



# TIP DERGİSİ

**MEDICAL JOURNAL OF**

**ANKARA**

**TRAINING AND**

**RESEARCH HOSPITAL**

**S. B. ANKARA  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ**





**S. B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ**

**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

**Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)**

**Dergimiz 2014 Yılından İtibaren Tubitak Ulakbim Tıp Veri Tabanı' nda Dizinlenmektedir.**

### BAŞ EDİTÖR / EDITOR-IN-CHIEF

Doç. Dr. Mevlüt Recep PEKÇİCİ

### EDİTÖR / EDITOR

Prof. Dr. Bülent ALİOĞLU

### EDİTÖR YARDIMCILARI / ASSOCIATE EDITORS

Doç. Dr. Yalçın ARAL

Uz. Dr. Mehmet Onat ÇAKIT

Dr. Ömer EYİCİL

Prof. Dr. Uğur KOÇER

Uz. Dr. Firdevs ÖRNEK

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ

### YAYIN KURULU / PUBLICATION COMMITTEE

Uz. Dr. Hatice TATAR AKSOY

Doç. Dr. Kadir Bahadır ALEMDAROĞLU

Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ

Doç. Dr. Çetin KAYMAK

Doç. Dr. Murat KEKİLLİ

Doç. Dr. Ayşe ÖZCAN

Uz. Dr. Cüneyt UZUNLAR

### Yayın Adı

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi  
Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

### Yayın Türü

Yaygın Süreli Yayın

### Yayın Şekli

4 Aylık Türkçe - İngilizce

### Yayın Sahibi

S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Adına Doç. Dr. Mevlüt Recep PEKÇİCİ

### Yazı İşleri Müdürü

Uz. Dr. Mehmet Onat ÇAKIT

### Yayın Sekreteryası

Züleyha YILMAZ

S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği

Tel: 0 (312) 595 30 99

aeah.tipdergisi@gmail.com

www.ankarahastanesi.com

### Dizgi / Baskı

Filiz Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ulucanlar cad. 88/1 Ulucanlar/ANKARA

Tel: (312) 319 07 58 e-mail: filiz\_matbaasi@hotmail.com



### EDİTÖRDEN / EDITORIAL

*Değerli okuyucular,*

*S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'nin 2017 yılı birinci sayısını sizlerin desteği ile yayınlıyoruz.*

*Öncelikle tarafımıza gönderilen tüm yazıları hızla değerlendiren ve emeği geçen tüm hakemlerimize ve çalışma ekibimize sonsuz teşekkür etmek istiyoruz.*

*Hastanemiz ve tüm yazarlarımız için hayırlı uğurlu olmasını diliyoruz.*

*Saygılarımızla.*

**Doç. Dr. Mevlüt Recep PEKÇİCİ**

**Doç. Dr. Bülent ALİOĞLU**

# S. B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ

## MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

### DANIŞMA KURULU / EDITORIAL BOARD

DR. CEM NURİ AKTEKİN	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. NECMİ ARSLAN	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ	ANKARA
DR. ALİ AYYILDIZ	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	ÜROLOJİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. BÜLENT BALTACI	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ	ANKARA
DR. HÜLYA BAŞAR	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ	ANKARA
DR. MEHMET AKİF BAYAR	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. MUZAFFER ÇAYDERE	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. MUSTAFA ÇELİK	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. HAYDAR ÇELİK	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. CAVİT ÇULHA	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLAR KLİNİĞİ	ANKARA
DR. NERMİN DİNDAR	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI	KIRIKKALE
DR. MURAT DURANAY	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	NEFROLOJİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. BURCU DUYUR ÇAKIT	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ	ANKARA
DR. HATİCE MERAL EKŞİOĞLU	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	DERMATOLOJİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. ARİFE USLU GÖKÇEOĞLU	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ	ANKARA
DR. HAKAN GENÇ	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ	ANKARA
DR. OSMAN GÜLER	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI	KIRIKKALE
DR. GÜL GÜRSOY	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ	ANKARA
DR. SEMA HÜCÜMENOĞLU	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. LEVENT ERTUĞRUL İNAN	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	NÖROLOJİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. SALİH FEHMİ KATIRCIOĞLU	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. BÜLENT KILIÇOĞLU	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. SAMİ KINIKLI	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	ENFEKSİYON HASTALIKLARI KLİNİĞİ	ANKARA
DR. KEMAL KISMET	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. GÖKHAN KOCA	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	NÜKLEER TIP KLİNİĞİ	ANKARA
DR. MELİHA KORKMAZ	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	NÜKLEER TIP KLİNİĞİ	ANKARA
DR. MUSTAFA SIRRI KOTANOĞLU	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ	ANKARA
DR. GÜNER MENEKŞE	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. SANİ NAMİK MURAT	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. NAMİK NEBİ ÖZCAN	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ	ANKARA
DR. AYHAN TEKİNER	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. SELİM TEMEL	ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ	ANKARA
DR. ÖZLEM UZUNLAR	ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ	ANKARA

## Özgün Çalışma / Original Article

- ORTOPEDİ HASTALARINDA AKUT OPIOİD TOLERANSI GELİŞİMİ AÇISINDAN REMİFENTANİL VE FENTANİLİN KARŞILAŞTIRILMASI .....6**  
*COMPARISON OF REMIFENTANIL AND FENTANYL FOR ACUTE OPIOID TOLERANCE IN ORTHOPEDIC PATIENTS*  
Nihan AYDIN GÜZEY, Ayşegül CEYHAN, Namık Nebi ÖZCAN, Fatih MISIRLIOĞLU, Bülent BALTACI
- TOTAL PROSTATİK SPESİFİK ANTİJEN (TPSA) YÜKSEKLİĞİ NEDENİYLE BİYOPSİ UYGULANAN HASTALARDA SERUM TPSA VE C-REAKTİF PROTEİN (CRP) ARASINDA İLİŞKİ VAR MI? .....12**  
*IS THERE A RELATION BETWEEN SERUM TOTAL PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN (tPSA) AND C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS UNDERGOING BIOPSY DUE TO tPSA ELEVATION?*  
Erdal BENLİ, Sema Nur AYYILDIZ, Ali AYYILDIZ, Abdullah ÇIRAKOĞLU, Ersagun KARAGÜZEL
- HİDROKSİKLOROKİNİN NEDEN OLDUĞU RETİNAL TOKSİSİTE.....18**  
*RETINAL TOXICITY BECAUSE OF HYDROXYCHLOROQUINE*  
Hande Hüsnüye TELEK, Gülten SUNGUR, Dr. Sencer KAYA, Özgür BALTA, Dicle Ö. HAZIROLAN, Selma UZMAN, Güner ÖZKAN, Evin ŞİNGAR, Firdevs ÖRNEK
- ELASTOFİBROMA DORSİ: MULTİ DEDEKTÖR BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE PREVELANS VE GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ.....26**  
*ELASTOFIBROMA DORSI: PREVALENCE AND IMAGING FEATURES ON MULTI DETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY*  
Elif GÜNDOĞDU
- PONS HEMATOMLARINDA BAŞVURU ANINDAKİ BİLİNÇ DÜZEYİ VE KLİNİK DURUMUN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ.....32**  
*THE EFFECT OF CLINICAL STATUS AND CONSCIOUSNESS LEVEL OF PONS HEMATOMAS AT THE INSTANT OF APPOINTMENT TIME ON PROGNOSIS*  
Cüneyt UZUNLAR
- KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALINDA 2013-2017 YILLARI ARASINDA RASTLANTISAL SAFRA KESESİ KANSERİ SIKLIĞI.....38**  
*INCIDENTAL GALLBLADDER CANCERS BETWEEN 2013-2017 YEARS IN DEPARTMENT OF GENERAL SURGERY OF KIRIKKALE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY*  
Gökhan KARACA

---

<b>TÜRKİYE’DE ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR SEVK MERKEZİNDEKİ YASAL İSTEMLİ DÜŞÜK VAKALARININ İNCELENMESİ</b> .....	<b>42</b>
<i>A REVIEW OF LEGAL INDUCED ABORTIONS IN A TERTIARY REFERRAL CENTER IN TURKEY</i>	
Şule ÖZEL, Yaprak Engin-ÜSTÜN, Ayla AKTULAY, Demet KOKANALI, Rifat Taner AKSOY, Necati HANÇERLİOĞULLARI, Nedim ÇİÇEK, Salim ERKAYA	

## **Olgu Sunumu / Case Report**

<b>STAFNE KEMİK KAVİTESİ: İKİ OLGU SUNUMU</b> .....	<b>46</b>
<i>STAFNE BONE CAVITY: REPORT OF TWO CASE</i>	
Sara SAMUR ERGÜVEN, Figen ÇİZMECİ ŞENEL	

<b>VOGT-KOYANAGI-HARADA SENDROMU: NADİR BİR PATOLOJİ</b> .....	<b>50</b>
<i>VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME: A RARE PATHOLOGY</i>	
Fatma Dilek GÖKHARMAN, Sonay AYDIN, Ömer KAZCI, Pinar Nercis KOŞAR	

## **Editöre Mektup / Letter to the Editor**

<b>OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARDA İŞİTME TARAMASI</b> .....	<b>53</b>
<i>HEARING SCREENING IN SCHOOL-AGE CHILDREN</i>	
İzzet FİDANCI, İlknur FİDANCI, Onur ÖZTÜRK, Esin Özlem ATMIŞ	

# ORTOPEDİ HASTALARINDA AKUT OPIOİD TOLERANSI GELİŞİMİ AÇISINDAN REMİFENTANİL VE FENTANİLİN KARŞILAŞTIRILMASI

## COMPARISON OF REMIFENTANIL AND FENTANYL FOR ACUTE OPIOID TOLERANCE IN ORTHOPEDIC PATIENTS

Nihan AYDIN GÜZEY, MD;<sup>1</sup> Ayşegül CEYHAN, MD;<sup>2</sup> Namık Nebi ÖZCAN, MD;<sup>2</sup> Fatih MISIRLIOĞLU, MD;<sup>3</sup> Bülent BALTACI, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi: 21/03/2016

Kabul tarihi: 15/03/2017

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

### ÖZ

**AMAÇ:** Intraoperatif dönemde kullanılan opioidler, postoperatif dönemde opioid toleransına neden olabilir. Tolerans oluşumunda kullanılan opioidin analjezik potansi, toplam dozu ve kullanım süresi etkilidir. Çalışmamızda intraoperatif standart dozda kullanılan fentanil ve remifentanilin postoperatif opioid toleransı gelişimdeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** Çalışmaya majör ortopedik cerrahi geçirecek ASA I-III, 18-70 yaş arası, 34 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalara thiopental sodyum ve vekuronyum bromid ile induksiyon yapıldı. Kontrol grubuna herhangi bir opioid verilmedi (Grup K). Grup R'ye 0.1 µg.kg.-1dk-1 i.v. remifentanil infüzyonu, Grup F'ye 1 µg.kg.-1 i.v. fentanil yapıldı. Hastaların otonomik cevaplarına göre, Grup R'de remifentanil infüzyonuna, 0.05 µg.kg.-1dk-1 doz artırımlarıyla, maksimum doz 2 µg.kg.-1dk-1 olacak şekilde devam edildi. Grup F'de fentanil ilk dozunda tekrarlandı. Grup R'de remifentanil infüzyonu cilt kapanana kadar devam ederken Grup F'ye son 30 dakikada ek fentanil yapılmadı. Her üç gruptaki hastalara cerrahi bitiminden 30 dakika önce, 0.15 mg.kg.-1 i.v. morfin verildi. Uyandırma odasında hastalara 5 mg i.v. morfin sonrası i.v. hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı bağlanarak, hastalar 24 saat izlendi. Hastaların postoperatif ilk morfin gereksinim zamanı, ağrı ve sedasyon skorları, kullandıkları toplam morfin miktarı kaydedildi.

**BULGULAR:** Üç grubun ilk morfin gereksinim zamanları değerlendirildiğinde, F ve R grubunun ilk morfin gereksinim zamanları kontrol grubundan anlamlı olarak kısa iken, R grubunun ilk morfin gereksinim zamanı da F grubundan anlamlı olarak kısa idi ( $p<0.001$ ). Ayrıca F ve R grubunda kullanılan toplam morfin miktarları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekken, R grubunun morfin tüketimi, F grubundan anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.001$ ).

**SONUÇ:** Çalışma sonucunda intraoperatif kullanılan opioidlerin, postoperatif ilk morfin gereksinim zamanını kısalttığı, postoperatif morfin tüketimini artırdığı sonucuna varılmıştır. Bu etkinin infüzyon ile kullanılan remifentanil ile bolus dozlarla kullanılan fentanile göre daha fazla olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Remifentanil, fentanil, akut opioid toleransı

**Yazışma adresi /Correspondence Address:** Dr. Namık Nebi ÖZCAN, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

**Tel:** 0312 5953175 **e-mail:** namikozcan@gmail.com



## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Opioids used in intraoperative period may cause opioid tolerance in postoperative period. In development of tolerance, analgesic potency, total dose and duration of use of opioids are effective. In this study we aimed to compare the effects of standart doses of intraoperative fentanyl and remifentanyl on postoperative opioid tolerance development.

**MATERIAL AND METHODS:** Thirty four patients, ASA I-III, aged between 18-70 which will undergo major orthopedic surgery were enrolled to the study. Patients were randomized into 3 groups. Anaesthesia was inducted with thiopenthal sodium and vecuronium bromide in all patients. In control group (Group K) opioids were not used. In Group R and Group F, 0.1 µg.kg.<sup>-1</sup>min.<sup>-1</sup> i.v. remifentanyl infusion and 1 µg.kg.<sup>-1</sup> i.v. fentanyl were given, respectively. According to autonomic responses of the patients, remifentanyl infusion was increased by 0.05 µg.kg.<sup>-1</sup>min.<sup>-1</sup> increments to a maximum of 2 µg.kg.<sup>-1</sup>min.<sup>-1</sup> in Group R, fentanyl was repeated with 1 µg.kg.<sup>-1</sup> in Group F. Remifentanyl infusion was continued until skin closure. Fentanyl was not repeated during the last 30 minutes of the operation. All patients in all three groups received 0.15 mg.kg.<sup>-1</sup> i.v. morphine 30 minutes before the end of surgery. In recovery room all patients received additional 5 mg i.v. morphine and patient controlled analgesia machines are connected to venous lines of all patients. Patients are followed for 24 hours postoperatively. Patients' postoperative first morphine requirement times, pain and sedation scores, and total morphine consumptions are registered.

**RESULTS:** When the first morphine requirement times in three groups were evaluated, it was seen that patients in Groups F and R required morphine significantly earlier than in control group. Patients in Group R also required morphine significantly earlier than in Group F (p<0.001.) Total morphine consumptions in Groups F and R were significantly higher than that of in the control group. The total morphine consumption in Group R was also higher than that of in Group F (p<0.001).

**CONCLUSION:** As a result opioids used intraoperatively, shortened the first morphine requirement times and, increased postoperative total morphine consumptions. This effect was significant with remifentanyl than with fentanyl.

**Keywords:** Remifentanil, fentanyl, acute opioid tolerance

## GİRİŞ

İlaç toleransı; bir ilacın farmakolojik etkisine karşı oluşan cevabın, aynı ya da ilgili bir diğer ilacın daha önceden uygulanmasına bağlı olarak azalması durumudur. Hasta kontrollü analjezide sıklıkla opioidlerin kullanılması, akut tolerans problemine dikkatlerin yönelmesine neden olmuştur. Morfinin analjezik etkisine tolerans gelişimi ilk kez 1933 yılında Schmidth ve Livingstone tarafından bildirilmiştir (1). Akut opioid toleransı gelişimi hayvanlarda çalışılmış ve kısa etkili opioidlerle oluşumunun daha muhtemel olduğu düşünülmüştür. Aynı bulgulara remifentanil kullanılan insan çalışmalarında da rastlanmıştır (2,3).

Postoperatif analjezi amaçlı olarak hasta kontrollü analjezi (HKA) sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemle hasta, ağrısını kendisi kontrol edebilirken, doz titrasyonunda da güvenli bir aralık sağlanabilmektedir. Hasta kontrollü analjezide maksimum analjezi – minimum yan etkiye ulaşmak amacıyla birçok ilaç birlikteliği denenmişse de opioidler hala en çok tercih edilen ilaç grubudur. Çalışmamızda intraoperatif standart dozda kullanılan fen-

tanil ve remifentanilin postoperatif opioid toleransı gelişimindeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde, majör ortopedik cerrahi geçirecek (dejeneratif ya da travmatik kalça ve diz protezi vakalarında), ASA I-III grubu, 18-70 yaş arası 34 hastada, etik kurul onayı ve hastaların yazılı onamı alınarak gerçekleştirildi.

Obez (VKİ>30 kg.m<sup>-2</sup>), operasyonu 2 saatten kısa, 5 saatten uzun sürmesi öngörülen, alkol, ilaç alışkanlığı, opioid kullanımına kontrendikasyonu, kronik analjezik kullanımı olan, cerrahiden 12 saat önce opioid veya non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAID) alan ve HKA kullanımına uygun olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ameliyattan bir gün önce HKA kullanımı, opioidlere ait yan etkiler, Vizüel Analog Skala (VAS) kullanımı hakkında bilgilendirildi ve VAS çizelgesi tanıtıldı. Tüm hastalar ameliyat öncesi, gece 24:00 de, 5 mg oral, operasyondan bir saat önce de 10 mg i.m. diazepam ile premedike edildiler.

Hastalar ameliyat masasına geldiğinde i.v. yol açıldı ve izotonik sodyum klorür başlandı. Non invaziv kan basıncı, oksijen saturasyonları ve EKG monitörizasyonu yapıldı. Randomize olarak 3 gruba ayrılan hastalara, 5-7 mg.kg-1 thiopental sodyum, 0,1mg.kg-1 vekuronium bromid ile anestezi induksiyonu yapıldıktan sonra, Grup R'ye 0.1 µg.kg-1.dk-1 remifentanil infüzyonu başlandı. Grup F'ye de, 1 µg.kg-1 fentanil uygulandı. Kontrol grubuna (grup K) herhangi bir opioid verilmedi. 3 dakika sonunda yeterli kas gevşemesi sağlandığında, hastalar uygun endotrakeal tüple entübe edildi. Entübasyon sonrası anestezi idamesi; % 50 O<sub>2</sub> - % 50 N<sub>2</sub>O karışımı içinde % 1.5 izofluran ile sağlandı. Hastaların otonomik cevaplarına (kalp atım hızı, induksiyon öncesi değerlerin %15'i, sistolik arter basıncı %20'si kadar artarsa; hastada terleme, gözyaşı varsa) göre, R grubunda remifentanil, 0.05 µg.kg-1.dk-1 dozlarda artırılarak, maksimum 2 µg.kg-1.dk-1 olacak şekilde devam edildi, F grubunda fentanil aynı dozda tekrarlandı.

Cerrahi süresince tüm hastaların kalp atım hızı, sistolik, diastolik arter basınçları; ilk 30 dakika 5 dakika aralıklarla, daha sonra 15 dakikada bir kaydedildi. R grubunda remifentanil infüzyonu cilt kapanana kadar devam ederken, F grubunda son 30 dakika fentanil yapılmadı. Her 3 gruba da cerrahi bitiminden 30 dakika önce 0,15 mg.kg-1 i.v. morfin verildi. Operasyon boyunca kullanılan fentanil ve remifentanil miktarları ile operasyon süreleri kaydedildi. Cilt kapanırken izofluran ve N<sub>2</sub>O kapatıldı. Nöromusküler blok 40 µg.kg-1 neostigmin ve 15 µg.kg-1 atropinle antagonize edildi.

Uyanma sonrası hastalar postoperatif ağrı davranış skalası ile değerlendirildi.(0: Söz ya da davranışla herhangi bir ağrı davranışı göstermeyen sakin hasta; 1:sözle ya da davranışlarla ağrı ifadesi; 2:yoğun olarak söz ve davranışlarla ağrı ifadesi, ağlama, ciddi ajitasyon) (4). Uyandırma odasında hastalar, ağrı davranış skalasına göre 1. gruba girdiğinde, 5 mg i.v. morfin yükleme dozu uygulandıktan sonra i.v. HKA bağlandı. HKA, 150 ml sodyum klorür içine, 45 mg morfin konularak, 1 mg bolus, 15 dakika kilitli kalma süresi şeklinde programlanarak postoperatif 24 saat izlendi. Postoperatif ilk ağrı duyma zamanı kaydedildi.

