat Çay

Midyat Devlet Hastanesi
47200 MARDİN
Tel:05068823277

e mail:
cayferhat@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
31/10/2017

Kabul tarihi / Accepted:
06/03/2018

GİRİŞ :

Akut apandisit genel cerrahide en sık rastlanan acil ameliyat nedenlerin biridir. İlk kez McBurney tarafından tarif edilen ve tedavide uzun zamandır altın standart olarak uygulanan açık apendektomi tüm cerrahların ilk öğrendikleri ameliyat tiplerinden biridir (1). Günümüz modern cerrahisinde tıbbi teknolojinin hızla ilerlemesiyle beraber birçok hastalığın cerrahi tedavisi de yeniden şekillenmektedir. Bunun en iyi örneklerinden biri de laparoskopik yaklaşımların cerrahideki yerinin değişmesidir.

Laparoskopik apendektomi ilk kez 1983 yılında Semm tarafından tarif edilmiş ve bu tarihten sonra açık apendektomiye kıyasla etkinliği ve üstünlüğü birçok çalışmaya konu olmuştur (2). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre laparoskopik apendektominin yeri henüz netlik kazanmamıştır (3-7). Günümüzde artık kolesistektomi, gastroözefageal reflü cerrahilerinde ve obezite cerrahisinde laparoskopik teknikler altın standart olarak uygulanmaktadır. Ancak apendiksini cerrahi hastalıkları için henüz böyle bir kanıya varılmamıştır.

Bu makalede ardışık olarak yapılan laparoskopik apendektomi deneyimimizi paylaşmayı, güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD:

Mart 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde ardışık olarak akut apandisit tanı / ön tanısı ile laparoskopik yaklaşımla tedavi edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların verileri hastane kayıtlarından elde edildi. Retrospektif olmasından dolayı etik kurul alınmadı ancak hastane kayıtlarının kullanılması için gerekli izinler alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalara

ameliyat öncesi gerekli bilgilendirme yapılarak yazılı onamları alındı.

Çalışmaya aynı ekip tarafından ardışık olarak ameliyat edilen 65 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, açığa dönüş oranları, operasyon süreleri ve hastanede kalış süreleri incelendi. Hastanemiz acil polikliniğine karın sağ alt kadranda ağrısı nedeniyle başvuran yetişkin hastalar anamnez, fizik muayene, laboratuvar (hemogram, biyokimya, tam idrar tetkiki), görüntüleme yöntemleri (ayakta direkt batın grafisi (ADBG), batın ultrasonografisi (USG), tüm abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak akut apandisit açısından değerlendirildi. İştahsızlık, ağrının başlangıç süresi, ağrının yeri ve yayılım şekli, kadınlarda menstrüel durum, hamilelik ve hastaların vital bulguları kayıt edildi. Sağ alt kadrana lokalize defans, rebound olan hastalar akut apandisit ön tanısıyla yatırıldı ve görüntüleme yöntemleri klinik tanıyı destekliyor ise hastalar opere edildi.

Görüntüleme ile net tanı konamayan hastalar sıvı replamanı ve 12 saatlik gözleme rağmen klinik durumu düzelmeyen ya da ilerleyen lökositozu olan hastalar ameliyata alındı. Anamnez, fizik muayene, ADBG ve USG ile ayırıcı tanısı yapılamayan hastalara oral ve intravenöz kontrastlı BT çekildi. Kadın hastalarda ayırıcı tanı gerektiğinde kadın doğum hastalıkları görüşü istendi.

Operasyon süresi anestezi indüksiyonundan ekstübasyona kadar geçen süre olarak kabul edildi. Profilaksizde 2.kuşak sefalosporinler kullanıldı. Tüm hastalara nazogastrik ve mesane sondası yerleştirildikten sonra göbek altından yatay insizyon ile 1 adet 10 mm. port, suprapubik bölgeden 1 adet 10 mm. Port ve orta çizginin solundan da 1 adet 5 mm. port ile girişim yapıldı, 10 mm. ve 0° laparoskop kullanıldı. Mezo diseksiyonu ligasure® cihazı ile yapıldı. Apendiks kökü 2/0 ipek ile bağlandı. Apendektomi materyali suprapubik bölgedeki porttan karın dışına alındı, 10 mm. porta sığmayan olgularda materyal steril eldiven ile