HKA sonrası ağrı 15., 30., 45., 60. dk, 2., 3., 4. saatler ve sonrasında 4'er saat aralarla VAS ile değerlendirildi. Aynı anlarda hastaların kalp atım hızı, sistolik ve diastolik arter basınçları, tükettikleri morfin miktarı, sedasyon skoru (0:uyanık, 1:sesli uyarana cevap var, 2:ağrılı uyarana cevap var, 3:cevap yok) (4) ve solunum sayısı kaydedildi. Solunum depresyonu, hipotansiyon, kas rijiditesi, ajitasyon, titreme, kaşıntı, idrar retan-

siyonu, bulantı, kusma, halüsinasyon, diplopi varsa yan etki olarak kabul edilip kaydedildi. 24 saat sonundaki total morfin kullanımı not edildi. İstatistiksel analizlerde SPSS11.0 (SPSS inc. Chicago, IL. USA) istatistik paketi kullanıldı. Analiz yöntemi olarak, ölçümlerin tümünde Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler, operasyon çeşitleri ve operasyon süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Grupların demografik verileri, operasyon çeşitleri ve süreleri

	Grup K	Grup F	Grup R	p
Yaş (yıl)	57.00 ± 14.30	55.58 ± 12.89	57.82 ± 9.35	0.829
Cinsiyet(K/E)	4/7	5/7	5/6	0.926
Ağırlık (kg)	68.00 ± 9.89	73.50 ± 12.60	68.64 ± 10.51	0.417
Ameliyat (K/D)*	9/2	10/2	9/2	0.786
Operasyon Süresi (dk)	155.45 ± 29.45	161.67 ± 26.14	147.73 ± 28.58	0.533
İlk analjezik gereksinim zamanı	55.00 ± 21.79	32.92 ± 7.82 <sup>‡</sup>	32.92 ± 7.82 <sup>‡</sup>	0.001

\*:K: Total kalça protezi, D: Total diz protezi;

Yükleme dozu sırasındaki VAS skorları açısından da gruplar arasında fark vardı. F ve R grubu VAS skorları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekken, R grubu değerleri de F grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.01). Gruplar arasında 8, 16 ve 24. saat VAS skorları açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Grupların VAS skorları

	Grup K	Grup F	Grup R	p
Yükleme dozu zamanı	3.55 ± 0.69	4.75 ± 1.14 <sup>‡</sup>	6.27 ± 1.42 <sup>‡</sup>	0.003
8. saat	0.73 ± 1.01	1.17±1.27	1.91 ± 1.22	0.084
16. saat	0.45 ± 0.69	1.00 ± 1.04	1.73 ± 1.19	0.082
24. saat	0.36 ± 0.67	0.83 ± 0.94	1.64 ± 1.12	0.078

‡: vs Grup K (p<0.01); †: vs Grup F (p<0.01)

Üç grubun ilk analjezik gereksinim zamanları değerlendirildiğinde, F ve R grubunun ilk ağrı duyma zamanları, kontrol grubundan anlamlı olarak düşükken, R grubunun ilk ağrı duyma zamanı da F grubundan anlamlı olarak düşüktü (p< 0.001). Üç grubun 24 saatlik morfin tüketim miktarları arasında da anlamlı fark vardı. F ve R grubunun kullanılan toplam morfin miktarları, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. R grubunun değerleri de F grubundan anlamlı olarak yüksekti (p<0.001) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Grupların ilk analjezik gereksinim zamanları, toplam morfin tüketimleri

	Grup K	Grup F	Grup R	p
İlk analjezik gereksinim zamanı	55.00 ± 21.79	32.92 ± 7.82 †	32.92 ± 7.82 ††	0.001
24 saatlik toplam morfin tüketimi (mg)	29.80 ± 11.3	43.7 ± 7.0 †	51.6 ± 5.4 ††	0.001

† : vs Grup K (p<0.001); †† : vs Grup F (p<0.001)

Gruplar arasında yan etkiler (hipotansiyon, bulantı, kaşıntı, idrar retansiyonu, solunum depresyonu) açısından anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Gruplar arasında 8., 16. ve 24. saat sedasyon skorları açısından da anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

## TARTIŞMA

Opioidlerin perioperatif dönemde sıklıkla kullanılmaya başlanması, analjezik etkilerine karşı gelişen akut tolerans olgusuna dikkatleri çekmiştir. Morfinin analjezik etkisine gelişen akut tolerans ilk kez 1933 yılında Schmidt ve Livingstone tarafından bildirilmiştir (1). Köpekler (5) ve ratlarda (6) morfinin 8 saatlik sabit hızdaki i.v. infüzyonuyla yapılan çalışmalarda zamanla analjezide azalma gözlenmiştir. Askitopoulou ve arkadaşları, i.v. fentanil ile köpeklerle akut toleransın üç saat içinde geliştiğini bildirmişlerdir (6). Hayvan deneylerinde, morfin, alfentanil, sufentanili de içeren çeşitli opioidlerle akut tolerans bildirilmiştir (4-12).

Laboratuvar koşullarında gözlenen akut tolerans, klinik çalışma sonuçlarıyla da uyum göstermiştir. Marshall ve arkadaşları, erken postoperatif periotta daha fazla morfin alan hastalarda, ilerleyen saatlerde analjezi amaçlı daha da fazla opioid ihtiyacı olduğunu bildirmişlerdir (13). Cooper ve arkadaşları, kliniklerinde sezaryen için rejyonel anestezi uygulanan hastaların intratekal fentanil verilen grubunda, 24 saatte tüketilen morfin dozunun verilmeyen gruba göre % 47 daha fazla olduğunu gözlemişlerdir (14).

Intraoperatif remifentanil kullanılan hastalarda postoperatif analjezi ihtiyacı sıklıkla yüksektir (2,3). Guignard ve arkadaşlarının majör abdominal cerrahi vakalarında, göreceli olarak yüksek doz remifentanil kullanımının yüksek postoperatif ağrı skorlarıyla ilişkili olduğu hipotezinden yola çıktıkları çalışmalarında, remifentanil grubundaki hastalarda postoperatif morfin ihtiyacı daha erken olmuş, yeterli analjezi için daha yüksek morfin dozları gerekmiştir. Bu durumun en uygun açıklamasının da akut opioid toleransı olduğunu bildirmişlerdir (15).

Carvalho ve arkadaşları, 40 sezaryen hastasında spinal anesteziye, hiperbarik intratekal morfinle birlikte farklı dozlarda fentanil (0, 5, 10, 25 µg) kullanmış, postoperatif

i.v. HKA (morfin) yardımıyla postoperatif 24 saatte kullanılan toplam morfin miktarı ve ağrı skorlarını değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda postspinal 24 saatte kullanılan toplam morfin miktarı tüm gruplarda benzer çıkmış, ancak postoperatif ağrı skorları fentanil kullanılan gruplarda kullanılmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar intratekal fentanilin, intratekal morfine akut tolerans gelişmesine neden olduğunu düşündürse de postoperatif morfin tüketimini anlamlı düzeyde artırmadığı için klinik etkisi belirsiz bulunmuştur (16).

Çalışmamızda 24 saatlik morfin tüketimi, 51,6 mg ile en fazla remifentanil grubunda olmak üzere sırasıyla, fentanil grubunda 43.7 mg ve kontrol grubunda 29.8 mg olarak saptanmıştır. Postoperatif analjezi gereksinimi de en erken remifentanil grubunda olmak üzere, ameliyat boyunca opioid kullanılan gruplarda kontrol grubuna göre daha erken olmuştur. Bu sonuçların akut opioid toleransı gelişimine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

McQuay ve arkadaşları intraoperatif fentanil kullanımının, erken postoperatif dönemdeki analjezik etkisine tolerans gelişmesine neden olduğunu bildirmişlerdir (17).

Opioidlerle karşı akut tolerans gelişmediğini yönünde araştırmalar da vardır. Schraag ve arkadaşları, postoperatif ağrı amaçlı alfentanil ve remifentanil infüzyonları sırasında analjeziye hızlı tolerans gelişimi gözlememişlerdir. 51 hastaya kardiyak cerrahi sonrası 24 saat alfentanil verilirken, 30 hastaya ortopedik cerrahi sonrası 6 saat remifentanil uygulanmıştır. Yeterli postoperatif analjezi amaçlı kullanılan opioidlerin hedef konsantrasyonları ve gözlem sırasındaki kümülatif opioid dozları, opioidlerin analjezik etkilerine karşı tolerans gelişmediğini düşündürmüştür (18).

Yeom ve arkadaşları, spinal füzyon operasyonu planlanan 60 hastayı randomize olarak 3 gruba ayırmış, sırasıyla sevofloran - N2O - O2, Sevofloran-remifentanil-N2O-O2, propofol - remifentanil - O2 uygulamıştır. Tüm hastalara 1 µg / kg yükleme dozunun ardından, 1 µg / kg / hr fentanil infüzyonu yapılmıştır. Postoperatif HKA amaçlı fentanil kullanılmış, grupların hiçbirinde fentanil ihtiyacı, ağrı skoru ve bulantı kusma açısından belirgin bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle genel anestezi sırasında sevofloran veya propofole eklenen remifentanilin akut opioid toleransı ya da hiperanaljeziye yol açmadığı düşünülmüştür (19).

Yapılan çalışmalarda toleransın büyüklüğünün kullanılan opioidin kuvvetiyle ilgisi yok gibi görünmektedir (9). Ancak tolerans gelişme hızı, büyük oranda ilaçların farmakokinetik karakterine bağlıdır (8-10). Spesifik olarak kısa

etki süresi, hızlı tolerans gelişiminde etkilidir. Bundan dolayı, remifentanil, daha uzun etkili opioidlere göre çabuk tolerans gelişmesi muhtemeldir (15). Remifentanil ile akut tolerans gönüllülerde yalnızca 60-90 dakika sonra gösterilmiştir (20). Vinik ve Kissin, 4 saat boyunca, 0.1µg-1kg-1dk-1 sabit hızda intravenöz remifentanil verilen gönüllülerde, termal ve mekanik noksius stimulusa gelişen ağrı toleransını değerlendirmişlerdir. 60-90 dakika içinde maksimum analjeziye ulaştıktan sonra, remifentanilin analjezik etkisi azalmaya başlamış ve 3 saatlik infüzyon sonrasında, maksimum analjezik etkinin ancak %25'i kalmıştır (20).

Bizim çalışmamızda da, remifentanil grubundaki hastalarda, fentanil grubuna göre postoperatif ilk ağrı duyma zamanı kısa, toplam morfin ihtiyacı da fazla olmuştur. Buradan remifentanil toleransının, literatürle uyumlu olarak fentanilden daha hızlı oluştuğu sonucuna vardık.

Hayvan çalışmaları opioidlerle analjeziye, özellikle kemirgenlerdeki deneysel ağrıda morfin analjezisine, akut tolerans geliştiğini göstermiştir ki bu ilaçların farmakodinamiğinde zamanla oluşan değişimi ifade etmektedir (6, 21). Yine bir rat çalışmasında, morfinin sabit hızla infüzyonunda, beynin morfin konsantrasyonunda azalma yokken, analjezide azalma izlenmiş ve bu sonuç akut tolerans gelişiminin farmakodinamik yapıda oluşturduğunu düşündürmüştür. Opioid toleransının farmakodinamik olmasından dolayı, doza bağlı olması şaşırtıcıdır (10). Hayvan çalışmalarında, intratekal morfin infüzyonunun somatik ve visceral antinosisepsiyonuna tolerans geliştiği ve bunun doza bağımlı olduğu gösterilmiştir (22). Sonuçlar hastalarda da benzer çıkmaktadır. Erken postoperatif perioddaki yüksek morfin uygulaması, izleyen saatlerde daha fazla opioid ihtiyacı ile birlikte (23). Dahası hayvan çalışmaları, daha yüksek dozlar verildiğinde, opioid toleransının daha çabuk geliştiğini düşündürmektedir (10, 11, 19, 21-24).

Anestezi altındaki köpeklerde, 2-3 saat boyunca yüksek dozlarda bolus tarzında alfentanil uygulaması, nosiseptif stimülasyonla oluşan somatasempatik refleksler üzerindeki ilacın depresan etkisine komplet tolerans geliştirmiştir (25). Koob ve Bloom tolerans gelişimi için sistem içi adaptasyon ve sistemler arası adaptasyon olmak üzere iki farmakodinamik mekanizma öne sürmüşlerdir. Sistem içi adaptasyonda, ilaca primer cevabı veren element, kendini ilacın etkisini nötralize edecek şekilde adapte edecektir. Sistemler arası mekanizmada da adaptasyon, başlangıç etkisini engelleyecek şekilde diğer bir sistemden temel alacaktır. Bu mekanizmalar hücresel düzeyde ve beynin birbiriyle ilişkili diğer alanlarında, farklı sistemlerde görev alabilirler (25).

Tolerans gelişiminin koşullarına bağlı olarak, çoklu mekanizmaların sonuçta etkili olduğu konusunda bir fikir birliği bulunmaktadır (26-28). Antianaljezi sistemlerini de içeren ağrı işlemleri sistemler arası (29), reseptör desensitizasyonu da sistem içi mekanizma olarak düşünülmektedir (30).

Opioid tolerans mekanizmaları tam olarak anlaşılammış ve çoklu mekanizmaların görev aldığı düşünülmüştür (31). Olası mekanizmalar, transdüksiyon sistemlerinden 'decoupling', antianaljezi sistemleri, NMDA reseptöründeki ve onun hücre içi 'second messenger' sistemlerindeki değişiklikleri içermektedir (32). Örneğin magnezyum ve ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin morfin toleransını bloke ettiği gösterilmiştir (33, 34). µ opioid reseptör agonistlerinin, protein kinaz C aktivasyonu olduğu gibi, NMDA reseptör aktivasyonunu tetiklediği gösterilmiştir (35, 36). Dahası opioide maruz kalma (37), özellikle yüksek dozlarda (38), spinal korddaki presinaptik terminallerden glutamat salgılanmasını artırır gibi görünmektedir.

Akut tolerans analjezik etki için daha fazla miktarda ilaca ihtiyaç duyulmasına neden olur. Bu durumda ilaç miktarının artmasıyla güvenlik aralığının daralması söz konusudur. Çünkü sedasyon, solunum depresyonu, kaşıntı gibi etkilere karşı henüz tolerans gelişmemiş olabilir (6). Bizim çalışmamızda gruplar arasında sedasyon ve diğer yan etkiler açısından bir farklılık bulunmadı.

## SONUÇ

Çalışmamızda operasyon boyunca uygulanan opioidlerin hastaların postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanlarını kısalttığı ve postoperatif analjezi ihtiyacını artırdığı; postoperatif erken ağrı duyma ve daha fazla analjezik ihtiyacı şeklindeki etkilerin, operasyon boyunca kullanılan kısa etkili opioidler sonrasında daha büyük oranda geliştiği; opioidlerin postoperatif görülen bu etkilerinin hastalarda akut opioid toleransı gelişimiyle oluştuğu sonucuna vardık. Farklı opioidler ve daha geniş hasta serileriyle çalışılmasının bu konudaki araştırmalara ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

- 1) Schmidt CH, Livingstone AE. The action of morphine on the mammalian circulation. J Pharmacol Exp Ther 1933; 47: 411-441.
- 2) Yarmush J, D'Angelo R, Kirkhart B, et al: A comparison of remifentanil and morphine sulfate for acute postoperatif analgesia after total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol. Anesthesiology. 1997; 87: 235-243.
- 3) Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel P, Clyti N, Chauvin M. Efficacy of 0.15 mg/kg versus 0.25 mg/kg intraoperatif morphine for immediate postoperatif analgesia after remifentanil based anesthesia for major surgery. Anesth analg. 2000; 90: 666-671.

- 4) Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Acute tolerance associated with a single opioid administration. Involvement of N-Methyl-D-Aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuro-science*. 1998; 84: 583-589.
- 5) Martin WR, Eades CG. Demonstration of tolerance and physical dependence in the dog following a short term infusion of morphine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1961; 133: 262-270.
- 6) Cox BM, Ginsburg M, Osman OH. Acute tolerance to narcotic drugs in rats. *Br J Pharmacol Chemother*. 1968; 33: 245-256.
- 7) Askitopoulou H, Whitwam JG, Al-Khudhairi D, Chakrabarti M, Bower S, Hull CJ. Acute tolerance to fentanyl during anesthesia in dogs. *Anesthesiology*. 1985; 63: 255-261.
- 8) Kissin Igor, Lee Sandra, Arthur G. Richard, Bradley Edwin L. Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth Analg*. 1996; 83: 600-605.
- 9) Kissin I, Brown PT, Bradley EL. Magnitude of acute tolerance to opioids is not related to their potency. *Anesthesiology*. 1991; 75: 813-816.
- 10) Kissin I, Brown PT, Robinson CA, Bradley EL. Acute tolerance in morphine analgesia: Continuous infusion and single injection in rats. *Anesthesiology*. 1991; 74: 166-171.
- 11) Ling GSF, Paul D, Simantov R, Pasternak GW. Differential development of acute tolerance to analgesia, respiratory depression, gastrointestinal transit and hormone release in a morphine infusion model. *Life Sci*. 1989; 45: 1627-1636.
- 12) Ho ST, Wang JJ, Liav WJ, Lee HK, Lee SC. Surgical pain attenuates acute morphine tolerance in rats. *Br J Anaesth*. 1999; 82: 112-116.
- 13) Marshall H, Porteus C, Mcmillan I, et al: Relief of pain by infusion of morphine after operation: does tolerance develop? *BMJ*. 1985; 291: 19-21.
- 14) Cooper DW, Lindsay SL, Ryall DM, Kokn MS. Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to i.v. morphine? *Br J of Anaesth*. 1997; 78: 311-313.
- 15) Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al: Acute opioid tolerance. *Anesthesiology*. 2000; 93: 409-417.
- 16) B. Carvalho, D.R. Drover, Y. Ginosar, et al: Intrathecal fentanyl added to bupivacaine and morphine for cesarean delivery may induce a subleacute opioid tolerance. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2012; 21: 29-34.
- 17) McQuay HJ, Bullingharn RES, Moor RA. Acute opiate tolerance in man. *Life Sci*. 1981; 28: 2513-2517.
- 18) Schraag S, Checketts MR, Kenny GNC. Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanil infusions for postoperative pain. *Anesth Analg*. 1999; 89: 753-757.
- 19) Jong Hoon Yeom, Kyoung Hun Kim, Myong-Su Chon, et al: Remifentanil used as adjuvant in general anesthesia for spinal fusion does not exhibit acute opioid tolerance. *Korean J Anesthesiol*. 2012; 63: 103-107.
- 20) Vinik RH, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg*. 1998; 86: 1307-1311.
- 21) Gardmark M, Ekblom M, Bouw R, Hammarlund-Udenaes M. Quantification of effect delay and acute tolerance development to morphine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993; 267: 1061-1067.
- 22) Saito Y, Kaneko M, Kirihara Y, Sakura S, Kosaka Y: Interaction of intrathecally infused morphine and lidocaine in rats (part 2). *Anesthesiology*. 1998; 89: 1464-1470.
- 23) Marshall H, Porteous C, Mcmillan I, MacPherson SG, Nimmo WS. Relief of pain by infusion of morphine after operation: Does tolerance develop? *Br Med J*. 1985; 291: 19-21.
- 24) Swenzen GO, Whitwam JG. Selective tolerance of group 3 and 4 somatosympathetic reflexes to the effects of alfentanil. *Anesthesiology*. 1995; 83: 968-975.
- 25) Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*. 1988; 242: 715-724.
- 26) Hugg CC. Characteristics and theories related to acute and chronic tolerance development. In: Mule SJ, Brill H, eds. *Chemical and biological aspects of drug dependence*. Cleveland, OH: CRC Press. 1972: 307-58.
- 27) Cox BM. Multiple mechanisms in opiate tolerance. In: Van Ree L, Terenius JM, eds. *Characteristics and functions of opioids*. Amsterdam: Elsevier. 1978: 3-23.
- 28) Neil A. Tolerance and dependence. In: Bonica JJ, Albe-Fessard DG, eds. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press. 1990: 121-42.
- 29) Watkins LR, McGorry M, Schwartz B, et al. Reversal of spinal cord non-opiate analgesia by conditioned anti-analgesia in the rat. *Pain*. 1997; 71: 237-247.
- 30) Koenig JA, Edwardson JM. Endocytosis and recycling of G protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 1997; 18: 276-287.
- 31) Jordan B, Devi LA. Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. *Br J Anaesth*. 1998; 81: 12-19.
- 32) Watkins LR, McGorry M, Schwartz B, Sisk D, Wiertelak EP, Maier SF. Reversal of spinal cord non-opiate analgesia by conditioned antianalgesia in the rat. *Pain*. 1997; 71: 237-247.
- 33) Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliot KJ. Ketamin attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology*. 1996; 85: 1357-1366.
- 34) McCarthy RJ, Kroin JS, Tuman KJ, Penn RD, Ivankovich AD. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats. *Anesth Analg*. 1998; 86: 830-836.
- 35) Chen L, Huang LYM. Sustained potentiation of NMDA receptor mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a  $\mu$  opioid. *Neuron*. 1991; 7: 319-326.
- 36) Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanism of hyperalgesia and morphine tolerance: A current view of their possible interactions. *Pain*. 1995; 62: 259-274.
- 37) Stiller H, Gustafsson H, Bergquist J. Morphine induced release of GABA, glycine and glutamate in the dorsal horn of the spinal cord in anesthetized rats (abstract). *Soc Neurosci Abstr*. 1998; 24: 886.
- 38) Huang NK, Tseng CJ, Wong CS, Tung CS. Effects of acute and chronic morphine on DOPAC and glutamate at subcortical DA terminals in awake rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997; 56: 363-367.

# TOTAL PROSTATİK SPESİFİK ANTİJEN (tPSA) YÜKSEKLİĞİ NEDENİYLE BİYOPSİ UYGULANAN HASTALARDA SERUM tPSA VE C-REAKTİF PROTEİN (CRP) ARASINDA İLİŞKİ VAR MI?

## IS THERE A RELATION BETWEEN SERUM TOTAL PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN (TPSA) AND C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS UNDERGOING BIOPSY DUE TO TPSA ELEVATION?

Erdal BENLİ, MD;<sup>1</sup> Sema Nur AYYILDIZ, MD;<sup>1</sup> Ali AYYILDIZ, MD;<sup>2</sup> Abdullah ÇIRAKOĞLU, MD;<sup>1</sup> Ersagun KARAGÜZEL, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Geliş tarihi: 06/06/2016

Kabul tarihi: 08/02/2017

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

### ÖZ

**AMAÇ:** İnflamasyonun prostat kanseri de dahil farklı kanser türleriyle ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Klinik tanı ve tedavide en yaygın kullanılan biyobelirteç prostat hastalıklarında prostat spesifik antijen (PSA), inflamasyonda C-reaktif protein (CRP) dir. Bu çalışmada amacımız PSA ve CRP arasında korelasyon olup olmadığını göstermektir.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** 2012-2015 tarihleri arasında üroloji kliniğinde PSA yüksekliği nedeniyle biyopsi yapılan ve patoloji sonuçlarına ulaşılan 175 hasta retrospektif olarak incelendi. Biyopsi öncesi rutin olarak bakılan serum total PSA, CRP, sedimentasyon hızı arasında ilişki varlığı Pearson korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

**BULGULAR:** BPH'lı olgularda ortalama serum CRP (0,60 mg/dl), tPSA (8,34 ng/dl) ve sedimentasyon hızı değerleri (16,93 mm/saat) tespit edilirken PCa'lı olgularda ise sırasıyla serum CRP, tPSA ve sedimentasyon hızı değerleri 0,56 mg/dl; 31,26 ng/dl; 17,48 mm/saat olarak bulundu. Hem PCa hem de BPH'lı olgularda tPSA ve CRP arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Prostat kanserli olgularda gleason skorlarının (GS) analizinde; GS ve tPSA ( $p = 0,000$ ) arasında korelasyon varken GS ve CRP, GS ve sedimentasyon hızı arasında korelasyon yoktu ( $p > 0,05$ ).

**SONUÇ:** Prostatik spesifik antijen ile CRP arasındaki ilişki anlamlıdır. Metastatik PCa hastalığında CRP ile PSA arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bilinmekle birlikte lokal hastalığıdaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Diğer yazarların çalışmalarının da bizim çalışmamızı destekler özellikle olduğu gözönünde bulundurulduğunda her iki belirtecin inflamasyonla ortak ilişkilerinin olabileceği düşünülmektedir. PSA, prostat hücrelerinin inflamasyon belirteci olabilir. Konunun netliğe kazandırılması için detaylı klinik ve laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat hastalıkları, prostat spesifik antijen, C-reaktif protein

**Yazışma adresi / Correspondence Address:** Dr. Ali AYYILDIZ, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**Tel:** 03125953708 **e-mail:** urology52@gmail.com

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Inflammation is reported to be associated with various forms of cancer, including prostate cancer. The most widely used biomarker in the diagnosis and treatment of prostate diseases is prostate specific antigen (PSA), and C-reactive protein (CRP) in inflammation. The aim of this study was to determine whether there is a correlation between PSA and CRP.

**MATERIAL AND METHODS:** 175 patients undergoing biopsy due to PSA elevation at the urology clinic and whose pathology results were available were investigated retrospectively. The presence of an association between serum total PSA, CRP and sedimentation rate was investigated using the Pearson test.

**RESULTS:** Mean serum CRP in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) was 0.60 mg/dl, mean tPSA was 8.34 ng/dl and mean sedimentation rate was 16.93 mm/hour. In cases of PCa, serum CRP, tPSA and sedimentation rate values were 0.56 mg/dl, 31.26 ng/dl and 17.48 mm/hour, respectively. Relations between tPSA and CRP were statistically significant both in cases of PCa and of BPH ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The relationship between prostate specific antigen and CRP is significant. Since other studies also support this research, we think that both markers may have common associations with inflammation. PSA may be a marker of prostate cell inflammation. More detailed clinical and laboratory studies are now needed to clarify this.

**Keywords:** Prostate diseases, prostatic specific antigen, C-reactive protein

## GİRİŞ

İnflamasyon, prostat kanserine çoğunlukla eşlik etmektedir. Prostat biyopsilerinde, radikal prostatektomi specimenlerinde ve BPH için rezeksiyon yapılan dokularda inflamasyon bulunmaktadır (1, 2). Prostat dokusunda gözlenen inflamasyon, dokudaki proliferatif indekste artış ile karakterizedir (2).

C-reaktive protein (CRP) inflamasyonun genel bir belirleyicisidir ve günümüzde çoğu hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır. Prostat kanserinde (PCa) CRP yüksekliğinin zayıf prognoz belirtisi olabileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi PCa ve CRP ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (1-6).

Prostatik spesifik antijen (PSA), prostat kanserinin tanı ve takibinde kullanılan en yaygın testtir. Ancak her PSA yüksekliği tanı için kriter değildir. Çoğunlukla tanıyı kuvvetlendirmek için ilave testlere ihtiyaç duyulmaktadır (7). Prostat kanserinin kesin tanısı biyopsi ile konulmaktadır. Kronik inflamasyonun PCa'ya neden olabileceği veya PCa ile birlikte bulunabileceği gözönüne alındığında; biyopsi yapılmadan önce PSA ve inflamasyon belirteci olan CRP'nin birlikte değerlendirilmesi PCa tanısının öngörülmesinde katkısı bulunabilir.

Çalışmamızın amacı, PSA >4,0 ng/dl olan ve biyopsi yapılarak BPH ve PCa tanısı almış hastalarda serum CRP değerlerinin PSA ile karşılaştırmak ve lokal PCa'da ilişkinin var olup olmadığını göstermektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

**Hastaların Özellikleri:** Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra 2012-2015 tarihleri arasında üroloji kliniğinde biyopsi yapılan ve patolojik değerlendirilmelerine ulaşılan 175 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Bu hastalardan 113'ü Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve 62'si PCa idi. Üroloji kliniğimize müracaat eden ve tPSA'sı >4,0 ng/ml olan erkek hastalara diğer PSA yükselmelerine neden olan faktörler dışlandıktan sonra prostat iğne biyopsisi önerilmişti.

CRP ve PSA sonuçlarını etkileyecek kronik hastalıklar ile üretral kateterizasyon, akut prostatit, idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Biyopsi öncesi bu hastalara rutin olarak CRP ve sedimentasyon bakılmıştı. Biyopsi sonuçları BPH ve PCa gelen hastalardaki serum tPSA değerleri ile serum CRP değerleri ve sedimentasyon hızları karşılaştırıldı.

**Total PSA Analizi:** Serum total PSA düzeyleri Chemiluminescence Microparticle immunoassay (CMIA) teknolojisini kullanan Abbott Architect marka Total PSA kitiyle Abbott Architect marka i2000SR immünanalizöründe çalışılmıştır (Lot: 54701LF00, Ref:7K70-25).

**CRP Analizi:** Serum CRP, Archem Diagnostics kitleri (Lot: 862, Ref: 02R04-3) kullanılarak immünotubidimetrik metod ile Architect C 8000 otoanalizör (Abbott Diagnostic) cihazıyla çalışıldı. Serum CRP, kantitatif değerleri üzerinden istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

**Sedimentasyon Hızı Analizi:** Berkun SDM-100 otomatik ESR Analizörü cihazıyla Westergren metodu yardımıyla çalışıldı. Ölçü birimi mm/saat olarak belirlendi. Cihaz, vakumlu özel tüplere alınmış kan örneklerinden eritrositlerin çökme mesafelerini periyodik olarak ölçerek, hesaplanan sonuçları Westergren metoduna uygun olarak Laboratuvar Bilgi Sistemi'ne gönderir. Westergren Metodu: Cihaza yerleştirilen tüplerdeki kan seviyelerikullanıcı tarafından seçilen çalışma metodunda belirlenmiş olan süre içinde "Infrared Barrier" yöntemi kullanılarak belirli aralıklarla okur. Okuma, kan seviyelerinin matematiksel işlemi yapılarak Westergren metoda uygun olarak yazdırılır (8).

**İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel Yöntem olarak korelasyon analizinde Pearson testi kullanıldı. BPH ve PCa'lı olgularda yaş, serum CRP, tPSA ve sedimentasyon hızları arasındaki ilişki araştırıldı.  $p < 0,05$  değerleri anlamlılık olarak kabul edildi.

## BULGULAR

113 BPH hastasında ortalama yaş 64,26 yıl iken, 62 PCa hastasında 68,77 yıldır ( $p < 0,01$ ). BPH'lı olgularda ortalama serum CRP (0,60 mg/dl), tPSA (8,34 ng/dl) ve sedimentasyon hızı değerleri (16,93 mm/saat) saptandı. PCa'lı olgularda ise sırasıyla serum CRP, tPSA ve sedimentasyon hızı değerleri 0,56 mg/dl; 31,26 ng/dl; 17,48 mm/saat olarak bulundu (Tablo 1). PCa'lı olgularda yaş, tPSA, CRP ve sedimentasyon hızları arasındaki karşılaştırmalarda tPSA ile CRP ( $p = 0,020$ ), tPSA ile yaş ( $p = 0,013$ ), CRP ile sedimentasyon hızı ( $p = 0,000$ ) arasında korelasyon vardı (Tablo 2). BPH'lı olgularda ise tPSA ve CRP ( $p = 0,014$ ), tPSA ve sedimentasyon hızı ( $p = 0,006$ ), CRP ve sedimentasyon arasında korelasyon vardı (Tablo 3). Prostat kanserli olgularda

gleason skorlarının (GS) analizinde; GS ve tPSA ( $p = 0,000$ ) arasında korelasyon varken GS ve CRP, GS ve sedimentasyon hızları arasında korelasyon yoktu (Tablo 4).

**Tablo 1:** BPH ve PCa'da yaş, tPSA, CRP ve Sedimentasyon Hız ortalama değerler

	Yaş	tPSA	CRP	Sedim
<b>BPH</b> (n=113)	63,77±0,91 (6,00-82,00)	8,34±0,60 (2,28-42,00)	0,60±0,10 (0,01-5,09)	16,93±1,64 (2,00-62,00)
<b>PCa</b> (n=62)	68,77±1,26 (43,00-88,00)	31,26±5,50 (3,54-150,00)	0,56±0,18 (0,02-6,83)	17,48±2,70 (1,00-61,00)

**Tablo 2:** PCa' da Korelasyon Analizi, Pearson test, r ve p değerleri;  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyi

PCa	Pearson Katsayı (r)	Anlamlılık (p)
tPSA - CRP	0,375	<b>0,020</b>
tPSA - Sedim	0,241	0,207
tPSA - Yaş	0,335	<b>0,013</b>
CRP - Sedim	0,720	<b>0,000</b>
CRP - Yaş	0,219	0,158
Sedim - Yaş	0,335	0,057

**Tablo 3:** BPH' da Korelasyon Analizi, Pearson test, r ve p değerleri;  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyi

BPH	Pearson Katsayı (r)	Korelasyon (p)
tPSA - CRP	0,282	<b>0,014</b>
tPSA - Sedim	0,321	<b>0,006</b>
tPSA - Yaş	0,184	0,062
CRP - Sedim	0,425	<b>0,000</b>
CRP - Yaş	-0,180	0,120
Sedim - Yaş	0,081	0,503

**Tablo 4:** PCa hastalarında Gleason Skor'da tPSA, CRP ve Sedim ortalama değerleri, Pearson korelasyon analizi, r ve p değerleri;  $< 0,05$  anlamlılık düzeyleri

GS	(n=60)	tPSA	CRP	Sedim
2+2	2	<b>51,96±4,37</b>	0,19±0,130	6,00±0,00
3+3	25	10,35±1,73	0,23±0,041	18,83±3,84
3+4	10	13,56±5,48	0,20±0,052	6,50±0,29
3+5	1	8,28±0,00	0,16±0,00	<b>22,25±9,98</b>
4+3	5	48,18±2,11	<b>1,51±0,926</b>	<b>19,67±1,22</b>
4+4	6	55,08±2,70	<b>0,53±0,213</b>	9,00±0,00
4+5	4	46,81±3,36	0,045±0,025	<b>50,00±1,10</b>
5+4	3	<b>85,78±4,18</b>	<b>4,59±2,240</b>	10,33±3,48
5+5	4	<b>95,53±4,47</b>	0,28±0,115	12,00±0,00
(GS - PSA)		r=0,562; p=0,000		
(GS - CRP)		r=0,255; p=0,095		
(GS - Sedim)		r=0,109; p=0,558		



## TARTIŞMA

Prostat spesifik antijen ve CRP arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı oldukça azdır (1, 9). C-reaktive protein gen polimorfizmleri bulunduğunu bilmekteyiz (10). Ayrıca inflamatuvar markerların ülkeden ülkeye veya bireysel olarak antiinflamatuvar ilaç kullanma alışkanlığı ve sıklığı değişmekte olabilir (11). Bu nedenle bu tür çalışmaların her ülkede yapılması uygun gözükmektedir.

Biz çalışmamızda PSA ile CRP ve Sedimentasyon hızlarının ilişkisini sorguladık. Çalışmamızda PSA >4.0 ng/dl olan ve biyopsi önerilen hastalarda serum CRP ve sedimentasyon hız değerlerine bakıldı. Yüz on üç BPH ve 62 PCa hastasında CRP'nin PSA ile korelasyon analizi yapıldı. Hem BPH ( $r=0,282$ ;  $p=0,014$ ) hem de PCa hastalarında ( $r=0,375$ ;  $p=0,020$ ) tPSA ve CRP arasında korelasyon vardı. Benign prostat hiperplazili hastalarda tPSA ve sedimentasyon hızları arasında korelasyon varken ( $r=0,321$ ;  $p=0,006$ ) PCa hastaları arasında korelasyon gözlenmedi ( $r=0,241$ ;  $p=0,207$ ). Prostat kanserli hastaların patolojik verileri değerlendirildiğinde; gleason skor (GS) ile tPSA arasında ilişki bulunmaktayken ( $r=0,562$ ;  $p=0,000$ ) CRP ile ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Prostatik inflamasyonda tPSA'nın serumda arttığını artık biliyoruz (12). Prostatik spesifik antijeninin prostatit, üriner kateterizasyon, ürogenital manüplasyonlar, idrar yolu enfeksiyonlarında arttığı bilinmekte ve bu durumlarda daha sonra antibiyotik tedavisi sonrası ya da manüplasyondan bir süre sonra tekrar PSA bakılmaktadır. Prostatik spesifik antijen yükselmesinin yukarıda bilinen durumların dışındaki hallerde hastalara biyopsi önerilmektedir. İnflamasyona etki eden durumlarla veya enfeksiyon durumlarında CRP yükselmesinin görüleceği aşikardır. Hem inflamasyon hem de enfeksiyon dışında PSA ile CRP ilişkisini bu çalışmada sorguladık.

Lehrer ve ark'larının çalışmalarında CRP'nin PSA ile ilişkisi olduğunu özellikle metastatik prostat kanserinde bu ilişkinin ileri düzeyde arttığını ifade etmişlerdir (1). C-reaktive proteinin bağımlı, PSA ve PCa'nın bağımsız değişken olduğu çalışmalarında; CRP üzerinde PSA'nın etkisinin bağımsız olduğunu göstermişlerdir.

C-reactive protein inflamasyonunu genel bir belirleyicidir ve PCa ile birlikte bulunmaktadır, CRP yüksekliği zayıf prognoz belirtisidir (2,3). Aynı durum PSA'da da mevcuttur. Yani PSA yüksekliği PCa'nın tedavi edilemediği ya da ilerleyici durumlarda gözlenmektedir. PSA'nın organ spesifik olduğu PCa'ya spesifik olmadığı bilinmektedir. İnflamasyon ise karsinogenezis ile yakın ilişkilidir (13). Tümörlerin hücre büyümelerini etkileyen büyüme faktörlerini ve sitokinlerin tüm davranış biçimlerine etki etmektedir (1, 13). Ayrıca epitel hücreleri ve makrofajlarda COX-2'nin indüklenmesine yol açarlar. Mutasyona yol açabilecek radikal oksijen ve nitrojen türlerinin etkinliğini arttırırlar (1). Bu etkiler gözönüne alındığında özellikle genitouriner sistem için PSA'nın da CRP gibi inflamasyon markerı olabileceği akla yatkın görülmektedir. Hem bizim çalışmamızda hem de Lehrer ve ark'larının çalışmalarında CRP ve PSA arasında yakın ilişki bulunduğu gözlenmiştir.

Yine McDonald ve ark'larının prostat yakınmaları olmayan hastalarda yaptıkları bir çalışmada da PSA ve CRP arasındaki ilişki varlığı tespit edilmiştir (9). Bu çalışmada PSA düzeyi 2,5 ng/dl olarak ele alındığında Lehrer ve ark'larının çalışmasına benzer sonuçlar bulunmuş ve CRP ile PSA arasındaki korelasyon pozitif. Ancak çok ileri yaşlarda bu ilişkiyi gösteremediler (9).

Buna karşın, St Sauver ve ark 40-79 yaşları arasında rastgele yapılan çalışmada yüksek CRP değerleri ile PSA düzeyleri arasında hiçbir ilişki bulamamışlardır (14). Serum PSA ve CRP düzeylerinin ilişkisini araştıran çalışma sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle PSA ile CRP ilişkisinin araştırılmasında prospektif, tüm yaş gruplarını kapsayan, randomize, alt grup çalışmalarını da içeren çok merkezli çalışmalar planlanmalıdır. Prostatik spesifik antijeni ürogenital inflamasyon markerı olarak düşünülmesi CRP ile ilişki düzeylerini dizayn ederken farklı açılardan bakmak gerekebilir. Eğer yapılacak detaylı çalışmalarda her iki markerın korelasyonu gerçekten saptanırsa PSA'ya bakışımız değişecektir. Bu bizim yorumumuzdur. Bu yorum PSA'nın prostat organına spesifik olmasıyla birlikte bir inflamatuvar marker olarak da ele alınabileceğini gösterecektir.

Lippi ve ark, yaptıkları çalışmada PSA >2,5 ng/dl'den büyük hastalarda PSA <2,5 ng/dl olanlarla kıyaslandıklarında CRP düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir (15). Üstelik artmış CRP düzeyleri (>5,0 mg/dl) olan hastaların prevalansı PSA >2,5 ng/dl'den büyük olanlarda PSA <2,5 ng/dl olanlara göre daha yüksekti. Regresyon analizinde tüm çalışma popülasyonunda CRP ve PSA'nın pozitif ilişkide olduğunu saptadılar (15).

Her iki markerın birbirleriyle olan ilişkileri inflamasyon temelinde midir? Birbirleriyle nasıl bir ilişki içindedirler. Ortaklıkları nerededir? Henüz bilmiyoruz. Araştırılıp açıklanması gerekir.

Metastatik PC'da CRP ve PSA korelasyonunu ve ilişkisini inflamasyon temelinde açıklamak olanaklıdır. Ancak lokal PC'da bu ilişkinin de var olması enteresandır. Yapılacak ileri çalışmalarla bu ilişki netleşirse PC'nın oluşumunda inflamasyon faktörünün rol oynayabileceği hipotezine destek artacaktır.

Çeşitli çalışmalarda, inflamasyonun PC'ayı ortaya çıkarmasına ve inflamasyon arttığında da kanseri ileri düzeye taşımaya itirazlar vardır.

Ancak günümüzde, moleküler düzeyde yapılan bazı çalışmalarda prostat hastalıkları ve inflamasyonun aynı ağı kullandığı gösterilmiştir (16). Bu görüşümüzü Abedin'in yorumları da desteklemektedir (17).

## SONUÇ

Prostatik spesifik antijen ile CRP arasındaki ilişki çalışmamızda anlamlıydı. Metastatik PCa hastalığında CRP ile PSA arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bilinmekle birlikte lokal hastalığıdaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır.