yapılan endobag içinde dışarı çıkarıldı. Gerek görüldüğü durumlarda karın serum fizyolojik ile irriye edildi ve silikon soft dren bırakıldı. Postoperatif dönemde oral gıda alımı başlayan ve intolerans olmayan, komplikasyon gelişmeyen hastalar taburcu edildi. Perfore olgularda yaralar günlük kontrol edilirken diğer olgularda yaralar sütür alındığı zaman ya da hasta şikayeti olduğu zaman kontrol edildi. Sütürler 7-10 gün arasında alındı. Yara enfeksiyonu olan olgulara oral antibiyotik verildi ve enfeksiyon takibi yapıldı.

BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın yaş ortalaması 32.05 ± 11.25 olup, en genç hasta 15, en yaşlısı ise 74 yaşındaydı. Hastaların 30'u (%46.15) erkek, 35'i (%53.85) kadın idi. İki (%3.07) hastada semptomatik kolelitiazis nedeniyle eş zamanlı laparoskopik kolesistektomi yapıldı.

Hastalardan üçünde (%4.61) apendiks normaldi fakat farklı patolojik problemleri mevcuttu. Bunların ikisinde hemorajik kist rüptürü ve birinde de ektopik gebelik rüptürü mevcuttu. Üç hasta da ameliyat sırasında kadın doğum hastalıkları kliniğine devredildi. Sekiz hastada (%12.3) apendiks perforasyonu saptandı. Bu hastaların dördünde açık ameliyata geçildi, diğer dört hastada ameliyat laparoskopik girişim ile tamamlandı. Perfore olan tüm olgularda dren kullanıldı. Beş (%7.69) hastada açık ameliyata dönüldü ve McBurney kesisi ile apendektomi yapıldı. Bu hastalarda açığa geçmenin nedeni anatomiye yeterli düzeyde ortaya koyamamak ve apendiks perforasyonuydu. Toplam 35 kadın hastanın 24'ü fertil çağda olup bu hastaların 4'ünde patolojik incelemesinde apendiks normal saptandı. Bu çalışmada yirmidört fertil kadın hastada negatif apendektomi oranı %16.66 olarak tespit edildi. Komplikasyon gelişen toplam 4 (%6.1) hastanın üçünde yara yeri enfeksiyonu ve bir hastada ise loküle ve içerisinde hava değerleri olan safra kesesi lojunda sıvı olduğu görüldü ve bu hastaya USG eşliğinde drenaj yapıldı. Sıvı seröz karakterdeydi. Hastaya oral antibiyotik tedavisi verildi ve hasta komplikasyonsuz

taburcu edildi.

Tablo 1: Hastalara ait demografik veriler ve ameliyat bilgileri

	LAPAROSKOPİK APPEKDEKTOMİ
	N=65
Yaş Ortalaması (yıl)	32.05±11.25
Cinsiyet Dağılımı	30 (%46.15) erkek 35 (%53.85) kadın
Ameliyat Süresi (dakika)	42.15±17.8 dk.
Komplikasyon Oranları	4 hasta (%6.1)
Hastanede Kalış Süresi (gün)	2.03±2.34 gün
Dren Kullanımı	10 hasta (%15.3)
Apendiks Perforasyonu	8 hasta (%12.3)
Açığa Dönüş	5 hasta (%7.69)

Ortalama ameliyat süresi 42.15 ± 17.8 dakika idi. Ameliyat süresi 125 dakika ile en uzun olan hasta, eş zamanlı kolesistektomi yapılan hastaydı. Toplam 7 (%10.7) hastada patoloji sonucunda apendiks normal tespit edildi. Ortalama hastanede kalış süresi 2.03 ± 2.34 gün (min-max: 1-9 gün) idi. En uzun kalan koleksiyon gelişen hastaydı. Perforasyon mevcut olan sekiz hasta ile birlikte toplam 10 hastada (%15.3) dren kullanıldı. Hastaların demografik verileri ve ameliyat bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA:

Açık apendektomi akut apandisit tedavisinde birçok klinikte altın standart olarak uygulanmaktadır. Laparoskopik apendektomi ise daha çok son yıllarda ön plana çıkan ve açık

apendektomiye alternatif tercih edilebilecek bir yöntem olarak kabul edilmektedir (6-8). Yaygınlaşmaya başladığından beri laparoskopik apendektomi sürekli tartışma konusu olmuştur. Özellikle yapılan negatif apendektomi sayısını azaltmada potansiyel bir yöntem olarak kabul edilmesi açık apendektomiye göre en önemli avantajlarından biri olarak kabul edilmektedir (8,9).