Diğer yazarların çalışmalarının da bizim çalışmamızı destekler özellikte olduğu gözönünde bulundurulduğunda her iki belirleyicinin inflamasyonla ortak ilişkilerinin olabileceği şüphesi ortaya çıkmaktadır. Konunun netliğe kazandırılması için detaylı klinik ve laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1)Lehrer S, Diamond EJ, Mamkin B, Droller MJ, Stone NN, Stock RG. C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer. *BJU Int.* 2005; 95: 961-2.
- 2)Platz EA, De Marzo AM. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol.* 2004; 171: 36-40.
- 3)Ward AM, Cooper EH, Houghton AL. Acute phase reactant proteins in prostatic cancer. *Br J Urol.* 1977; 49: 411-8.
- 4)Trautner K, Cooper EH, Haworth S, Ward AM. An evaluation of serum protein profiles in the long-term surveillance of prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 1980; 14: 143-9.
- 5)Latif Z, McMillan DC, Wallace AM, Sattar N, Mir K, Jones G, Underwood MA. The relationship of circulating insulin-like growth factor 1, its binding protein-3, prostate-specific antigen and C-reactive protein with disease stage in prostate cancer. *BJU Int.* 2002; 89: 396-9.
- 6)Platz EA, De Marzo AM, Erlinger TP, Rifai N, Visvanathan K, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. No association between pre-diagnostic plasma C-reactive protein concentration and subsequent prostate cancer. *Prostate.* 2004; 59: 393-400.
- 7)Ayyıldız SN, Ayyıldız A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turk J Urol.* 2014; 40: 82-8.
- 8)Gilmour D, Sykes AJ. Westergren and wintrobe methods of estimating E.S.R. compared. *Br Med J.* 1951; 22: 1496-7.
- 9)Markt SC, Rider JR, Penney KL, Schumacher FR, Epstein MM, Fall K, Sesso HD, Stampfer MJ, Mucci LA. Genetic variation across C-reactive protein and risk of prostate cancer. *Prostate.* 2014; 74: 1034-2.
- 10)Gokce Kutsal Y, Barak A, Atalay A, Baydar T, Kucukoglu S, Tuncer T, Hizmetli S, Dursun N, Eyigor S, Saridogan M, et al. Polypharmacy in the elderly: a multicenter study. *J Am Med Dir Assoc.* 2009; 10: 486-90.
- 11)Van Hemelrijck M, Jungner I, Walldius G, Garmo H, Binda E, Hayday A, Lambe M, Holmberg L, Hammar N. Risk of prostate cancer is not associated with levels of C-reactive protein and other commonly used markers of inflammation. *Int J Cancer.* 2011; 129: 1485-2.
- 12)Lucia MS, Torkko KC. Inflammation as a target for prostate cancer chemoprevention: pathological and laboratory rationale. *J Urol.* 2004; 171: S30-4.
- 13)McDonald AC, Vira MA, Vidal AC, Gan W, Freedland

SJ, Taioli E. Association between systemic inflammatory markers and serum prostate-specific antigen in men without prostatic disease - the 2001-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Prostate*. 2014; 74: 561-7.

14) St Sauver JL, Sarma AV, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Girman CJ, Nehra A, Jacobsen SJ. Associations between C-reactive protein and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptom outcomes in a population-based cohort. *Am J Epidemiol*. 2009; 169: 1281-90.

15) Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Correspondence: Epidemiological association between C-reactive protein and prostate specific antigen. *Cancer*. 2009; 115: 1132.

16) Hamid AR, Umbas R, Mochtar CA. Recent role of inflammation in prostate diseases: chemoprevention development opportunity. *Acta Med Indones*. 2011; 43: 59-5.

17) Abedin SA. Letter: C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer. *BJU Int*. 2005; 95: 441.

## HİDROKSİKLOKROKİNİN NEDEN OLDUĞU RETİNAL TOKSİSİTE

### RETINAL TOXICITY BECAUSE OF HYDROXYCHLOROQUINE

Hande Hüsniye TELEK, MD;<sup>1</sup> Gülten SUNGUR, MD;<sup>1</sup> Dr. Sencer KAYA, MD;<sup>1</sup> Özgür BALTA, MD;<sup>1</sup> Dicle Ö. HAZIROLAN, MD;<sup>1</sup> Selma UZMAN, MD;<sup>1</sup> Güner ÖZKAN, MD;<sup>1</sup> Evin ŞİNGAR, MD;<sup>1</sup> Firdevs ÖRNEK, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi: 29/06/2016

Kabul tarihi: 27/01/2017

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

#### ÖZ

**AMAÇ:** Hidroksiklorokin kullanan romatoid artritli hastalarda retinal toksisitenin belirlenmesinde, görme alanı, fundus fotoğrafı, retina sinir lifi kalınlığı (RNFL), fundus otofloresans (FAF), multifokal elektoretinogram (mfERG) sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** Şubat ile Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesi göz polikliniğine başvuran hidroksiklorokin kullanan 23 romatoid artritli hasta incelendi. Tüm hastaların düzeltilmiş görme keskinlikleri, biomikroskopik muayeneleri ve fundus muayeneleri yapıldı. Daha sonra, hastalara fundus fotoğrafı, Humphrey görme alanı testi, optik koherens tomografi (OCT), FAF, mfERG yapıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya yaşları ortalama  $57,9 \pm 9,9$  yıl (35-75 yıl) olan 23 romatoid artritli hastanın 46 gözü alındı. Bunların 17'si kadın, 6'sı erkek idi. Tüm hastalar hidroksiklorokini güvenilir dozu olan 6,5 mg/kg/gün şeklinde almaktaydı. Hastalar ortalama  $7,6 \pm 6,04$  ay (4-42 ay) hidroksiklorokin kullanmaktaydı. Hiçbir hastada fundus muayenesinde ve görme alanında patoloji saptanmadı. 46 gözün 8'inde (%17) RNFL'de inceltme saptandı. 46 gözün 4'ünde (%8,69) FAF sonuçlarında patoloji görüldü. 46 gözün 10'unda (%22) mfERG'de anormallik saptandı.

**SONUÇ:** RNFL, FAF, mfERG; hidroksiklorokininin neden olduğu retinal toksisitenin belirlenmesinde son derece önemli olup, erken dönemdeki retinal değişikliklerin saptanmasında diğer testler oranla daha sensitiftirler. Retinal değişiklikleri erken belirlemek için, ilaç kullanımı süresince her 3 ayda bir bu testlerin yapılması önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hidroksiklorokin, retinal toksisite, RNFL, FAF, mfERG

**Yazışma adresi/Correspondence Address:** Dr. Hande Hüsniye TELEK, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: 0312 595 34 70

e-mail: handekaraguzel@yahoo.com

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** *To compare visual field testing, fundus imaging, retinal nerve fiber layer thickness (RNFL), fundus autofluorescence (FAF) and multifocal electroretinography (mfERG) results in the detection of retinal toxicity of hydroxychloroquine use in patients with rheumatoid arthritis.*

**MATERIAL AND METHODS:** *Twenty three patients who were using hydroxychloroquine due to rheumatoid arthritis admitted to ophthalmology clinic of Ankara Training and Research Hospital as outpatients from February to June 2015 were enrolled in the study. In all patients, best-corrected visual acuity assessment, biomicroscopic examination, fundus examination, fundus photography, Humphrey visual field testing, optic coherence tomography (OCT), FAF and mfERG were performed.*

**RESULTS:** *Mean age was  $57,9 \pm 9,9$  years (range, 35-75). Forty six eyes of 23 patients were assessed. Seventy patients were female and 6 were male. All patients were receiving the safe dose of hydroxychloroquine of 6.5 mg/kg/day. Mean time of hydroxychloroquine use was  $7,6 \pm 6,04$  months (range, 4-42 mo). No pathology was encountered in fundus examination and visual field testing in any of the patients. In 8 eyes (17%) thinning in RNFL was detected. Pathology in FAF was observed in 4 eyes (8.69%). Abnormality in mfERG was observed in 10 eyes (22%).*

**DISCUSSION:** *RNFL, FAF, mfERG analysis is quite important in the detection of retinal toxicity secondary to hydroxychloroquine. They are also more sensitive in the detection of early retinal changes than other tests. For early detection of retinal changes, these tests can be performed regularly at every 3 months.*

**Keywords:** *Hydroxychloroquine, retinal toxicity, RNFL, FAF, mfERG*

## GİRİŞ

Romatoid artrit(RA) simetrik, destrüktif, inflamatuvar poliartropati ile karakterize, geniş ekstraartriküler tutulumlarla birliktelik gösteren,romatoid faktör (RF) olarak adlandırılan antikorların kanda bulunabildiği, kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Anti malaryal ilaçlar 20.yüzyılın ikinci yarısından itibaren birçok hastalık için kullanılmıştır [1].

Klorokin ve hidroksiklorokinin retinadaki klasik toksite paterni öküz gözü (bull's eye) makulopatisi olarak bilinen foveanın korunduğu RPE depigmentasyonudur. Bu hastaların görme keskinliği çok bozulmamış görünse de; hastalar okumalarını etkileyen parasantral skotomlardan şikayet ederler. Biomikroskopik muayenede RPE değişikliğinin fark edilmeden önce hastalığın tanısının konulması önemlidir. Bunun için görme alanı ve mfERG kullanılmaktadır[2-4]. Eğer ilaç kullanımı devam ederse; toksik etkiler foveal bölgeyi de etkileyecek ve sonuçta görme keskinliği de etkilenecektir. İleri

vakalarda tüm retinada görülen RPE değişikliklerinin fark edildiği ve sonuçta hem görme keskinliğinin hem periferel görüşün hem de gece görüşünün etkilendiği bilinmektedir[5].

Hidroksiklorokin klorokine göre bu yan etkileri daha az gösterdiği bilinmektedir. Bu sebeple; hidroksiklorokin daha sık kullanılmaya başlanmıştır[4-7]. İlaç öncesi tam oftalmolojik muayene özellikle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve dilate fundus muayenesi önemlidir. Periferel makulayı da içerecek şekilde düzenlenmiş görme alanı testi alınmalıdır. Takiplerde optik koherans tomografi (OKT) de kullanılabilir. Yeni yüksek çözünürlük gösteren OKT teknolojileri ile retina tabakaları daha detaylı görülebilmektedir. [8].

Fundus otoflorosans (FAF) görüntüleme gizli RPE değişikliklerini değerlendirmede kullanılabilir. Erken dönem retina pigment epitel etkilenmesini göstermesi açısından otoflorosansdaki azalma veya fotoreseptör hücre

etkilenmesini göstermesi açısından otoflorosandaki artış (dış segment debris birikimi ile) önemlidir[9,10]. Florosein anjiyografiye göre hızlı olması ve girişimsel olmaması bakımından üstündür. Bazı otoritelere göre görme alanına göre daha sensitif olan FAF'ın diğer testlerle de ilişkisinin anlaşılması için çalışma yapılması gerekir.

mfERG tüm retina alanlarında lokal ERG cevapları oluşturarak lokalize bir parasantral depresyonunu göstermesi ve dolayısıyla toksisitenin erken fark edilmesinde kullanılmaktadır[2,4,9-12]. Erken dönem toksisitenin gösterilmesinde, mfERG'nin görme alanından daha sensitif olduğunu gösteren çalışmalar vardır. mfERG bu anlamda bir çok klinik tarafından kullanılmaktadır[5].

Bu çalışmanın amacı; HCQ kullanan RA 'li hastalarda retinal toksisitenin saptanmasında fundus fotoğraf, görme alanı , RNFL ,FAF ve mfERG sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya : Şubat ile Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesi göz polikliğine başvuran hidrosiklorokin kullanan 23 romatoid artritli hasta dahil edildi. Tüm hastaların düzeltilmiş görme keskinlikleri, biomikroskopik muayeneleri ve fundus muayeneleri yapıldı. Daha sonra, hastalara fundus fotoğrafı, Humphrey görme alanı testi, optik koherens tomografi (OCT), FAF , mfERG yapıldı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hastaların 35-75 yaş arasında olması
- En az 2 yıldır romatoid artrit tanısı bulunması
- RF pozitif olması
- Refraksiyon kusurunun  $\pm 3$  dioptriden büyük olmaması
- Hafif nükleer sklerozdan fazla kataraktın ve ortam opasitesinin olmaması
- Retinopatiye neden olabilecek sistemik veya oküler hastalıkların olmaması
- Romatoid artrit dışında, herhangi bir bağ doku hastalığı bulunmaması
- Korneada herhangi bir distrofi, dejenerasyon veya ödem bulunmaması
- Sklera ve konjonktiva bütünlüğünü bozacak herhangi bir travma veya cerrahi öyküsünün olmaması

Olguların tümüne tam oftalmolojik muayene uygulandı. Otorefraktometre cihazı ile refraktif kusurlar ölçüldü. Snellen eşeli ile her iki göz için ayrı ayrı en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tespit edildi. Biomikroskopik muayene ile ön segment değerlendirildi. GİB'ları ölçüldü ve midriazis sağlandıktan sonra kontakt olmayan fundus lensi (SuperFieldVolkLens) ile indirekt oftalmoskopik muayene yapıldı.

Hastalara, oftalmoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan "Stratus Optical Coherence Tomography version 6.0.2 (Carl Zeiss Meditec)" marka optik koherans tomografi (OKT) cihazı ile retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık analizi yapıldı. Bu ölçüm için "Fast RNFL thickness" protokolü kullanıldı. Protokole uygun olarak optik disk çevresinde çapı 3.4 mm olan, diski merkez alan 360 dairesel tarama yapıldı.

RNFL çekimlerinde sirküler halkanın merkezi optik disk santraline gelecek şekilde OKT kesiti fikse edilerek çekim gerçekleştirildi. Temporal, superior, nasal ve inferior kadrantlardaki RNFL sonuçları ayrı ayrı kaydedildi. Ölçüm süresince video monitöründen izlenerek, gerektiğinde çekim tekrarlanarak, hastanın fiksasyon noktasının işaret noktasında sabit kalması sağlandı.

Çalışma "Helsinki Deklerasyonu son versiyonu"na ve "İyi Klinik Uygulamalar Yönerge"sine uygun olarak yürütüldü.

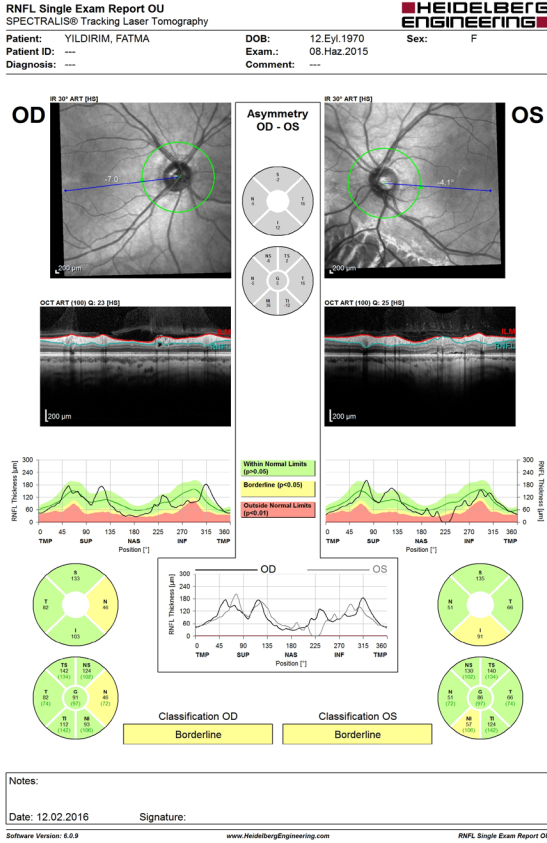
## BULGULAR

Çalışmaya yaşları ortalama  $57,9 \pm 9,9$  yıl (35-75 yıl) olan 23 romatoid artritli hastanın 46 gözü alındı. Bunların 17'si kadın, 6'sı erkek idi. Tüm hastalar hidrosiklorokini güvenilir dozu olan 6,5 mg/kg/gün şeklinde almaktaydı.

Hastalar ortalama  $7,6 \pm 6,04$  ay (4-42 ay) hidrosiklorokin kullanmaktaydı. Hiçbir hastada fundus muayenesinde ve görme alanında patoloji saptanmadı.

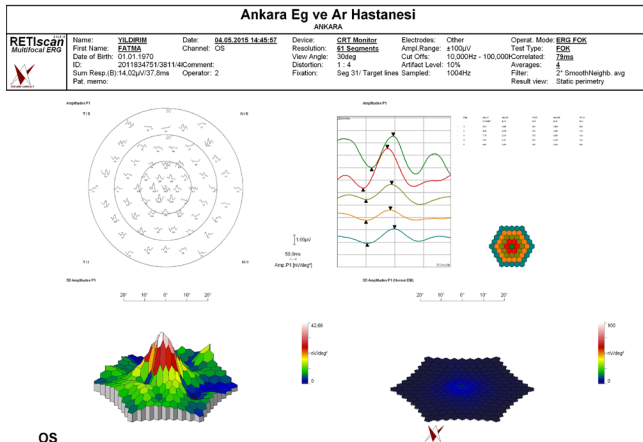
46 gözün 8'inde (%17) RNFL'de inceltme saptandı (Resim -1). 46 gözün 10 'unda (%22) mfERG 'de anormallik saptandı (Resim -2) ( Tablo-1). 46 gözün 4'ünde (%8,69) FAF sonuçlarında patoloji görüldü (Resim -3).

Resim -1: Örnek bir RNFL görüntüsü



46 gözün 8'inde (%17) RNFL'de inceleme saptandı. Bu gözlerin 3'ünde mfERG'de patoloji saptanırken, 1 gözde FAF'ta multifokal hipofloresan odaklar saptandı. Bu bulgular birbirleriyle korele idi.

Resim -2: Örnek bir mfERG görüntüsü (perisantral bölgede pattern kayıp)



46 gözün 10'unda (%22)mfERG'de anormallik saptandı. 7 gözde, perisantral bölgede pattern kayıp mevcuttu. 2 gözde ,sadece periferde pattern kayıp saptandı. Sadece 1 gözde tüm alanlarda pattern kayıp saptandı (Tablo-1).

Resim -3: Hipofloresans gösteren bir FAF görüntüsü



46 gözün 4'ünde(%8,69) FAF sonuçlarında multifokal hipofloresan odaklar saptandı.

Tablo-1: mfERG pattern kayıp bulguları

Loss Pattern	R1	R^R2	R1/R3	R1/R4	R1/R5
Pericentral			+	+	+
Pericentral			+		+
Only peripheral					+
Pericentral		+			
Pericentral			+		+
Only peripheral					+
Full-field		+	+	+	+
Pericentral		+	+		
Pericentral		+			
Pericentral		+			

+ = the multifocal electroretinography ring ratio was outside the 99% limit of normal for that eye.

## TARTIŞMA

Hidroksiklorokin ve/veya klorokin bazı ciddi sistemik hastalıkların tedavi sürecinde birçok hasta için etkili ve güvenilir ilaçlardır. Bu ilaçların kesilmesinden altta yatan hastalığın kötüleşmesine yol açtığı ya da ciddi yan etkileri olabilen steroid ve anti metabolit ilaçların kullanılması gerekliliği doğurduğu için kaçınılır. Bu sebeple bu ilaçların kesilmesi ya da değiştirilmesi süreci hastanın romatoloji doktoru ile birlikte verilmelidir.

Günlük ilaç alım dozunun toksisite oluşumunda önemli olduğu bilinmektedir. Günde 6.5 mg/kg dan fazla hidroksiklorokin alan hastalar, ilacı 5 yıl veya daha fazla kullanan hastalar, 60 yaş üstü hastalar, yağ oranı yüksek hastalar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan yada eşlik eden retina hastalığı olan hastaların toksisite riski fazla olarak değerlendirilmektedir[1].

Hidroksiklorokinin retina toksisitesi yaptığı yıllardır bilinmektedir. Berstein ve arkadaşları 1983 yılında retinal toksisiteyi premakulopati ve retinopati olarak sınıflandırmışlardır [13]. Premakulopati olarak sınıflandırılan hastalar, asemptomatiktir. Retina muayenesinde ise makular pigment değişiklikleri olabilsede görme keskinliği ve görme alanı defekti oluşmaz. Bernstein'in retinopati oluştuğunu belirttiği hastaları ise tedavileri 9 ay veya daha fazla kullanan ve kalıcı görme keskinliği kaybı veya görme alanı defekti oluşan hastalardır[13].

Retinopati insidansı çeşitli serilerde %0 - %4 arasında değerlendirilmiştir. Mavrikakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 526 hasta 15 yıl izlendi ve hidroksiklorokin toksisite insidansı %0.38 olarak bulundu [14]. Wolke F ve Marmor MF'nin yaptığı daha yakın tarihli bir çalışmada ise toksisite riski kullanım yılı ile ilişkili bulunup 5 yıla kadar çok az olan toksisite insidansı, 5 yıldan sonra hızlı bir şekilde artıp %1'e çıkmıştır [15].

Aynı çalışmada toksisite riskinin yaşla ya da günlük alınan dozla ilişkili olmayıp; kullanım süresi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. 5 yıl kullanım sonrası hızlı bir şekilde riskin arttığı vurgulanmıştır. Buna rağmen Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO) kümülatif dozun risk faktörü olduğunu savunmaktadır. Bunun bilincinde olan romatoloji doktorlarının hastaların vü-

cut ağırlığına göre doz ayarlaması yapması ile retinopati vakalarında azalma sağlanmıştır [16].

Hidroksiklorokine bağlı retinal toksisite mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Erken değişiklikler ganglion hücrelerinin ve fotoreseptörlerin sitoplazmalarında gerçekleşse de; ilacın melanine bağlandığı retina pigment epitelinin de tutulması ile ilacın kronik etkileri oluşmaya başlar[17]. Toksisitenin macular lokalizasyonu açıklamak için bir diğer öne sürülen hipotez ise ışık emiliminin en çok orada olmasıdır. Ayrıca kon hücreleri metabolizması değişiklikleri de aynı şekilde önemli olabilir. Hidroksiklorokinin renal metabolizması aylar sürebileceği için ilaç kesiminden sonra bile retinal hasar devam edebilir[14]. Klorokin toksisitesi ilk kez 1960 larda açıklanmıştır. Klorokin ve hidroksiklorokin aynı amaçla kullanılan iki farklı ilaç olup; toksik dozları farklı olduğu için hidroksiklorokin kullanımı daha çok önerilmektedir.