Literatürde negatif apendektomi oranı en fazla fertil kadınlardadır. Kadınlarda yapılan apendektomilerde apendiks normal bulunma oranı %27-45 arasında değişmektedir (9). Bizim incelediğimiz 35 kadın hastanın 24'ü fertil çağda olup bu hastaların 4'ünün patolojik incelemesinde apendiks normal olarak tespit edildi. Bu çalışmada 24 fertil kadın hastada negatif apendektomi oranı %16.66 oranındaydı ancak bu oran literatürden düşük idi. Bu çalışmanın yazarları negatif apendektomi yüzdesindeki düşüklüğü çalışmaya alınan olgu sayısındaki azlık ile açıklamaktadır.

Kadınlarda akut apandisit ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıkların tanısı ve bir kısmının tedavisi laparoskopi ile yapılabilmektedir. Bu nedenle çalışmada negatif apendektomi oranı en fazla fertil kadınlarda tespit edilmiş olsa da apandisitten şüphelenilen fertil kadınlar tanısız laparoskopiden en fazla fayda görecektir hasta grubunu oluşturmaktadır. Karın içi eksplorasyon laparoskopik apendektominin geleneksel yöntemlere göre üstünlüğü olarak kabul edilmektedir. Açık apendektomi sırasında karşılaşılabilecek apandisit dışı patolojileri aramak çoğu kez yapılan insizyonlar ile sınırlı kalmaktadır. Laparoskopi ile elde edilen görüntüler ile daha iyi veriler elde edilmekte ve apandisit ayırıcı tanısında karşılaşılan patolojiler etkin ve hızlı bir şekilde tedavi edilmektedir.

Eksplorasyon ile normal tespit edilen apendiks apendektomi yapıp yapılmaması da tartışmalı konulardan birisidir (6,10,11). Birçok klinik McBurney laparotomiden sonra normal apendiks ve patolojiyi açıklayabilecek bir durum varsa yine de apendektomi

yapmaktadır. Ayrıca normal görünen olgularda ve patolojiyi açıklayan bir durum saptanmamışsa mikroskopik apandisit olabileceği, fekalit veya karsinoid bulunabileceği düşüncesiyle apendiks çıkarılması önerilmiş ve benimsenmiştir (12). Bu noktada klinisyen açık veya laparoskopik apendektomi yapma kararını öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme dördüsünün birbirini destekler birleşimi ile almalı, tanısız amaçlı ameliyatın kararından olabildiğince kaçınmalıdır.

Literatürde laparoskopik apendektominin açık apendektomiye göre daha uzun sürmesi yöntemin dezavantajı olarak kabul edilmektedir. Açık apendektomi için bu süre yapılan bir meta-analizde 25-87 dakika arasında değişmekte olup, laparoskopik apendektomi için ise 35-102 dakika arasında bildirilmiştir (13). Aynı çalışmada incelenen tüm makalelerde açık apendektomide ameliyat süresi laparoskopik apendektomiye göre daha kısadır. Ortalama bir saatin üzerinde laparoskopik apendektomi süresi bildirilen makalelerin yayın tarihleri bir saatin altında tamamlanan laparoskopik apendektomilere göre daha eskidir. Bu durumun cerrahların laparoskopik deneyimlerinin artması ile bağlantılı olabilir. Bu çalışmada ortalama ameliyat süresi 42.15 ± 17.8 dakika olup uzun süren olgular, eş zamanlı kolesistektomi yapılan olgular veya perforasyonun mevcut olanlardı. Kozmetik açıdan laparoskopik apendektominin açık apendektomiye üstün olması, laparoskopiden açık apendektomiye geçildiği durumlarda dezavantaja dönüşmektedir. Bu durumun nedeni insizyon sayısındaki artıştır. Laparoskopik başlanıp açık ameliyata geçme oranı cerrahın tecrübesine, apendiks ve karın durumuna göre değişmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %7.69 olup, kabul edilebilir bir seviyededir (14).

Literatüre göre laparoskopik apendektomi daha hızlı iyileşme, daha az postoperatif komplikasyonlar, daha iyi kozmetik etki, daha az postoperatif ağrı ve daha kısa hastanede kalma gibi pek çok avantaja sahiptir. İlk başlarda bu avantajlar komplikasyonsuz apandisitte gösterilmiş olsa da ilerleyen yıllarda deneyimler arttıkça komplikasyonlu apandisitte

dahi bu avantajları vardır (6,15,16). Açık apendektomi sırasında eğer karın eksplorasyonu gerekirse cerrah bunun için çoğu zaman kesi büyütmeyi tercih etmektedir. Laparoskopik yaklaşımın en büyük farkı burada çıkmaktadır ve iyi bir karın içi eksplorasyon sağlar (17).

Sonuç olarak bize göre akut apandisit tedavisinde; laparoskopik apendektomi tercih edilebilecek bir yöntemdir ancak gerekli durumlarda açık ameliyata geçilmeli ve hasta için en uygun tedavi yöntemi ameliyat sırasında değil, gelişmiş tanı yöntemleri desteği ile, ameliyat öncesinde seçilmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Yıldız F, Çoban S, Terzi A, Kaya M, Soyalt M, Uzunköy A. Laparoskopik apendektomi ve açık apendektomi olgularımızın karşılaştırılması, Tıp Araştırmaları Dergisi: 2009; 7 (2) :95 -100
2. Semm K. Endoscopic appendectomy. Endoscopy 1983; 15: 59-64
3. Ignacio RC, Burke R, Spencer D, Bissell C, Dorsainvil C, Lucha PA. Laparoscopic versus open appendectomy: what is the real difference? Results of a prospective randomized double-blinded trial. Surg Endosc 2004; 18: 334-337
4. Bresciani C, Perez RO, Habr-Gama A, et al. Laparoscopic versus Standard appendectomy outcomes and cost comparisons in the private sector. J Gastrointest Surg 2005; 9: 1174- 1180
5. Katkhouda N, Mason RJ, Towfigh S, Gevorgyan A, Essani R. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized double-blind study. Ann Surg 2005; 242: 439-448
6. Guercio G, Augello G, Licari L, Dafnomili A, Raspanti C, Bagarella N, Falco N, Rotolo G, Fontana T, Porello C, Gulotta G. Acute appendicitis: should the laparoscopic approach be proposed as the gold standard? Six-year experience in an Emergency Surgery Unit. G Chir. 2016 Jul-Aug;37(4):174-179
7. Bozkurt MA, Unsal MG, Kapan S, Gonenc M, Dogan M, Kalayci MU, Alis H. Is laparoscopic appendectomy going to be standard procedure for acute appendicitis; a 5-year single center experience with 1,788 patients. Eur J Trauma Emerg Surg. 2015 Feb;41(1):87-9. doi: 10.1007/s00068-014-0411-x. Epub 2014 May 31.
8. Ateş O, Hakgüder G, Olguner M, Akgür FM. Tek Trokar İle Karın İçinde Laparoskopik Apendektomi: Yeni Bir Yöntem. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 20 (1): 29 - 34
9. Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis. Arch Surg. 2002;137:799-804.

10. Fingerhut A, Millat B, Borrie F. Laparoscopic versus open appendectomy: time to decide. World J Surg. 1999; 23: 835-845.
11. Borgstein PJ, Gordijn RV, Eijsbouts QA, Cuesta MA. Acute appendicitis--a clear-cut case in men, a guessing game in young women A prospective study on the role of laparoscopy. Surg Endosc 1997; 11: 923-927
12. Tümay LF, Güner OS, Zorluoğlu A. Laparoskopik Apendektomi Deneyimimiz 132 Olgu. Kolon Rektum Hast Derg 2010;20:115-120
13. Turhan AN, Kapan S, Kütükçü E, Yiğitbaş H, Aygün E. Akut Apandisitte Nonoperatif Takip ve Tedavi. Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:134-136
14. Golub R, Siddiqui F, Pohl D. Laparoscopic versus open appendectomy: A metaanalysis. J Am Coll Surg 1998;186(5):545-5534
15. Sotelo-Anaya E, Sánchez-Muñoz P, Ploneda Valencia CF, de la Cerda Trujillo LF, Varela-Muñoz O, Gutiérrez-Chávez C, López-Lizarriga CR. Acute appendicitis in an overweight and obese Mexican population: A retrospective cohort study. Int J Surg. 2012;32:6-9
16. Horvath P, Lange J, Bachmann R, Struller F, Königsrainer A, Zdichavsky M. Comparison of clinical outcomes of laparoscopic versus open appendectomy for complicated appendicitis. Surg Endosc. 2016 doi: 10.1007/s00464-016-4957-z
17. Kanat BH, Türkoğlu A, Yur M, Girgin M, Aslanmirza MY. Laparoscopic versus open appendectomy. HealthMED 2013;7 (4) : 1220