Klorokin retina kan bariyerini daha kolay geçebildiği için hidroksiklorokinden daha çok retinal hasar vermektedir[18]. Retinal toksisitenin ilk zamanlarında hasta asemptomatiktir. Sonrasında okumada zorluk çeken hastalar, renkli görmede azalma farkedebilirler. En sonunda ise görme keskinliğinde azalma olur. Retinal hasarın dışında korneaya da toksik olabilen bu ilaçlar korneada halkasal bir tutulum yaparlar. Hidroksiklorokin daha nadir olarak bu tutulumu yaptığı bilinmekle birlikte bu toksik etkinin geçici olduğu da bilinmektedir [7].

Toksisitenin başlangıcındaki skotomlar gizli olup tespit edilemeyebilir. 10 derecelik fiksasyon aralığında sıklıkla superior alanda farkedilir [19]. Zamanla bu skotomlar genişler ve görme keskinliğini azaltır. Santral skotom oluşmuş olsa bile biomikroskopik muayenede patoloji saptanmayabilir.

Biomikroskopik muayenede tespit edilebilen bulgular arasında retina pigment epitel değişiklikleri ve foveal refleksinin alımında değişiklikler gösterilebilir. Bu evreye bazı yazarlar premakulopati evresi adını verirler. Sıklıkla foveanın inferior kısmından başlamak üzere foveayı çevreleyen bu pigmentasyon değişiklikleri ileri evresinde öküz gözü (bull's eye) paterni olarak adlandırılan bir görünüm verir. Hidroksiklorokin retinada genel bir atrofi yapmaktaki birlikte görmeyi üç farklı şekilde etkileyebilir.



Görme keskinliğini, gece görüşünü yada periferal görmeyi bozabilir [5]. İlacın başlanmasından önce tam bir göz muayenesi önerilir. Takiplerinde retinal muayeneler çok önemlidir; ama toksistenin başlangıcında sensitivitesi çok fazla olmadığı için takiplerde görme keskinliği, kornea ve fundus muayeneleri, görme alanı testi, fundus fotoğrafı alınması ve fundus otoflorosans (FAF), mfERG, OKT gibi objektif verilerle bu takiplerin yapılması önerilir. Retinadaki öküzü gözü makulopatisi ileri evrede olduğu için ve geri dönüşümsüz hasarı gösterdiği için tarama testi olarak önerilmektedir [8,20].

Fundus otoflorosans (FAF) makular toksisiteyi göstermede kullanılabilen bir diğer testtir. FAF'ta hücre hasarına bağlı hipotoflorosans da retina pigment epitel hasarına bağlı hiperotoflorosans da görülebilir [21].

mfERG; retinal toksistenin başlangıcında lokalize olarak depresyon gösterebilir ve bu önemlidir [13]. Ayrıca toksistenin devamında öküzü gözü toksistesinin dökümente edilmesinde de önemlidir [14]. mfERG uluslararası klinik görme elektrofizyolojisi grubunun belirlediği kriterlere uygun olmalı ve parafoveal alanlardaki sinyal düşüklüğünü gösterebilmelidir [22]. mfERG'nin parasantral alandaki fonksiyon kaybını göstermede görme alanı testinden daha sensitif olduğunu söyleyen yayınlar mevcuttur [20]. Aynı şekilde SD-OCT'nin (yüksek çözünürlüklü OKT) retinal tabakalardaki incelmeyi göstererek görme alanından daha erken teşhis koyabildiğini gösteren yayınlar da mevcuttur [23].

Amsler testi, renkli görme muayenesi, fluorescein anjiyografi, tam alan elektroretinogram ve elektrookulogram artık tavsiye edilen muayene araçları değildir [5]. Hiçbir biomikroskopik muayene bulgusu olmadan erken dönem toksisiteyi gösterebilen yeni ve objektif testler daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

Hastalar retinal toksisite riskinden haberdar edilmeli ve erken dönem değişikliklerin tespiti ve görme kaybının önlenmesi için rutin kontrollerinin yapılması için bilinçli olmalıdırlar. Hastalar 3 aylık izlem aralıkları ile takip edilmelidir. Retinal toksistenin başladığından şüphe duyulduğu anda hasta, romatoloji doktoru ve of-

talmolog ilacı kesme konusunda ortak bir karar vermek zorundadır. mfERG'nin erken dönem toksisiteyi gösterme konusunda anahtar test olduğunu belirten bazı yayınlar mevcuttur [2,10,11,24].

mfERG'nin avantajı retina üzerindeki lokal alanlara iletiler göndererek lokalize düşüşleri gösterebilmesidir [5]. Klinisyen ayrıca mfERG'nin %30 oranında farklı cevaplar verebileceğini bilmeli ve karar verme aşamasında bu sapma payını düşünmesi gerekir [2,10,11,24].

Retinal toksisite insidansı %0 ile %4 arasında değişebilmektedir [14]. Mavrikakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 526 hasta 15 yıl ve üzerinde takip edilmiş, hidrosiklorokinin retinal toksisite insidansı %0.38 bulunmuştur [14].

Bu çalışmalarda mfERG, OKT, FAF ve bu testlerin farklı kombinasyonları takipte kullanılmıştır. Kesin bir takip aracı gösterilemediğinden bu testleri kombine şekilde kullanmanın sensitiviteyi artıracığı düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızdaki bulgular da daha önceki çalışmalardaki gibi OKT, FAF ve mfERG'nin referans test olarak seçilebileceğini göstermektedir [5,10-12,24].

FAF hem fotoreseptör ve retina pigment epitel tabakası stresine bağlı olarak hiperotoflorosans gösterebilmekte; hem de fotoreseptör kaybına bağlı olarak hipotoflorosans gösterebilmektedir. Buna karşın mfERG testinde bipolar hücreler, hücresel strese bağlı olarak elektrofizyolojik bozukluklar gösterir. Elektrofizyolojik testlerdeki bozukluklar OKT veya FAF da gösterilebilen anatomik bozukluklardan daha önce gözlemlenebilir [5].

FAF veya OKT de gösterilen parafoveal değişiklikler, görme alanındaki bozukluklar, fundus muayenesindeki pigment değişiklikleri ve mfERG'deki depresyon muhtemel hasarı gösterir ve geri dönüşümsüz olabilir [5].

Erken dönemde toksisite gelişmeden risk öngörüsünde bulunmak ise kolay değildir [5]. mfERG'deki değişiklikler bu öngörüde yardımcı olabilir. mfERG'deki yüksek oranlı anormal sonuçlar ise bu anormalliğin ilaca

bağlı toksisteden mi kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusunda klinisyenin aklında şüphe oluşturur. Sonraki çalışmalarda retinal toksisiteye bağlı erken dönem değişikliklerin mfERG'de tam saha ERG'den daha güvenilir sonuçlar verdiğini göstermektedir [11,24]. mfERG'deki sonuçların daha yeni teknolojiler olan OKT ile karşılaştırılması ile tutarlı sonuçlar ortaya çıkmıştır [5,12,13,16,21].

AAO'nun son önerilerine göre takiplerde mfERG görme alanından önceliklidir. AAO'nun önerilerine göre yüksek risk gösteren hastalarda, görme şikayetleri gelişen hastalarda mfERG ilk tercih test olarak kullanılmaktadır [5]. Klinisyenler de bu sebeplerle erken teşhisde mfERG'yi öncelikli olarak tercih etmelidirler.

Obez hastalar özellikle kısa boylu ve vücut yağ oranı fazla olan hastalar, böbrek ve karaciğer rahatsızlığı olan hastalar, yüksek risk grubunda yer almaktadırlar. Ayrıca yaşlı hastalar, daha önce retinal bir hastalığı olduğu bilinen hastalar ve 5 yıl ve uzun süre ilaç kullanımı olan hastalar daha sık takip edilmelidirler. AAO'nun önerilerine göre mfERG hastalara her yıl çekilmelidir. Toksisteden şüphelenildiği takdirde romatologlarının da katılımıyla tedavi düzenlenmesi düşünülmelidir.

## SONUÇ

Çalışmamızdan aldığımız sonuçlara görece; RNFL, FAF, mfERG; hidroklorokinin neden olduğu retinal toksisitenin belirlenmesinde son derece önemli olup, erken dönemdeki retinal değişikliklerin saptanmasında diğer testler oranla daha sensitiftirler.

Bizim sonuçlarımızda göstermektedir ki, mfERG, RNFL ve FAF ile kıyaslanınca patolojiyi çok daha erken saptamaktadır ve daha sensitiftir. Tüm bu sonuçlara göre retinal değişimleri erken belirlemek için ilaç kullanımı süresince her 3 ayda bir bu testlerin yapılması önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1)Payne JF, Hubbard GB, Aaberg TM, Yan J. Clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2011; 95: 245-50.  
2)Lai TY, Chan W-M, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxy-

chloroquine therapy. *American journal of ophthalmology*. 2005; 140: 794-807.

3)Kellner S, Weinitz S, Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence. *British Journal of Ophthalmology*. 2009; 93: 1444-47.

4)Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006; 47: 3531-38.

5)Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011; 118: 415-22.

6)Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *British journal of rheumatology*. 1997; 36: 799-805.

7)Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Seminars in ophthalmology*. 2008; 23: 201-9.

8)Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR, Monson B, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Archives of ophthalmology*. 2007; 125: 775-80.

9)Lai TY, Ngai JW, Chan WM, Lam DS. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*. 2006; 112: 177-87.

10)Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal Electroretinographic Evaluation of Long-term Hydroxychloroquine Users. *Archives of ophthalmology*. 2004; 122: 973-81.

11)Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. *American journal of ophthalmology*. 2007; 143: 801-09.

12)Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review. *Documenta ophthalmologica*. 2009; 118: 29-36.

13) Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *The American journal of medicine*. 1983; 75: 25-34.

14)Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*. 2003;

110: 1321-26.

15) Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010; 62: 775-84.

16) Easterbrook M. Monitoring patients on antimalarials: where are we now? *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*. 2012; 47: 465-70.

17) Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978; 17: 1158-75.

18) Raines M, Bhargava S, Rosen E. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1989; 30: 1726-31.

19) Hart WM, Jr., Burde RM, Johnston GP, Drews RC. Static perimetry in chloroquine retinopathy. Perifoveal patterns of visual field depression. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. 1984; 102: 377-80.

20) Marmor MF. Comparison of screening procedures in

hydroxychloroquine toxicity. *Archives of ophthalmology*. 2012; 130: 461-69.

21) Kellner S, Weinitz S, Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence. *The British journal of ophthalmology*. 2009; 93: 1444-7.

22) Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG)(2011 edition). *Documenta Ophthalmologica*. 2012; 124: 1-13.

23) Stepien KE, Han DP, Schell J, Godara P, Rha J, Carroll J. Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2009; 107: 28.

24) Chang WH, Katz BJ, Warner JE, Vitale AT, Creel D, Digre KB. A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using hydroxychloroquine. *Retina*. 2008; 28: 1478-86.

## ELASTOFİBROMA DORSİ: MULTİ DEDEKTÖR BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE PREVELANS VE GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

### ELASTOFİBROMA DORSİ: PREVALENCE AND IMAGING FEATURES ON MULTI DETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY

Elif GÜNDOĞDU, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Radiology, 25 December State Hospital, Gaziantep, Turkey

Geliş tarihi: 07/04/2017

Kabul tarihi: 18/04/2017

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** *The aim of this study was to determine the prevalence and radiological characteristics of elastofibroma dorsi detected incidentally by thoracic multidetector computed tomography (MDCT).*

**MATERIAL AND METHODS:** *1674 thoracic CT examinations were evaluated. CT examinations were performed using 16-slices CT scanner. In patients with detected mass(es) the dimensions and marginal and internal radiological characteristics, whether the mass was unilateral or bilateral and consequently the affected site in unilateral cases were recorded. The enhancement patterns of the lesions were evaluated in the studies with contrast agent administration.*

**RESULTS:** *Elastofibroma dorsi was detected in 88 (5,3%) of 1649 patients. Statistically the detection rate for the entity was significantly higher in female patients ( $p<0.001$ ). The mean age of the patients without elastofibroma dorsi was significantly lower than the mean age of the patients with entity ( $p<0.001$ ). The frequency of bilateral elastofibroma dorsi was found to be significantly higher than that of unilateral disease ( $p=0.002$ ). No significant difference was detected between the frequencies of right- and left-sided elastofibroma dorsi ( $p=0.046$ ). Out of 19 lesions detected, 12 (63,2%) did not show any contrast enhancement, whereas 5 (26,3%) had mild and 2 (10,5%) had moderate degree of contrast enhancement .*

**CONCLUSION:** *The detection rate of incidental lesions has considerably increased in parallel with the improvements in imaging technology. MDCT enables identifying the typical imaging features of elastofibroma dorsi which might preclude the need for the use of advanced imaging tools, tissue sampling and histopathological analysis for making a proper differential diagnosis.*

**Keywords:** *Prevalence, elastofibroma dorsi, multi detector computed tomography.*

**Yazışma adresi/Correspondence Address:** Dr. Elif GÜNDOĞDU, Clinic of Radiology, 25 December State Hospital, Gaziantep, Turkey

**Tel:** +90 342 338 2525 **e-mail:** elif\_basbay@hotmail.com

## ÖZ

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı, toraks multidetektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) görüntüleme ile rastlantısal olarak saptanan elastofibroma dorsi'nin prevalansının ve görüntüleme özelliklerinin belirlenmesiydi.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** 1674 toraks BT incelemesi değerlendirildi. BT incelemeleri 16 kesitli BT tarayıcısı kullanılarak yapıldı. Kitle saptanan hastalarda kitlenin boyutları, kenar ve iç yapıların radyolojik özellikleri, kitlenin tek taraflı veya çift taraflı olma durumu ve tek taraflı kitlelerde tutulum görülen bölge kaydedildi. Kontrast madde uygulaması yapılan tetkiklerde kontrastlanma paterni değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPSS 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı.

**BULGULAR:** 1649 hastanın 88'inde (% 5,3) elastofibroma dorsi tespit edildi. Kitle tespit oranı kadın hastalarda istatistiksel olarak belirgin şekilde daha yüksekti ( $p < 0.001$ ). Elastofibroma dorsi bulunmayan hastaların ortalama yaşı, kitle bulunan hastaların ortalama yaşından anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.001$ ). İki taraflı elastofibroma dorsi görülme sıklığı tek taraflı hastalığa göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p = 0.002$ ). Sağ ve sol taraflı elastofibroma dorsi sıklığı arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p = 0.046$ ). Genel olarak, 12 kitle (% 63,2) kontrast tutulumu göstermezken, 5 (% 26,3) lezyonda hafif ve 2 (% 10,5) lezyonda orta derecede kontrast tutulumu saptandı.

**SONUÇ:** Görüntüleme teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak rastlantısal lezyonların saptanma oranı belirgin şekilde artmıştır. MDBT elastofibroma dorsi'nin tipik görüntüleme özelliklerinin belirlenmesini sağlayarak ayırıcı tanının doğru şekilde yapılması amacıyla ileri görüntüleme araçlarının, doku örneklemesinin ve histopatolojik analizin kullanılmasına yönelik ihtiyacı ortadan kaldıracaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Prevalans, elastofibroma dorsi, multi dedektör bilgisayarlı tomografi.

## INTRODUCTION

Elastofibroma dorsi is a rare, benign soft tissue tumor that was first described in 1961 (1). It is 5 to 13-fold more common in females than males (2, 3, 4). Its prevalence increases by advanced age (2, 5). It may be encountered bilaterally with a reported incidence of 10-60% (4, 5, 6). However, its most common presentation is unilateral soft-tissue swelling in females over 50 years of age (5).

From clinical point of view, it is usually asymptomatic (7). Nevertheless, it may cause complaints such as pain, palpable mass and snapping sound in scapular region (7). It may be observed in other parts of the human body though periscapular region is noted to be the most common site effected (4). It can be diagnosed by computed tomography (CT) evaluation based on its typical localization site and radiological features (2, 4).

The aim of this study was to determine the prevalence and radiological characteristics of elastofibroma dorsi inciden-

tally detected by thoracic multidetector computed tomography (MDCT) imaging.

## MATERIAL AND METHODS

The thoracic CT examinations of the patients referred to Radiology Department of 25 December State Hospital which were performed between January 1, 2016 and April 1, 2016 were evaluated retrospectively. The inclusion criterion for the study was to have a CT examination performed due to indications such as lung parenchymal diseases, mediastinal mass and acute trauma whereas the CT studies of the patients with medical history of previous thoracic surgery and the presence of clinical findings symptoms such as pain or mass which may imply elastofibroma were excluded. A total of 1674 thoracic CT examinations in the study group were evaluated. On the other hand, a total of 25 patients were excluded from the study including the cases whose thoracic walls could not be displayed completely within the imaging field because of inability to position the patient appropriately, the cases whose examinations

present beam hardening artefacts in the prescapular field because of positioning or foreign substances and the cases who could not be evaluated because of motion artefacts. The radiological evaluation was performed by a single senior radiologist.

With regard to CT examinations, contrast agent containing 300mg/l iodine concentration was used in 190 (11,5%) of the patients. The contrast agent was administered using an automatic injector through antecubital vein at a flow rate of 4ml/sec. All of the CT examinations were performed using 16-slices CT scanner (Toshiba, Activion 16, Toshiba Medical Systems, Otowara, Japan). No preparation was made prior to the examination. All examinations were performed during a breath hold in the supine position with the arms of the patients above their heads. Mediastinal and parenchymal windows of each patient were taken. Mediastinal window is used for evaluation of elastofibroma dorsi. The imaging parameters were tube voltage of 120 kV, tube flow of 100 mA while mediastinal width and level were 400 HU and 40 HU, respectively.

Posterolateral thoracic wall masses which are located deep to scapular end and latissimus dorsi, serratus anterior and levator scapula muscles and having soft tissue density interspersed with infrascapular linear hypodense areas were regarded to be consistent with elastofibroma dorsi. For each patient; age, gender and the status regarding whether a contrast agent was used or not noted. In patients with detected mass(es), the dimensions and marginal and internal radiological characteristics, whether the mass was unilateral or bilateral and consequently the affected site in unilateral cases were recorded. Finally, the enhancement patterns of the lesions were evaluated in the studies with contrast agent administration.

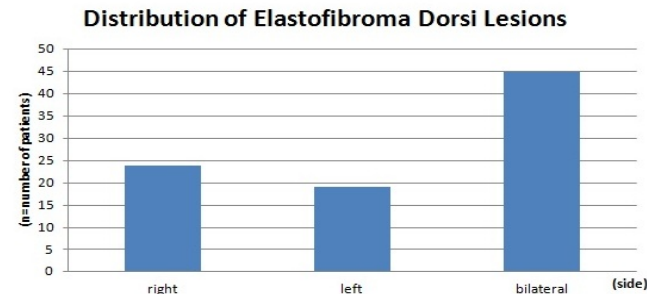
Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 (Chicago, IL) software.  $P < 0.05$  value was accepted as significant. T-test was used to compare the mean age of patients with and without elastofibroma dorsi. Chi-square test was used to analyse whether there is a significant relationship between the detection rates for unilateral and bilateral masses and between the detection rates for right and left sided unilateral masses.

## RESULTS

The age of the patients included in the study ranged be-

tween 5 and 103. The study group included 957 (58,1%) male patients and 692 (41,9%) female patients. Elastofibroma dorsi was detected in 88 (5,3%) of 1649 patients, with 71 (80,6%) female and 17 (19,4%) male. Statistically the detection rate for the entity was significantly higher in female patients ( $p < 0.001$ ). The youngest and the oldest patients with elastofibroma dorsi were 35 and 94 years old respectively (mean age:  $68,6 \pm 13,8$ ). Using T-test, the mean age of the patients without elastofibroma dorsi was  $51,3 \pm 19,1$ , which was significantly lower than the mean age of the patients with the entity ( $p < 0.001$ ). The number of the patients with right-sided, left-sided and bilateral masses were 24 (27,3%), 19 (21,6%) and 45 (51,1%), respectively (Figure 1). Using Chi-Square Test, the frequency of bilateral elastofibroma dorsi (Figure 2) was found to be significantly higher than that of unilateral disease ( $p = 0.002$ ), whereas no significant difference was detected between the frequencies of right- and left-sided elastofibroma dorsi ( $p = 0.046$ ). (Figures 3, 4).

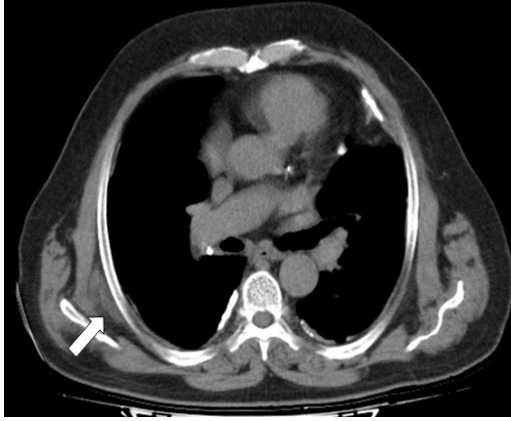
**Figure 1:** The frequency of mass localization in elastofibroma dorsi



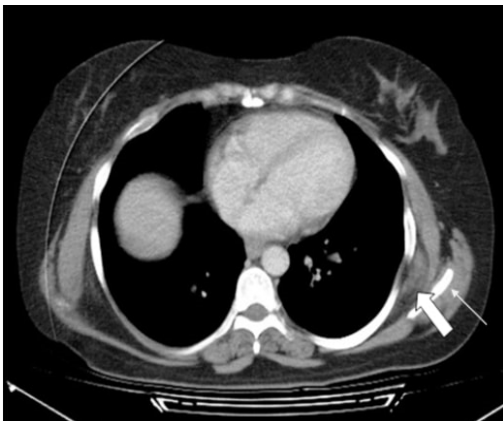
**Figure 2:** Bilateral elastofibroma dorsi in a 79 year old female patient. CT shows poorly defined mass (thick arrow) being isodense with the adjacent skeletal muscle and containing linear hypodense regions (thin arrow) of fat.