A Case of Bacterial Meningitis Due to Vancomycin Resistant *Enterococcus Casseliflavus* in a Nursling Child

Bir Süt Çocuğunda Vankomisine Dirençli *Enterococcus Casseliflavus*'a Bağlı Bakteriyel Menenjit vakası

Mehmet Bayraktar¹, Suda Tekin², Mehmet Resat Ceylan³, Tanfer Taspınar⁴

¹ Harran University, Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Sanliurfa, Turkey.

² Koç University, Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sanliurfa, Turkey.

³ Harran University, Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sanliurfa, Turkey.

⁴ Sanliurfa Children Hospital, Pediatric Clinic, Sanliurfa, Turkey

Abstract

Enterococcus casseliflavus is a rare pathogen that plays a role in various infections. It causes infections such as sepsis in humans. In adults, these are usually vancomycin resistant cases. We present a rare case of vancomycin-resistant *E. casseliflavus* meningitis in a 17-months-old girl who has been successfully treated with linezolid. The patient completely recovered after fourteen days of linezolid treatment. Vancomycin-resistant *E. casseliflavus* may be a potential pathogenic cause of meningitis in children with good clinical outcome by linezolid treatment. Linezolid therapy should be considered in children cases when vancomycin therapy failed.

Keywords: *Enterococcus casseliflavus*, Meningitis, Pediatrics

Öz

Enterococcus casseliflavus çeşitli enfeksiyonlarda rol oynayan nadir görülen bir patojendir. İnsanlarda sepsis gibi enfeksiyonlara yol açar ve bunlar genellikle erişkinlerde görülen vankomisin tedavisine direnç gösterebilen vakalardır. Biz bu raporda, 17 aylık bir kız çocuğunda linezolid ile başarılı bir şekilde tedavi edilen ve nadir görülen vankomisin dirençli bir *E. casseliflavus* menenjitini olgusunu sunmaktayız. Hasta ondört günlük linezolid tedavisi ile düzeldi. Vankomisin dirençli *E. casseliflavus* çocuklarda görülen menenjitlerin potansiyel patojen bir nedeni olabilir ve tedavide linezolid kullanımı ile iyi klinik sonuçlar alınmaktadır. Çocuk hastalarda vankomisin tedavisine cevap alınmayan durumlarda, vankomisin dirençli *E. casseliflavus* düşünölmelidir.

Anahtar kelimeler: *Enterococcus casseliflavus*, Menenjit, Pediatri

SORUMLU YAZAR /
CORRESPONDING
AUTHOR

Prof. Dr. Mehmet Bayraktar

Harran Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D.
Osmanbey Kampüsü

Şanlıurfa/Türkiye

Tel: +90 414 344 84 44

e mail:
mrtmehmet@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:
26/03/2018

Kabul tarihi / Accepted:
13/04/2018

INTRODUCTION:

Enterococcus spp. are primarily found in the water, soil and food stuffs. *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* are main human pathogens (1,2). Other enterococcal species such as *E. casseliflavus* and *E. gallinarum* are motile enterococci causing serious invasive infections in 1-2% of all enterococcal infections especially in older patients (2,3). Despite its rarity, the importance of this pathogen has increased recently since it was implicated in infections in immunocompromised patients, and it displays intrinsic low level resistance to vancomycin and some strains show high level resistance to aminoglycosides (4). The aim of the present report is to present a case of meningitis caused by *E. casseliflavus* in a child.

CASE REPORT:

A 17 months old female nursing child with fever, coughing and irritability was administered to Sanliurfa Pediatric Hospital, Sanliurfa, Turkey. There was no history of previous illness or an underlying disease. Physical examination revealed fever (38.2 °C), pulse rate 128/min, blood pressure 110/75 mmHg and respiratory rate 24/min. Oropharynx was hyperemic with oral aphthae and gingivitis.

Laboratory examination showed haemoglobin (HB) 10 g/dL, haematocrit of 32.3 %, white blood cell (WBC) count 16100/mm³ (predominance of neutrophils 72% and 28% other leukocytes) platelet count 244000/mm³, ESR 20 mm/h and C-reactive protein (CRP) 130 mg/L. Serum biochemical tests were within normal limits. Combined therapy of ceftriaxone and amikacin was started empirically and continued for 4 days. Oral lesions improved after the antibiotic therapy. However, body temperature and CRP remained high. So, lumbar puncture was performed on the 4th day. Examination of CSF revealed WBC count 1600 cells/ml (95% polymorphonuclear leukocytes

PNL), protein level 1438 mg/L (normally 150-450 mg/L) and glucose concentration 14.6 mg/dL (simultaneous blood glucose 140 mg/dL). Direct Gram stain of CSF showed Gram positive cocci and PNL. The general condition of the patient was deteriorating. Therefore, we discontinued the treatment and a new empirical antibiotic treatment was started with vancomycin and imipenem. The organism yielded yellow colonies on both blood and Muller-Hinton agar. It was also positive for bile-esculin test and growth in 6.5% NaCl. The organism was identified as *E. casseliflavus* using Vitek 2 Compact (BioMerieux, France). The isolate was sensitive to ampicillin (MIC, 2µg/ml), erythromycin (MIC, 0.5µg/ml), imipenem (MIC, 1µg/ml), ciprofloxacin (MIC, 0.5µg/ml), moxifloxacin (MIC, 0.25µg/ml), teicoplanin (MIC, 0.5µg/ml) and gentamicin (MIC, 0.1µg/ml). It was resistant to clindamycin (MIC, 8µg/ml), trimethoprim/sulfamethoxazole (MIC, 10µg/ml), tetracycline (MIC, 16µg/ml), high dose of streptomycin (MIC, 2000µg/ml), and vancomycin (MIC, 4µg/ml).

Accordingly to antimicrobial test report, combined vancomycin and imipenem was discontinued after three days post therapy. Sulbactam ampicillin was started at a dose of (3x100 mg/kg/day). Fever was still present and no improvement in patient's condition was seen within 48 hours of treatment. Thereafter, treatment was changed to intravenous linezolid (10 mg/kg/day). Forty eight hours after therapy, fever disappeared and the patient's general condition improved. On the 4th day of linezolid treatment, blood WBC count declined to 10000 cells /mL and CRP was 5.6mg/dL. Lumbar puncture was repeated and it showed no leukocytes and absence of bacterial growth. Other CSF values were normal. Therapy continued daily for 14 days. The patient recovered completely and discharged from the hospital.

DISCUSSION:

Enterococcal meningitis is an uncommon disease. *E. fecalis* and *E. faecium* are responsible for most of enterococcal infections in humans and rarely involved in bacterial meningitis. They account for 0.3–4% of the reported cases of bacterial meningitis (5). Motile enterococci such as *E. gallinarum* and *E. casseliflavus* are unusual etiological agents of bacterial meningitis. Several studies have demonstrated that motile enterococci colonize the gastrointestinal tracts of both hospitalized individuals and nonhospitalized healthy ones (6). They are usually implicated in bacteremia cases (2,6-8). They are naturally resistant to vancomycin and best treated with linezolid and daptomycin (3,6). Review the literature, there were three cases of *E. gallinarum* meningitis and two cases of *E. casseliflavus* meningitis (9,10). The first case of *E. casseliflavus* meningitis was in an elderly woman. Our case report describes the clinical features and outcome of *E. casseliflavus* in pediatric meningitis. Our patient was a hospitalized child in whom a tentative diagnosis of pneumonia was made on the hospitalization day. On the hospitalization day 4, his condition deteriorated again. *E. casseliflavus* was isolated from the CSF. Although there was no clear focus for *E. casseliflavus* in our case, we believe that the source of infection could have been the patient's own gastrointestinal flora.