**Figure 3:** CT shows a right sided soft tissue mass (thick arrow) with streaky fatty content in a 72 year old male patient.



**Figure 4:** Left sided elastofibroma in a 38 year old female patient. CT depicts a solid mass (thick arrow) located inferior to the right scapula tip (thin arrow) which is isodense with muscles and interspersed with fat strands.



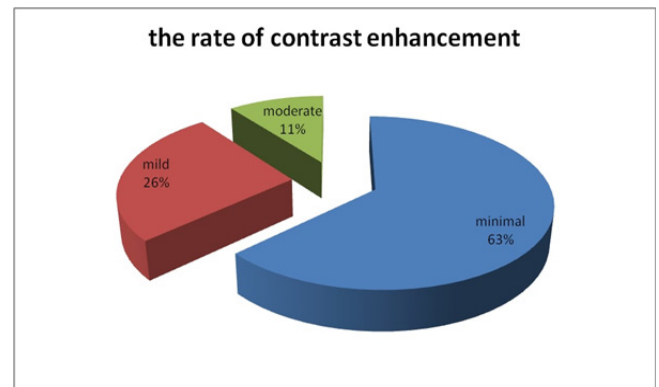
The dimensions of the largest right-sided and left sided tumors were 90x22 mm and 82x33 mm, respectively. The dimensions of the smallest right-sided and left-sided tumor were 20x7 mm and 18x6 mm, respectively. The mean tumor dimensions on the right and left sides were 48,7x16,5 mm and 44,7x15,3 mm, respectively.

Radiologically, all masses were isodense to neighboring skeletal muscles. Also, linear hypodense areas corresponding to fatty infiltration were present in all masses. Internal hypodense strandings were more remarkable and lamellar structure could be distinguished more easily. The plane between the masses and the surrounding fat planes were

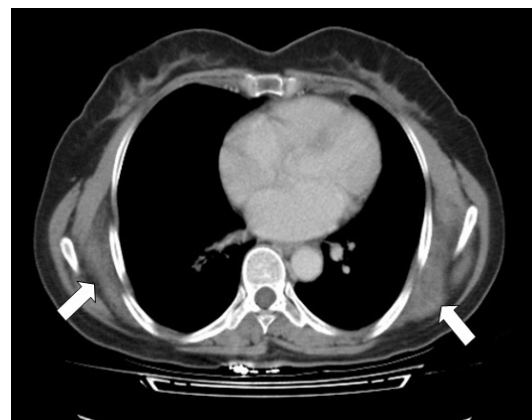
effaced and the masses had irregular margins. However, none of these masses were shown to have invasion to the neighboring muscles and bones. The posterior margins of the masses were convex, being more more remarkable in large-sized lesions.

Contrast agent was administered in 12 (13,6%) out of 88 patients with elastofibroma dorsi (Figure 5), with 7 (58,3%) having bilateral and 5 (41,7%) unilateral lesions. Out of 19 lesions detected in these patients, 12 (63,2%) did not show any contrast enhancement (Figure 6), whereas 5 (26,3%) lesions had mild and 2 (10,5%) lesions had moderate degree of contrast enhancement.

**Figure 5:** The rate of contrast enhancement in elastofibroma dorsi.



**Figure 6:** Contrast-enhanced CT scan demonstrates bilateral soft-tissue mass (thick arrow) with irregular margins. The mass has an attenuation similar to that of the adjacent skeletal muscles with some internal fat attenuation.



## DISCUSSION

Elastofibromas are fibrous, noncapsulated soft tissue masses that contain fatty tissue streaks macroscopically (4). As fibrous tissue is composed of collagen bands and elastic fibers, bulky mature adipocytes are present in the mass (4). The term elastofibroma dorsi refers to the presence of the lesion in the periscapular region comprising approximately 99 % of all cases (2, 4). On the other hand, the entity is entitled as elastofibroma alone in cases with rare detection of the lesion in other body. Though an abnormal degeneration occurring in the elastic fibers due to repetitive minor traumas has been proposed as a possible mechanism, its etiology is not clear yet (3). Familial predisposition, on the other hand, has been shown to have a role for the mechanism (3).

Elastofibroma was first described by Jarvi and Saxen in 1961. Initially, it was accepted to be a rare entity (1). In a study by Brander et al conducted in a population with patient ages exceeding 60 years, its prevalence was reported to be 2% (2). In autopsy series, on the other hand, its prevalence was reported as 24,4 % and 11,2 % in female and male gender, respectively (2, 3). In the latter study, the prevalence of elastofibroma dorsi was found to be 5,3 % in patients with ages ranging from 5 to 103 years, whereas the prevalence was calculated as 0,4 %, 7,4 % and 10,6 % in patient groups with ages below 40 years, above 40 years and above 60 years, respectively.

In our study, the prevalence of elastofibroma dorsi was found to be 5-fold higher than that of the aforementioned study by Brander et al., with a reported prevalence being closest to the autopsy series up to date to the best of our knowledge. The detection of a higher prevalence in our study compared to previous studies may be attributed to the use of spiral CT in the previous ones contrary to the use of MDCT in ours. Technically, the relevant difference may be speculated to result from increased sensitivity for the detection of the smaller lesions which might probably have been missed by older spiral CT technology. In an earlier study conducted in a Taiwanese population, the prevalence of the entity was noted as 0,6 % by Chang et al. (3). Interestingly, a considerably lower prevalence was calculated in the latter study compared to several others, whereas a 8-fold difference was detected in comparison with ours (3). In spite of the fact that, factors related to CT technology

may have caused the difference, patient ethnicity may also be speculated to be a contributing factor. Indeed, future research on patients with different ethnicity may be helpful to reveal whether it might have a role in the etiology.

As far as the gender is concerned, elastofibroma dorsi was reported to be 5-13-fold more frequent in females than males in several studies, (2, 3, 4). In contrast, a higher prevalence for the entity was reported in males by Kransdorf et al (8). On the other hand, a 2-2,5-fold higher rate for females was reported in autopsy series (2, 3). In our study, 71 (80,6%) of the cases were female and the detection rate for elastofibroma dorsi was significantly higher in female patients. Also, it has been noted that elastofibroma dorsi may occur bilaterally in 10-60 % of the cases (4). The preponderance of bilateral elastofibroma dorsi was also a common outcome in several other studies (4,9,10). The findings of our study regarding the probability for elastofibroma dorsi were parallel to the previous reports, though no significant difference was encountered for the occurrence of right and left sided lesions. In this regard, ours has been the first of its kind to investigate whether the disease has a propensity to involve either side. In our study, the mean patient age at diagnosis was consistent with the literature data, being 68,6 years in our study and being within 65-70 years range in previous ones (2, 7, 9). Indeed, the aforementioned data also reveals that the prevalence of elastofibroma dorsi increases with advanced age.

Radiologically, elastofibroma dorsi can be diagnosed by CT based on its typical localization and imaging characteristics (2, 4). In earlier studies, it has been reported that smaller sized lesions may be isodense on spiral CT (4). In general, the lesions have been reported to show mild or minimal contrast enhancement (6, 7), whereas a moderate degree of contrast enhancement was noted in one patient with bilateral lesions in our study. On the other hand, several case reports with moderate uptake of fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in positron emission tomography (PET-CT) studies have been published recently (11, 12, 13). Taking into account the fact that no literature data is available regarding the enhancement features of elastofibroma dorsi lesions, future research is warranted to reveal the factors which may have an impact on the variability of enhancement patterns.



In all lesions that were detected in our study, a typical appearance was encountered with hypodense regions implying the presence of fatty tissue and slightly denser regions being isodense with neighboring skeletal muscles corresponding to fibrous tissue. Technically, the difficulty in demonstrating hypodense regions by spiral CT may be associated with the inability to detect these regions because of the thick slice intervals in the masses with relatively lesser volume of fatty tissue. Fortunately, the lamellar structure of all the lesions could be displayed in our study, thanks to thinner slice technology of MDCT. Although the lesions were noncapsulated and ill-defined, no radiological finding consistent with invasion to the surrounding tissue was detected. Elastofibroma dorsi can be easily diagnosed by CT in the presence of lesions with typical localization and imaging features (2, 4, 6, 7). No histopathological examination is necessary since the lesion is benign and considerably asymptomatic (3, 6). Overall, the number of the incidentally detected lesions has increased noticeably in parallel with the progressive improvement in imaging technology (14).

Elastofibroma is a commonly encountered tumor in the general population. Especially small lesions may be overlooked since the lesion is isodense, located in the fatty tissue and also contains internal fatty areas. In the symptomatic cases, it can be confused clinically with rotator cuff lesions because of pain and also with other soft tissue tumors based upon the finding of swelling (2, 4). Recognising its typical radiological features and awareness for its common occurrence may be crucial in the differential diagnosis. Despite being rare, elastofibromas may be misinterpreted as malignant tumors because of the hypermetabolic effect encountered with progressively increased use of PET-CT examinations recently. In this regard, the radiologists should be familiar with the typical CT findings to make a proper diagnosis without any need for advanced imaging tools or histopathological examination.

In conclusion, elastofibroma dorsi is a benign soft tissue tumor which is quite common in general population.

The detection rate of incidental lesions has considerably increased in parallel with the improvements in imaging technology. Importantly, identifying the typical imaging features of elastofibroma dorsi will be helpful for making a

proper differential diagnosis, which will preclude the need for the use of advanced imaging tools, tissue sampling and histopathological analysis in turn.

#### REFERENCES

- 1)Jarvi O, Saxen AE. Elastofibroma dorsi. Acta Pathol Microbiol Scand. 1961; 51: 83-84.
- 2)Brandser EA., Goree JC, El-Khoury GY. Elastofibroma dorsi: prevalence in an elderly patient population as revealed by CT. AJR Am J Roentgenol. 1998; 171: 977-980.
- 3)Chang CC, Wu MM, Chao C. Prevalence study of elastofibroma dorsi with retrospective evaluation of computed tomography. Chin J Radiol. 2003; 28: 367-371.
- 4)Ochsner JE, Sewall SA, Brooks GN, Agni R. Best cases from the AFIP: Elastofibroma dorsi. Radiographics. 2006; 26: 1873-1876.
- 5)Cota C, Solivetti F, Kovacs D, et al. Elastofibroma dorsi: histologic and echographic considerations. Int J Dermatol. 2006; 45: 1100-1103.
- 6)Sarici IS, Basbay E, Mustu M, et al. Bilateral elastofibroma dorsi: A case report. Int J Surg Case Rep. 2014; 5: 1139-1141.
- 7)Daigeler A, Vogt PM, Busch K, et al. Elastofibroma dorsi-differential diagnosis in chest wall tumours. World J Surg Oncol. 2007; 5: 15.
- 8)Kransdorf MJ, Meis JM, Montgomery E. Elastofibroma: MR and CT appearance with radiologic-pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol. 1992; 159: 575-579.
- 9)Naylor MF, Nascimento AG, Sherrick AD, McLeod RA. Elastofibroma dorsi: radiologic findings in 12 patients. AJR Am J Roentgenol. 1996; 167: 683-687.
- 10)El Hammoumi M, Qtaibi A, Aرسالane A, El Oueriachi F, Kabiri el H. Elastofibroma dorsi: clinicopathological analysis of 76 cases. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 47: 111-116.
- 11)Fang N, Wang YL, Zeng L, et al. Characteristics of elastofibroma dorsi on PET/CT imaging with 18 F-FDG. Clin Imaging. 2016; 40: 110-113.
- 12)Onishi Y, Kitajima K, Senda M, et al. FDG-PET/CT imaging of elastofibroma dorsi. Skeletal Radiol. 2011; 40: 849-853.
- 13)Blumenkrantz Y, Bruno GL, González CJ, Namías M, Osorio AR, Parma P. Characterization of Elastofibroma Dorsi with 18FDG PET/CT: a retrospective study. Revista Española de Medicina Nuclear (English Edition). 2011; 30: 342-345.
- 14)Davidson T, Goshen E, Eshed I, Goldstein J, Chikman B, Ben-Haim. Incidental detection of elastofibroma dorsi on PET-CT: initial findings and changes in tumor size and standardized uptake value on serial scans. Nuclear Med Commun. 2016; 37: 837-842.

PONS HEMATOMLARINDA BAŞVURU ANINDAKİ BİLİNÇ DÜZEYİ VE KLİNİK DURUMUN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF CLINICAL STATUS AND CONSCIOUSNESS LEVEL OF PONS HEMATOMAS AT THE INSTANT OF APPOINTMENT TIME ON PROGNOSIS

Cüneyt UZUNLAR, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi: 21/04/2017

Kabul tarihi: 09/05/2017

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** *The aim of the study determining the risk factors in pons hematomas, and to examine the level of consciousness at the time of admission, and the effect of clinical status on prognosis.*

**MATERIAL AND METHODS:** *The study was prospectively carried out with twenty-two cases diagnosed as primary pontine hematoma by computed tomography (CT) in a Neurology Clinic of Istanbul Research and Education Hospital, between 1991-1994.*

**RESULTS:** *14 of our patients were male (63.7%), 8 were female (36.3%) and mean age of 59.1 (31-82), respectively. The 43.4% of the cases which were conscious were alived. 3 of 5 patients with somnolence (22.8%) , and all 7 patients with coma (31.8%) had all died. The all of 9 patients with thermoregulation impairment (49.9% of the cases ) died.*

**CONCLUSION:** *Poor prognostic factors in pons hematomas have been identified as state of consciousness and thermoregulation disorder. The planning of studies in the future to correct thermoregulation may contribute to improving the prognosis.*

**Keywords:** *Pons, prognosis, consciousness, hematoma*

**Yazışma adresi/Correspondence Address:** Dr. Cüneyt UZUNLAR, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**Tel:** 0312 3110299 **e-mail:** cuzunlar@hotmail.com

## ÖZ

**AMAÇ:** Bu çalışmada; pons hematomlarında risk faktörlerinin belirlenmesi, başvuru anındaki bilinç düzeyinin ve klinik durumun prognoz üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** 1991 - 1994 yılları arasında üçüncü basamak İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile primer pontin hematom tanısı konan 22 olgu prospektif olarak incelendi.

**BULGULAR:** Olgularımızın 14'ü erkek (% 63.7), 8'i kadın (% 36.3) ve yaş ortalaması 59,1 (31-82) idi. Bilinci açık olan 10 olgumuzun (% 43.4) hepsi yaşadı. Somnolansta olan 5 olgunun (% 22.8) 3'ü, komada olan 7 olgunun (%31,8) hepsi eksitus oldu. Termoregülasyon bozukluğu (hiperpireksi) olan 9 olgumuzun (% 49.9) hepsi yaşamını yitirmişti.

**SONUÇ:** Pons hematomlarında kötü prognostik faktörler bilinç düzeyi ve termoregülasyon bozukluğu olarak belirlenmiştir. Termoregülasyonun düzeltilmesine yönelik çalışmaların planlanması prognozun iyileştirilmesine katkıda bulunabilir düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Pons, Prognoz, Bilinç, Hematom

## GİRİŞ

Pons hematomları, tüm intrakranyal hematomların % 6-7,5' ni teşkil eder (1,2,3). Primer pons hematomları, içinden geçen motor ve duyu yollarının özellikle kranyal sinir çekirdeklerinin tutulumuna bağlı belirti ve bulgulara neden olur (4).

**Klasik klinik tablo;** kısa süreli baş ağrısı, kusma, kranyal sinir disfonksiyonları, güçsüzlük veya pareteziler şeklindedir. Hastanın ilk muayenesinde hipertermi, solunum bozukluğu, pupil değişiklikleri, bakış paralizileri, kornea refleksi yokluğu, hemipleji veya kuadripleji bulunur ve klinik tablo sıklıkla ölümle sonuçlanır (5,6,7,8).

1970 yılında Bilgisayarlı Tomografinin (BT) uygulama alanına girmesiyle daha önceki dönemlerde beyin sapının iskemik lezyonu olduğu düşünülen bazı olgularda küçük hematomların varlığı gösterilmiş ve iyi prognozlu olgular bildirilmeye başlanmıştır (8,9).

Chung ve Park'ın (10) 1992 yılında yaptığı sınıflandırmayı esas alarak; başlangıç BT görüntüsü ile hematomun intrapontin yayılması ve lokalizasyonuna göre olgularımızı 4 tipe ayırdık.

- 1- Masif tip (MT)
- 2- Bilateral tegmental (BİT)
- 3- Bazal tegmental (BAT)
- 4- Küçük unilateral tegmental (KUT)

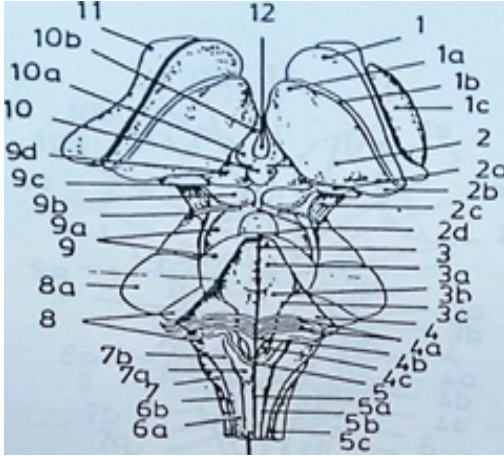
**Bilateral tegmental tip;** sadece bilateral olarak tegmentumu, bazal tegmental tip; bilateral tegmentum ile bazis pontis arasındaki bölgeyi, küçük unilateral tegmental tip; sadece tek taraflı olarak tegmentumu kapsıyordu. Masif tip ise yaygın olarak bütün ponsu tutuyordu.

Ponsun transvers lifleri yanlardan arkaya doğru dönerek, ponsu serebelluma bağlayan brachium pontis (pedunculus cerebellaris media)'i oluşturur (Şekil 1).

Yanlarda ve arkada, brachium pontis tarafından kucaklanmış gibi görünen ve bir kısmı da onun biraz üstünde bulunan brachium conjunctivum (pedunculus cerebellaris superior) görülür. Bu beyin sapının mesencephalon bölümünü serebelluma bağlayan koldur (Şekil 1).

Fossa Rhomboidea: Baklava şeklinde olan bu çukur saha aslında 4. ventrikülün döşemesidir .Yanlardan pedunculus cerebellarisler ile sınırlanmıştır. Alt ucuna obex, yan çık-

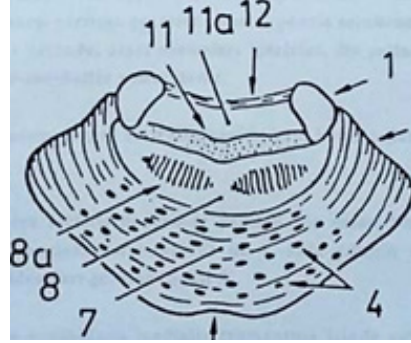
mazlarına recessus lateralisler denir (Şekil 1). Bu çukurun tam median hattına paralel olarak, ortasında sulcus medianus denilen bir oluk görülür. Aşağıda değineceğimiz oluşumlar bu oluşun iki yanında simetrik olarak dizilmişlerdir. Sulcus medianusun iki yanında, iki kalın kabartı halinde eminentia medialisler bulunur. Eminentia medialisin hemen yanında ise sulcus limitanslar yer alır (Şekil 1).



**Şekil 1:** Beyin sapının arka yüzü. üstte diencephalon'un üst-arka bölümü görülmektedir. Bu durumda sulcus terminalis epifiz bezi talamus'un pulvinar bölümü trigonum habenula ve beyin sapının arkasındaki yapılar görülebilir. Ortada iki talamus arasında III. ventrikül bulunur. 1) Caput n.caudati. 1a) Talamus'un anterior tüberkülü. 1b) Caput n.caudati. 1c) Nuc.lentiformis. 2) Pulvinar. 2a) Corpus geniculatum mediale. 2b) Corpus geniculatum laterale. 2c) Pedunculus cerebri. 2d) Velum medullare anterius. 3) Sulcus medianus. 3a) Eminentia medialis. 3b) Colliculus facialis. 3c) Sulcus limitans. 4) Area vestibularis. 4a) Stria medullares. 4b) Trigonum n.hypoglossi. 4c) Trigonum n. vagi. 5) Obex. 5a) Sulcus mediana posterior. 5b) Sulcus intermedius posterior. 5c) Sulcus posterolateralis. 6) Fasciculus gracilis. 6a) Fasciculus cuneatus. 6b) Funiculus lateralis. 7) Tuberculum cinereum. 7a) Tuberculum gracilis. 7b) Tuberculum cuneatus. 8) Pedunculus cerebellaris inferior. 8a) Pedunculus cerebellaris medius. 9) Pedunculus cerebellaris superior. 9a) N.trochlearis. 9b) Colliculus inferior. 9c) Brachium colliculi inferioris. 9d) Colliculus superior. 10) Corpus pineale (epifiz). 10a) Trigonum habenula. 10b) Stria medullaris 12) III.ventrikül

Ponsun enine kesitlerinde tegmentum denilen bir arka kısım ile, pars basillaris denilen bir ön kısım ayrılır. Tegmentum kısmı medulla oblongatanın yukarıya doğru doğrudan

devamıdır. Pars basillaris ise bir kısmı pyramislerde devam eden longitudinal lifler ile, aralarında nuclei pontis denilen çekirdekler içerir (Şekil 2).



**Şekil 2:** Ponsun üst kısımlarından yapılan enine kesitte, kısımları şematik olarak gösterilmiştir. Böyle bir kesitte tegmentum denilen bir arka kısım ile pars basillaris denilen bir ön kısım ayırılır. 1) Pedunculus cerebellaris superior. 2) Pedunculus cerebellaris medius. 4) Nuclei pontis. 6) Sulcus basillaris. 7) Pars basillaris. 8) Tegmentum. 9a) Formatio reticularis. 11) Merkezi gri cevher. 11a) IV. ventrikül. 12) Velum medullare anterius.

#### Venler;

Ponsun etrafında bir ven pleksusu vardır. Bu ven pleksusu yukarıda pedunculus cerebri, ortada serebellum, aşağıda medulla oblongata ven pleksusları ile birleşir.

#### Arterler

- Arteria basillaristen çıkarlar.

**1-Rami pontis:** Çok ince olan bu dalcıklar ponsun medialinden giren penetran arterlerdir.

**2-A.cerebelli inferior anterior:** A. Basillarisin başladığı yere yakın olarak doğan bu arter, önce ponsun ön yüzünde dışa ve aşağı doğru ilerleyerek serebellumun ön yüzünde ve alt yüzünün ön kısımlarında dağılan dallar verir.

**3-A.cerebelli superior:** A. Basillarisin sonuna çok yakın olarak doğan bu arter, önce ponsun ön ve yan yüzlerinde dışa ve arkaya doğru ilerler. Serebellumun üst yüzüne gelince arkaya doğru ilerleyerek bu yüzde dağılan dalcıklar verir (11,12).

#### GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 1991 Ocak - 1994 Haziran yılları arasında SSK İstanbul Hastanesi Nöroloji Kliniğinde BT ile primer pontin hematom tanısı konan 22 olgu alınmıştır. Olgularımız prospektif olarak incelenmiştir.

Olgularımızın 14'ü erkek (% 63.7), 8'i kadın (% 36.3) ve yaş ortalaması 59,1 (31-82) idi.

Özgeçmişlerinde 14 olguda hipertansiyon, 2' sinde diyabet, 1' inde de siroz hikayesi mevcuttu.

Olgularımız Chung ve Park' ın 1992 yılında yaptığı sınıflandırmaya göre değerlendirildi.

Radyolojik olarak BT ile hematomun transvers ve vertikal çapları milimetre (mm) cinsinden hesaplandı. Prognozu belirlemede transvers çap (mm) esas alındı.

Her bir tip hematomun ekstrapontin yayılması; mezensefalon ve 4. ventrikülüin tutulumuna bağlı olarak değerlendirildi.

İlk muayenedeki bilinç düzeyi, sistolik ve diastolik kan basınçları, kliniği; ayrıntılı nörolojik muayene yapılarak incelendi.

**Tablo 2:**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Sistolik kan basıncı 150 mmHg üzeri	+	+	+		+		+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Solunum bozukluğu			+				+				+			+	+	+			+		+	+
Termoregülasyon bozukluğu			+				+				+				+	+	+		+		+	+
Bilinç düzeyi	açık	+			+	+		+	+	+		+	+					+		+		
	somnolans		+	+	+						+							+				
	koma						+							+	+	+			+		+	+
Klinik gidiş	sağ kalım	+	+		+	+	+		+	+		+	+					+		+		
	eksitus			+			+				+			+	+	+	+		+		+	+

Solunum bozukluğu; tablo 2'te görüldüğü gibi 9 olgumuzda mevcuttu. Bunların 5'i Cheyne-Stokes solunumu, 4'ü dispne şeklindeydi. Cheyne-Stokes solunumu olan olgularımızın 5'i MTde idi. Solunum bozukluğu olan olgularımızın hepsi eksitus olmuştu.

Termoregülasyon bozukluğu (hiperpireksi) 9 olgumuzda (% 49.9) mevcuttu (Tablo 2) ve bu olgularımızın hepsi eksitus oldu. Olgularımızda aksiller ateş bakıldı. 37°C'nin üzeri hiperpireksi olarak kabul edildi (9).

Olguların bilinç düzeyini; açık, somnolans ve koma olarak 3 gruba ayırdık. (Tablo 2).

Bilinci açık olan 10 olgumuzun (% 43.4) hepsi yaşadı. Somnolansta olan 5 olgunun (% 22.8) 3'ü, komada olan 7 olgunun (%31,8) hepsi eksitus oldu.

Komada olan 7 olgunun 6'sında hiperpireksi ve solunum bozukluğu, 1 olguda da sadece solunum bozukluğu vardı. Bu 7 olgumuzun hepsi eksitus olmuştu.

## SONUÇLAR

19 olguda geliş sistolik tansiyon arteriel (TA) değeri 150 mmHg'nln üzerindeydi. Bunların 14'ünde (% 63.7) hipertansiyon öyküsü vardı. Bu durum tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:**

Geliş Sistolik Tansiyon Arteriel	Olgu	%
100 - 150 mmHg	3	13.6
150 - 200 mmHg	3	13.6
200-250 mmHg	12	54.6
250 mmHg ve üzeri	4	18.2

Olgularımız arasında en sık gözlenen tansiyon arteriel (TA) değeri 200-250 mmHg (% 54.6) arasındaki gruptaydı. 150 mmHg'nin altında sadece 3 olgumuz vardı.

Somnolansta olan 5 olgunun 3'ü eksitus oldu. Eksitus olan olguların 2'sinde hiperpireksi ve solunum bozukluğu, 1'inde sadece hiperpireksi mevcuttu.

Hepsi yaşayan ve bilinci açık olan 10 olguda, termoregülasyon ve solunum bozukluğu yoktu.

Hepsi yaşayan ve bilinci açık olan 10 olguda, termoregülasyon ve solunum bozukluğu yoktu.

MT'deki 5 olgumuzun hepsinde hiperpireksi, solunum bozukluğu ve koma hali mevcuttu.

KUT tipteki 9 olgumuzun 8'inin bilinci açıktı, solunum bozukluğu ve hiperpireksi yoktu. Sadece 1 olgumuz somnolanstaydı ve pnömoni nedeniyle eksitus oldu.

Özetle, olgularda en sık gözlenen otonomik bulgu; kan basıncı değişikliği (% 86.4) olmuştur. Bunu solunum düzensizliği (% 40.9) ve termoregülasyon bozukluğu (% 40.9) izlemiştir.

**Tablo 3:**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Anizokori														+								+
INO (İnternükleer oftalmopleji)					+					+												
1,5 sendrom											+											
Konjuge bakış paralizisi	+					+			+				+	+				+				
Nokta pupil							+								+	+			+			
Kornea refleks yokluğu- Unilateral						+		+			+											
Kornea refleks yokluğu- bilateral							+							+	+	+	+		+		+	+
7.sinir parezi											+		+									
Nistagmus				+		+		+		+												
Dizartri	+	+	+	+				+	+	+								+		+		
Hemiparezi	+	+	+	+	+			+	+			+					+			+		
Kuadrupleji							+							+	+	+			+		+	+
Ataksi		+	+			+			+			+									+	
Hemisensoryel kayıp			+	+	+				+			+	+								+	
Vertigo										+	+		+								+	
Bulanti	+		+		+	+	+	+			+				+		+		+	+		
Kusma	+				+	+	+	+			+				+		+		+	+		
Unilateral hipoakuzi								+			+											

Komadaki 7 olguda kuadrupleji mevcuttu. Kuadruplejili olguların 5'i MT'de idi ve ağırlı uyararla deserebre oluyordu. Diğer 2 olgumuz BİT ve BAT tipte olup, sadece kuadrupleji mevcuttu (Tablo 3).

Bazis pontiste yerleşen kortikospinal liflerin tutulumuyla ortaya çıkan hemiparezi veya pleji, 10 olgumuzda mevcuttu. Bunların 6'sı KUT, 2'si BİT ve diğer 24'ünde BAT tipteydi (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Tüm intrakraniyal hematomların % 6-7.5'inin ponsta görüldüğü tahmin edilmektedir (1,2,10). Nedenleri değişkenlidir, ancak hipertansiyon en sık görülen sebeptir (11).

Bizim olgularımızın % 86,4'ünde sistolik tansiyon arteriyel (TA) değerleri yüksekti (150 mmHg ve üzeri), bunların % 63.7'sinde hipertansiyon öyküsü vardı. En sık gözlenen sistolik TA yüksekliği 200-250 mmHg (% 54.6) arasındaki gruptaydı (Tablo 1). Bu Nakajima ve arkadaşlarının bulduğu % 44.2 oranına yakın bir değerd. (12,13).

Kusher ve Bressman, hiperpireksi ve solunum bozukluğu olan olguların hepsinin komada geldiğini ve eksitus olduğunu söylemiştir (1). Nakajima ve arkadaşları bu oranı % 86 bulmuştur (9). Bizim serimizde de bütün olgular eksitus olmuştur. Bu durum literatür ile uygunluk gösteriyordu.

Pontin lezyonlar genelde apnestik solunum veya onun varyantları (Dispne) şeklinde görülür. Bu durum trigeminal motor nükleus düzeyinde, yaygın pontin kanamalarda olur (14).

Carlos ve arkadaşları 2 olguluk serilerinde; l'inde apnestik, diğerinde ise Cheyne-Stokes solunumu tespit etmişlerdir (15).

Bizim serimizde 9 olgumuzun 5'inde Cheyne-Stokes solunumu tespit ettik. 5 olgumuzda masif tipte idi ve komadaydı. Yani alt pons tegmentumu tamamen tutulmuştu. Diğer 4 olgumuzda ise dispne veya apnes-tik tarzda solunum bozukluğu mevcuttu.

Hiperpireksi, hipotalamustan başlayan inen sempatik yolların tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkar (5,16). Nakajima ve arkadaşları 43 olgunun 16'sında (% 37.2) hiperpireksi tespit etmişlerdi. Biz de bu oran % 40.9 (9/22) idi.

**Özetle:** Solunum bozukluğu ve hiperpireksisi olan pons hematumlu olguların prognozu oldukça kötüdür.

İlk muayenedeki bilinç durumunun da prognoza etkisi büyüktür. Nakajima (9) ve Kushner (1) ponsun dorsalindeki geniş kanamaların, assendan retiküler aktivatör sistemi (ARAS) destrükte ettiğini ve bunun sonucunda da hastanın bilincinin etkilenerek koma tablosunun oluştuğunu, unilateral kanamaların ise ARAS'ı kısmen veya hiç etkilemediğini söylemişlerdir (17).

Bora ve arkadaşları (18) komada gelen olgularda % 95, Kushner (1) ve Kanaya (19)'da buna yakın bir ölüm oranı bulmuşlardır. Bizim serilerde komada gelen 7 olgumuzun hepsi, somnolansta olan 3'ü eksitus oldu. Bilinci açık olan 10 olgumuzun hepsi yaşadı. Komadaki olgularımızda ponsun dorsalinini tutan yaygın kanama mevcuttu ve ARAS etkilenmişti.

Bilincin etkilenmediği pons hematomlarında prognoz iyidir. Bilinç düzeyinin kötüleşmesine paralel olarak prognozda kötüleşmektedir.

Solunum bozukluğu (apnestik veya Cheyne-Stokes solunum) ve hiperpireksisi olan olgularda prognoz kötüye gitmektedir.

Klinik olarak klasik pons hematomu tablosu gösteren olgularda prognoz kötüdür.

#### KAYNAKLAR

- 1)Kushner MJ, Bressman SB; The clinical manifestations of pontine hemorrhage. Neurology. 1985; 35: 637-643.
- 2)Russell B, Rengachary SS, Mcbregor D; Primer pontine hematoma presenting as a cerebellopontine angle mass. Neurosurgery. 1986; 19: 129-133.
- 3)Lavi E, Rothman S, Reches A; Primary pontine hemorrhage

with complete recover,. Arch Neurol. 1981; 38: 320.

4)Dere F; Nöroanatomi ve Fonksiyonel Nöroloji. Okullar Kitapevi 1990; 161-188.

5)Steezman AT; Primary pontine hemorrhages. J Nerv ment Dis. 1951; 114: 35-65.

6)Çaplan İR, Goodwin JA; lateral tegmental brainstem hemorrhages. Neurology. 1982; 32: 252-260.

7)Okudera T, Uemura K, Nakajima K; Primary pontine hemorrhage: cor-relations of pathologic features with postmortem microangiographic and vertebral angiography studies. Mt Sinai J Med. 1978; 45: 305.

8)Kase C, Maulsby G, Mohr J; Partial pontine hematomas. Neurology. 1980; 30: 652-655.

9) Nakajima K; Ciinicopathological study of pontine hemorrhage. Stroke. 1983; 14: 485-493.

10)Chung CS, Park CH; Primary pontine hemorrhage: A new classification. Neurology. 1992; 42: 830-834.

11)Fisher CM; Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. J Neuropathol Ex Neurol. 1971; 30: 536-50.

12)Tuhirim S, Yang WC, Rubinowitz H, Weinberger J; Primary pontine hemorrhage and the dysarthria-clumsy hand syndrome. Neurology. 1987; 44: 483.

13)Masiyama S, Niizuma H, Suzuki J; Pontine hemorrhage: A clinical analysis of 26 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985; 48: 658-662.

14)Plum F, Posner JB, The diagnosis of stupor and coma. Philadelphia. FA Davis Company 1972.

15)Carlos S, Kase MD, Gilbert O, Muslby MD and J.P Mohr, M.D.; Parti-al pontine hematomas. Neurology. 1980; 30: 652-655.

16)Khurana RK; Autonomic dysfunction in pontomedullary stroke. Ann Neurol. 1982; 12: 86.

17)Scheibel AB; On detailed connections of the medullary and pontine reticular formation. Anat Rec. 1951; 109: 345-6.

18)Bora t, Turan F; Beyin sapı hematomları. Nöroloji Kongresi. 1989; 50-55.

19)Kanaya H, Yamada T, Oana K, Okudero T; Clinicopathological study on pontine hemorrhage. Brain and Nerve. 1968; 20: 49-55.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALINDA 2013-2017 YILLARI ARASINDA RASTLANTISAL SAFRA KESESİ KANSERİ SIKLIĞI

INCIDENTAL GALLBLADDER CANCERS BETWEEN 2013-2017 YEARS IN DEPARTMENT OF GENERAL SURGERY OF KIRIKKALE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Gökhan KARACA, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Kırıkkale, Türkiye

Geliş tarihi: 07/06/2017

Kabul tarihi: 10/08/2017

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

ÖZ

**AMAÇ:** Safra kesesi tümörleri sıklıkla yaşlılarda görülen agresif seyirli tümörlerdir. Genellikle ilerlemiş halde tanı konabilen safra kesesi tümörlerine erken dönemde kolesistektomi yapılmaksızın tanı konulması oldukça zordur. Tüm gastrointestinal sistem maligniteleri içinde 5. Sıklıkta görülen safra kesesi tümörlerinin tüm evrelerdeki safra kesesi tümörleri göz önüne alındığında tanı sonrası 5 yıllık yaşam oranı %5 olarak görülmektedir.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2013 –2017 tarihleri arasında taşlı veya taşsız akut ve kronik kolesistit tanısıyla ameliyat edilen 867 hastanın histopatolojik sonuçları incelenmiştir.

**BULGULAR:** Bu dönemde 867 hasta içinde 7 malignite olgusu saptanmış olup 6 tanesi adenokarsinom, 1 tanesi nöroendokrin tümör tanısı almıştır. Serimizde malignite oranı % 0,8 olarak bulunmuştur.

**SONUÇ:** Maligniteden ve bilier komplikasyonlardan kaçınmak için safra kesesi taşlarına erken ameliyat önerilebileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Safra kesesi, malignite, kolesistektomi

**Yazışma adresi/Correspondence Address:** Dr.Gökhan KARACA, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Kırıkkale, Türkiye

Tel: 444 40 71

Fax: 4444071

e-mail: gokhankaracaa@yahoo.com



## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Gallbladder cancer is an aggressive malignancy that is more frequently seen in the elderly. Diagnosis of gallbladder cancers at early stages is almost impossible without cholecystectomy, thus these cancers are usually diagnosed at an advanced stage. Gallbladder cancers are 5th among malignancies of biliary system. When all stages of gallbladder cancers are encountered 5 year survival is only 5%.

**MATERIAL AND METHODS:** The histopathologic results of 867 patients that underwent cholecystectomy in Department of Surgery of Kirikkale University Medical Faculty between 2013 and 2017 with diagnoses of chronic and acute calculous cholecystitis as well as acute acalculous cholecystitis were evaluated retrospectively.

**RESULTS:** Seven malignancies were diagnosed among 867 patients. Six of the patients were diagnosed with adenocarcinoma of the gallbladder while histopathological examination revealed neuroendocrine tumor in 1 patient. The incidence of malignancy was found to be 0,8% in this series.

**CONCLUSION:** Cholecystectomy for calculous cholecystitis can be offered earlier to patients in order to avoid late on-set gallbladder cancer and biliary complications.

**Keywords:** Gallbladder, Malignancy, Cholecystectomy

## GİRİŞ

İleri yaştaki hastalarda görülen ve genellikle hastalığın ileri dönemlerinde tanı konabilen safra kesesi tümörleri, batı toplumunda gastrointestinal sistem tümörleri arasında 5. sıklıkta olup 5 yıllık sağ kalım yaşam oranı %5'dir (1-5).

Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülen bu tümörler, başka bir nedenle kolesistektomi yapılmış hastaların histopatolojik incelemesinde %1-3.5 oranında saptanmaktadır. Safra kesesinde taş varlığı malignite için en sık neden olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda malignite saptanan hastaların %95' inde safra kesesinde taş gösterilmiştir (6).

Safra kesesinde 1 cm üzerinde polipoid lezyon olması malignite için risk olarak değerlendirilmektedir (7). Yine porselen kese olarak adlandırılan safra kesesinin kalsifikasyonu olgularının %20'nin üzerinde malignite tanısı aldığı bilinmektedir. Safra kesesi tümörlerinin %80-90'ını adenokarsinomlar oluşturur. Skuamöz, adenoskuamöz karsinomlar ile diğer tümörler daha nadir görülmektedir.

Çalışmamızda 2013-2017 yılları arasında kliniğimizde çeşitli amaçlarla yapılan kolesistektomi patoloji sonuçları incelenerek rastlantısal karsinom olguları tespit edilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD tarafından 2013-2017 yılları arasında akut kolesistit veya semptomatik kolelithiazis tanıları ile yapılan 867 kolesistektominin histopatolojik sonuçları ve hasta özellikleri retrospektif olarak incelendi. Hastalarda preoperatif olarak malignite düşündürecek belirti ve bulgu olup olmadığı irdelendi.

## BULGULAR

Kolesistektomi yapılan hastaların %33,1 i erkek % 66,9 u kadındı. Yaş ortalaması kadınlarda 49,5. erkeklerde 53,7 olarak bulundu. Genel yaş ortalaması ise 50,9 idi.

Malignite saptanan 7 hastanın 1 tanesi erkek, 6 tanesi kadındı. Erkek hastamızın yaşı 73 iken kadın hastaların yaş ortalaması 65,5 olarak bulundu. Tüm malign olguların yaş ortalaması ise 66,5 olarak bulundu. Hastaların

189 tanesi acil olarak başvuran hastalardı. Malignite saptanan 7 hastanın 1 tanesi acil başvuru idi. Hastaların % 85,5(n:742) laparoskopik kolesistektomi, % 14,41 ise açık kolesistektomi ile tedavi edildi. Açık kolesistektomi yapılan hastaların 57 tanesi laparoskopik başlanılan ve çeşitli nedenlerle açığa dönülen hastalardan oluşmaktaydı.

Malignite saptanan hastaların 6 tanesine laparoskopik kolesistektomi uygulandı. Eksplorasyon güçlüğü nedeniyle 1 hastada açık kolesistektomiye dönüldü. Yapılan incelemede histopatoloji sonuçlarının %88'i (n:763) kronik taşlı kolesistit, % 1'i (n:97) akut taşlı kolesistit ve %0,8'i (n:7) malign olarak bulundu. Kayıtlardan preoperatif olarak tüm hastalara kolesistektomi öncesi ultrasonografi yapıldığı ve 829 hastada (%95,6) taş saptandığı öğrenildi. Ultrasonografi raporlarında hastaların 195'inde (%22,4) duvar kalınlığının artmış olduğu tespit edildi. USG yapılan hastaların 22'sinde ultrasonografik olarak perikolesistik mayi saptandı.

Safra kesesi karsinomu çıkan olguların hepsinde taş saptandı. Duvar kalınlığı ise safra kesesi karsinomu saptanan hastaların sadece 3'ünde mevcuttu.