Antimicrobial therapy with various agents such as cephalosporins and vancomycin may play a role in increasing colonization with these organisms (11). However, treatment should be regulated according to the results of sensitivity tests. VanC genotype is responsible for low intrinsic resistance to vancomycin in *E. casseliflavus* and VanC-2/3 ligase is specific for it (12,13). A case of enterococcal meningitis caused by *E. casseliflavus* was successfully treated with meropenem and ampicillin-sulbactam (9). Similar to other studies, our isolate was also susceptible to ampicillin. Ampicillin-sulbactam therapy was administered. Lack of clinical improvement or

poor response as well as the patient's clinical deterioration, prompted us to change the treatment to linezolid, the first member of oxazolidone. The difficulty in treating *E. casseliflavus* meningitis may be due to drug kinetics and microbial drug resistance. On the second day after the initiation of treatment, both the patient's clinical and laboratory findings gradually improved. On the 18th day, the patient completely recovered. Linezolid penetrates into the CSF and it has also good activity against both *E. faecium* and non-*E. faecium* species (*E. casseliflavus*) (3,8,14).

The present report stresses the need for clinicians to be aware of *E. casseliflavus* meningitis since the organism possesses an intrinsic low level vancomycin resistance and VanC phenotype. Proper management of infection by this rare organism warrants correct identification and sensitivity testing of such an isolate. Our attention should be drawn to serious infections caused by this motile organism even in patients without severe underlying disease or immunocompromised status. As a result, *E. casseliflavus* may cause rare central nervous system infections. The increasing resistance to treatment should be considered over time. A favourable outcome was observed with intravenous linezolid in this case report and it should be considered as a treatment option for similar cases. To our knowledge, our case is the first case in a pediatric patient and the third case of *E. casseliflavus* meningitis reported.

REFERENCES:

1. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-Resistant Enterococci. Clin Microbiol Rev. 2000; 13(4): 686–07.
2. Reid KC, Cockerill III FR, Patel R: Clinical and epidemiological features of Enterococcus casseliflavus/flavescens and Enterococcus gallinarum bacteremia: a report of 20 cases. Clin Infect Dis 2001; 32(11):1540-46
3. Verma R, Barovo, Al. Enterococcus casseliflavus septicaemia associated with hepatobiliary infection in a 75-year-old man. BMJ Case Rep. 2017 12;2017. pii: bcr-2017-219636. doi: 10.1136/bcr-2017-219636.

4. Shaked H, Carmeli Y, Schwartz D, Siegman-Igra Y. Enterococcal bacteraemia: epidemiological, microbiological, clinical and prognostic characteristics, and the impact of high level gentamicin resistance. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:995-00.
5. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 346-64.
6. Britt NS, Potter EM. Clinical epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus gallinarum* and *Enterococcus casseliflavus* bloodstream infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016; 5: 57-61.
7. Choi SH, Lee SO, Kim TH, Chung JW, Choo EJ, Kwak YG, Kim MN, Kim YS, Woo JH, Ryu J, Kim NJ. Clinical features and outcomes of bacteremia caused by *Enterococcus casseliflavus* and *Enterococcus gallinarum*: analysis of 56 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38(1):53-1
8. Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparison of the effectiveness and safety of linezolid and daptomycin in vancomycin-resistant Enterococcal bloodstream infection; a national cohort study of veterans affairs patients. *Clin Infect Dis* 2015; 61:871-8206-8.
9. Iaria C, Stassi G, Costa GB, Di Leo R, Toscano A, Cascio A. Enterococcal meningitis caused by *Enterococcus casseliflavus*. First case report. *BMC Infect Dis* 2005; 5(1):3.
10. Li MC, Guo HC, Chen G, Kong F, Zhang QH. Meningitis caused by *Enterococcus casseliflavus* with refractory cerebrospinal fluid leakage following endoscopic endonasal removal of skull base chondrosarcoma. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(20):3440.
11. Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-Resistant Enterococci: Colonization, infection, detection, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 529-36.
12. Toye B, Shymanski J, Bobrowska M, Woods W, Ramotar K. Clinical and epidemiological significance of enterococci intrinsically resistant to vancomycin (possessing the vanC genotype). *J Clin Microbiol* 1997;35(12):3166-70.
13. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med* 1997;102(3):284-93.
14. Mizell KN, Carter JE. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with linezolid. *South Med J* 2008; 101:569-70.