## TARTIŞMA

Safra kesesi tümörleri nadir görülen, semptomatik olduklarında genellikle ileri evrelerde olabilen malignitelere dir. Safra kesesi karsinomunun preoperatif tanısı ancak %20 hastada mümkün olabilmektedir. Asemptomatik olan safra kesesi malignitelerinin tanısı genellikle kolesistektomi materyallerinde rastlantısal olarak konmaktadır. Safra kesesi kanserlerinin görülme oranı %1-3.5 dir.

Çalışmamızda bu oran % 0,8 olarak saptanmış olup, literatürün bir miktar altında görülmektedir.

Safra kesesi karsinomu sindirim kanalının en sık görülen kanserleri arasında besinci sıradadır. Kadınlarda daha sık görülür. Çalışmamızda rastladığımız safra kesesi tümürlü hastalarının 1 tanesi erkek 6 tanesi kadındı. Safra kesesi karsinomlarının ortalama görülme yaşı 73'tür. Serimizde malignite saptanan hastaların yaş ortalaması 65,5 di. Bu oranın literatürdeki yaş ortalaması

sının altında olmasının elektif kolesistektomi ameliyatlarının daha erken yaşlarda yapılmasından hastaların erken dönemde semptom göstermesinden ya da safra kesesi tümörlerinin daha pek çok tümörde olduğu gibi daha erken yaşlarda görülmeye başlamasından olabileceğini düşünmekteyiz.

Safra kesesi tümörleri klinik belirti ve bulgularının kolesistit ve kolelitiazis semptomlarından ayrılması son derece zordur. Hastalığın genel semptomları sağ üst kadran ağrısı bulantı kusma ve dispeptik şikayetler olmakla birlikte kilo kaybı iştahsızlık ve batında asit ile de hasta ileri dönemde karşımıza çıkabilir.

Hastalığın tanısında ultrasonografik olarak safra kesesi duvarının kalınlaşması, düzensiz olmasının saptanması önemlidir. İleri evre hastalarda safra kesesindeki tümör eğer karaciğere invaze olmuş ise lenfadenopati ve genişlemiş intrahepatik kanallar ultrasonografik olarak görülebilir. Bizim çalışmamızda da hastalar akut kolesistit veya semptomatik kolelitiazis belirti ve bulgularıyla başvurdu.

Çalışmamızda değerlendirilen 867 hastanın 195'inde yapılan ultrasonografide duvar kalınlığı saptandı. Duvar kalınlığı olan hastaların 7 tanesi adenomyomatozis tanısı alırken, 3 tanesi ise malign olarak değerlendirildi. Diğer duvar kalınlığı saptanan hastalar ise akut ve kronik kolesistit olarak tanı aldı.

Patolojisinde malignite saptanan 7 hastanın 3'ünde de duvar kalınlığı mevcuttu. Safra kesesi tümörlerinde en sık etyolojik neden olarak gösterilen safra kesesi taşları patolojisi malign olarak sonuçlanan hastaların hepsinin preoperatif ultrasonografilerinde çok sayıda mevcuttu.

## SONUÇ

Yapılan çalışmada safra kesesi malignite oranı literatürle uyumlu bulunmuştur. Safra kesesi tümörlerinde erken tanı günümüzde halen mümkün görünmemektedir.

Bu nedenle maligniteden ve bilier komplikasyonlardan kaçınmak için asemptomatik de olsa safra kesesi taşlarına erken ameliyat önerilebileceğini düşünmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

- 1)Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC. Gallbladder Cancer in the 21st Century. J Oncol. 2015; 2015: 967472.
- 2)Kazmi HR, Chandra A, Baghel K, et al. Differential expression of cholecystokinin A receptor in gallbladder cancer in the young and elderly suggests two subsets of the same disease? Biomed Res Int. 2014; 2014: 625695.
- 3)Litwin MS. Primary carcinoma of the gallbladder. A review of 78 patients. Arch Surg. 1967; 95: 236-40.
- 4)Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 306-12.
- 5)Grobmyer SR, Lieberman MD, Daly JM. Gallbladder cancer in the twentieth century: single institution's experience. World J Surg. 2004; 28: 47-9.
- 6)Serra I, Calvo A, Baez S, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case control study. Cancer. 1996; 78: 1515.
- 7)Csendes A, Burgos AM, Csendes P, et al. Late follow-up of polypoid lesions of the gallbladder smaller than 10 mm. Ann Surg. 2001; 234: 657.

## TÜRKİYE'DE ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR SEVK MERKEZİNDEKİ YASAL İSTEMLİ DÜŞÜK VAKALARININ İNCELENMESİ

### A REVIEW OF LEGAL INDUCED ABORTIONS IN A TERTIARY REFERRAL CENTER IN TURKEY

Şule ÖZEL, MD;<sup>1</sup> Yaprak Engin-ÜSTÜN, MD;<sup>1</sup> Ayla AKTULAY, MD;<sup>1</sup> Demet KOKANALI, MD;<sup>1</sup> Rifat Taner AKSOY, MD;<sup>1</sup> Necati HANÇERLİOĞULLARI, MD;<sup>1</sup> Nedim ÇİÇEK, MD;<sup>1</sup> Salim ERKAYA, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Ankara, Turkey  
Geliş tarihi: 10/04/2017 Kabul tarihi: 19/07/2017

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

#### ÖZ

**AMAÇ:** Türkiye' de gebeliğin başlangıcından 10. haftaya kadar isteğe bağlı düşük yasalıdır. İstenmeyen gebeliklerin periyodik olarak değerlendirilmesi, doğum kontrol hizmetlerindeki boşluklar ve bu hizmetlerin kullanımına ait eğilimleri izlemek açısından önemlidir. Bu çalışmada, üçüncü basamak bir sevk merkezinin bir yıllık süreye ait istemli düşük verileri analiz edilmiştir.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER:** Hastanemizde bir yıllık süre içinde gerçekleştirilen toplam 1.500 istemli düşük vakası geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, iki gebelik arasında geçen süre verileri kaydedildi. Hastaların eğitim seviyeleri, düşükten önceki doğum kontrol yöntemi ve düşükten önceki obstetrik anamnezleri medikal kayıtlarından temin edildi. İki eğitim kategorisi (ilköğretim veya daha az ve ortaöğretim veya daha yüksek) kullanıldı.

**BULGULAR:** Ortalama gebelik süresi  $54,5 \pm 5,3$  gündü. Hastaların yaş ortalaması  $31,8 \pm 6,5$  yıld. Medyan parite 2 (0-11) olarak bulundu. İstemli düşükten önce kullanılan doğum kontrol yöntemi vakaların %17,1'inde prezervatif, %8,2'sinde combine hormonal doğum kontrol hapt ve %59,7'sinde diğer yöntemlerdi (genellikle doğal yöntemler ve geri çekme). Kadınların %8'i herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmamıştı. Gebeliklerin %24'ü doğum kontrol yönteminin hatalı kullanımı veya başarısız olmasına bağlı idi. Kadınların %97'si düşükten sonra bir doğum kontrol yöntemi kullanmaya karar vermiş idi. İstemli düşük işlemi gerçekleştirilen kadınların sadece %30,3'ü yüksek eğitim seviyelerine sahipti.

**SONUÇ:** Eğitim seviyesinin ve doğum kontrol yöntemi kullanımının etkililiğinin yükseltilmesi, istemli düşük sayısının azaltılmasına yönelik temel müdahale alanları olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** İstemli düşük, yasal, Türkiye

**Yazışma adresi/Correspondence Address:** Dr. Şule ÖZEL, Department of Obstetrics and Gynecology, Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Ankara, Turkey  
Tel: 0312 3065051 e-mail: sule.ozel71@gmail.com

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** *Abortion on request is legal in Turkey for up to 10 weeks after conception. Periodic assessments of abortion incidence are important for monitoring trends in unintended pregnancy and gaps in contraceptive services and use. This study analyzes the induced abortion data of a tertiary referral center, in one year period.*

**MATERIAL AND METHODS:** *A total of 1500 cases of induced abortion cases performed at our hospital in one year period were retrospectively analyzed. Data on age, gravida, parity, inter-pregnancy interval between two pregnancies were recorded. Information on the highest educational attainment, contraceptive method before abortion and obstetric history before abortion was drawn from medical records. The two education categories (primary education or less and secondary or higher) were used.*

**RESULTS:** *The mean gestational age was  $54.5 \pm 5.3$  days. The mean age of the patients was  $31.8 \pm 6.5$  years. Median parity was 2 (0-11). Contraceptive methods used before induced abortions were condoms in 17.1 % of the cases, combined hormonal contraceptive pill in 8.2 %, and other methods (mainly natural methods and withdrawal) in 59.7 %. Eight percent of women did not use any contraceptive method. Twenty four percent of pregnancies were caused by contraceptive misuse or failure. Ninety seven percent of women planned to use a contraceptive method after abortion. Only 30.3 % of women undergoing induced abortion had high levels of educational attainment.*

**CONCLUSION:** *Improving education and the effectiveness of contraceptive use are likely to be the key interventions to reduce induced abortions.*

**Keywords:** *Induced abortion, legal, Turkey*

## INTRODUCTION

An abortion can occur spontaneously, in which case called a miscarriage, or it can be purposely induced. The term abortion most commonly refers to the induced abortion of a human pregnancy. Accessible and good quality health services (to provide safe, legal abortion) are vital to women's human rights (1). Each year, nearly 22 million women worldwide have an unsafe abortion, almost all of which occur in developing countries. Efforts are needed to make abortion safe in developing countries (2).

Abortion on request is legal in Turkey for up to 10 weeks after conception. Thereafter; a legal abortion is permitted only to save the life or health of the pregnant woman and in cases of fetal impairment. The procedure must be performed by a gynecologist with additional training in abortion procedures. The pregnant woman's consent is required. If the woman is married, the husband must consent to the abortion.

Until 1983, abortion in Turkey was permitted only to save the life or preserve the health of the pregnant woman and in cases of fetal impairment. (Penal Code of 1 March 1936; Law No. 557 of 1 January 1965, and Ordinance of 12 June 1967). In the early 1980s, the increase in incidence of unsafe abortion in Turkey and the resulting morbidity and mortality led the Government to liberalize the law further and make abortion widely available. Under the Population Planning Law of 24 May 1983 (Law Number 2827, sections 5 and 6, and Ordinance No. 83/7395 of 14 November 1983, issued under the Law), an abortion may be performed on the request of the pregnant woman up to 10 weeks of pregnancy after conception (3).

Periodic assessments of abortion incidence are important for monitoring trends in unintended pregnancy and gaps in contraceptive services and use. This study analyzes the induced abortion data of a tertiary referral center, in a one year period.

## MATERIAL AND METHODS

A total of 1500 cases of induced abortion cases performed at our hospital in one year period were retrospectively analyzed. Our hospital as a tertiary center in Turkey has approximately 17000 deliveries per year.

Data on age, gravida, parity, inter-pregnancy interval between two pregnancies were recorded. Information on the highest educational attainment, contraceptive method before abortion and obstetric history before abortion was drawn from medical records. The gestational age was determined by first-trimester ultrasonography (crown-rump length) in all cases. The education categories used were illiterate, elementary school, middle school (sixth, seventh, eighth grade), high school, university and master of education.

Statistical analysis of the data was performed with the software package SPSS for windows 15.0 (Statistical package for social sciences; SPSS Inc. Chicago, IL).

## RESULTS

The mean gestational age was  $54.5 \pm 5.3$  days. The mean age of the patients was  $31.8 \pm 6.5$  years. Median parity was 2 (0-11). Table 1 shows the educational level of the group.

**Table 1:** Education status

	N (%)
Illiterate	54 (%3.6)
Elementary school	796 (%53.1)
Middle school (sixth, seventh, eighth grade)	192 (%12.8)
High school	330 (%22)
University	94 (%6.3)
Master of education	30 (%2)

Contraceptive methods used before induced abortions were condoms in 17.1 % of the cases, combined hormonal contraception in 8.2 %, intrauterine device in 4.5 %, and other methods (mainly natural methods and withdrawal) in 59.7 %. Approximately 8.5 % of women did not use any contraceptive method.

Twenty four percent of pregnancies were caused by contraceptive misuse or failure. Ninety seven percent of women planned to use a contraceptive method after abortion. About 19 % of women had had induced abortion, 34% of them neither use contraception nor abortion. Only 30.3 % of women undergoing induced abortion had high levels of educational attainment (Table 1).

## DISCUSSION

The present study aims to analyze the induced abortion data of a tertiary referral center, in a one-year period. We also evaluated induced abortions in the association with maternal education.

Improving education is likely to be one of the key interventions to reduce induced abortions. Government and non-governmental agencies should assist in making modern contraceptives widely available. In Viet Nam, the overall induced abortion percentage was 19.4 per 100 pregnancies. Mother's age of 35 or older, having more than three living children, and ever used female contraception methods significantly doubled or more the odds of having an induced abortion and significantly tripled the odds of having repeated abortions (4).

The induced abortion rate in sub-Saharan Africa rose in high-exposure countries relative to low-exposure countries when the Mexico City Policy was reintroduced (5). Reduced financial support for family planning may have led women to substitute abortion for contraception.

The policy and program change that led to declines in abortion-related mortality in Romania, South Africa and Bangladesh. In all three countries, abortion policy liberalization was followed by implementation of safe abortion services and other reproductive health interventions (6).

Estimated abortion rates and their correlates can help policy makers and program planners identify sub-groups of women who are in particular need of services and counseling to prevent unwanted pregnancy. The annual general abortion rate was 5.5 abortions per 1,000 women in Tehran; the general abortion rate peaked at 11.7 abortions among those aged 30-34 (7).

## CONCLUSION

As a conclusion, improving education and the effectiveness of contraceptive use are likely to be the key interventions to reduce induced abortions.

## REFERENCES

- 1)Kismödi E, de Mesquita JB, Ibañez XA, Khosla R, Sepúlveda L. Human rights accountability for maternal death and failure to provide safe, legal abortion: the significance of two ground-breaking CEDAW decisions. *Reprod Health Matters*. a. 2012; 20: 31-9.
- 2)Shah IH, Ahman E. Unsafe abortion differentials in 2008 by age and developing country region: high burden among young women. *Reprod Health Matters*. 2012; 20: 169-73.
- 3)The Population Planning Law. Law No. 2827 of 24 May 1983.
- 4)Nguyen PH, Budiharsana MP. Receiving voluntary family planning services has no relationship with the paradoxical situation of high use of contraceptives and abortion in Viet Nam: a cross sectional study. *BMC Womens Health*. 2012; 1: 14.
- 5)Bendavid E, Avila P, Miller G. United States aid policy and induced abortion in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ*. 2011; 89: 873-880.
- 6)Benson J, Andersen K, Samandari G. Reductions in abortion-related mortality following policy reform: evidence from Romania, South Africa and Bangladesh. *Reprod Health*. 2011; 8: 39.
- 7)Erfani A. Induced abortion in Tehran, Iran: estimated rates and correlates. *Int Perspect Sex Reprod Health*. 2011; 37: 134-42.

### STAFNE KEMİK KAVİTESİ: İKİ OLGU SUNUMU

#### STAFNE BONE CAVITY: REPORT OF TWO CASE

Dr. Dt. Sara SAMUR ERGÜVEN,<sup>1</sup> Prof. Dr. Figen ÇİZMECİ ŞENEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>75.Yıl Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Ameliyathane Birimi, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi: 11/04/2017

Kabul tarihi: 10/08/2017

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

#### ÖZ

*Stafne kemik kavitesi (SKK) mandibula lingual korteksinde, genellikle angulus bölgesinde ve alveolar kanal altında izlenen, yuvarlak/ovoid şekilli, tek taraflı, radyolüsent oluşumlar olarak tanımlanmaktadır. Yaşamın 5-7. dekatlarında ve erkeklerde daha sık izlenmektedir. Klinik bir belirti vermedikleri için genellikle rutin radyolojik muayene esnasında tesadüfen teşhis edilirler. Bu makalede iki hastada rutin radyolojik muayenede saptanan, mandibula angulus bölge yerleşimli SKK olgusu güncel literatür bilgileri ışığında sunulmaktadır.*

**Anahtar Kelimeler:** *Stafne kemik kavitesi; mandibula; konik ışınli bilgisayarlı tomografi; panoramik radyografi.*

#### ABSTRACT

*Stafne's bone cavities (SBC) are round/ovoid shaped, unilateral, radiolucent entities that located at the lingual cortex of the mandible usually mandibular angle area below the alveolar canal. That is mostly seen in males between 5th and 7th decades of life. Because of without any clinic symptoms generally that are diagnosed as an incidental asymptomatic finding in routine radiological examinations. The present report describes two cases of SBC in the angle of mandible which were recognized in routine radiologic examination in the light of current literature knowledge.*

**Keywords:** *Stafne bone cavity; mandible; cone-beam computed tomography; panoramic radiography.*

**Yazışma adresi/Correspondence Address:** Dr. Dt. Sara SAMUR ERGÜVEN, 75.Yıl Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Ulucanlar Ek Hizmet Binası, Ameliyathane Birimi, Ankara, Türkiye

**Tel:** 0312 595 97 38

**e-mail:** sara\_samur@hotmail.com



## GİRİŞ

İlk kez 1942 yılında Edward Stafne mandibula angulusu ile üçüncü molar diş arasında, mandibular kanal altında, basis mandibula yukarısında izlenen, yuvarlak/ovoid şekilli, düzgün sınırlı, radyolüsent 35 asemptomatik lezyonu tanımlayarak literatüre sunmuştur (1).

Bu tarihten itibaren Stafne kemik kavitesi (SKK) olarak adlandırılan lezyonlar lingual mandibular kemik defekti, statik kemik kisti, idiyopatik kemik kavitesi olarak çeşitli şekillerde isimlendirilmiştir (2,3). Nadir görülen lezyonlar sıklıkla erkeklerde, yaşının 5-7. dekatlarında izlenmektedir (2,4-6). Daha çok posterior bölgede izlenmekle birlikte literatürde anterior mandibula ve ramus mandibula gibi çeşitli lokasyonlarda bildirilmiştir (5-7). Genellikle rutin radyolojik muayene esnasında asemptomatik bulgu olarak saptanırlar (2,8). Etiyolojileri halen tartışmalı olsa da en çok tükürük bezi dokusunun mandibular lingual kortekse yaptığı basınç sorumlu tutulmaktadır (2,7,9). SKK içerisinde tükürük bezi dokusu, bağ doku, lenfoid doku, yağ doku içeriği tanımlanabildiği gibi içi boş kavitelerde bildirilmiştir (3,6,9,10). Tanı konulmasında panoramik radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sialografiden yararlanılabilmektedir (2,9,11). İlerleyici tipte olmayan, asemptomatik, yapısal lezyonlar olarak tanımlandıkları için çoğu vakada düzenli radyolojik takip önerilmektedir (2,7,8).

Bu olgu raporunda iki hastada mandibula angulus bölgesinde belirlenmiş, asemptomatik SKK olgusunun bildirilmesi amaçlanmaktadır.

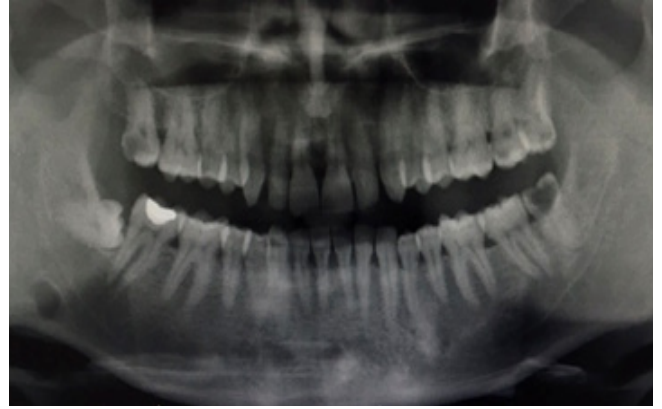
## OLGU SUNUMU

### Olgu 1

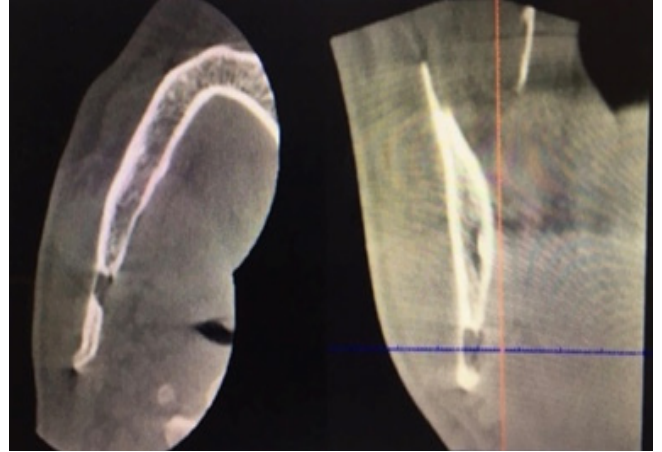
36 yaşında erkek hasta kliniğimize rutin muayene amacıyla yönlendirilmiştir. Panoramik filmde mandibula sağ angulus bölgesinde mandibular kanalın altında, radyolüsent, yuvarlak şekilli lezyon tespit edilmiştir (Resim 1). Lezyonla ilişkili herhangi bir klinik semptom (ağrı, şişlik, parestezi gibi) bulunmayıp, travma öyküsü yoktur. Hastada herhangi bir sistemik hastalık mevcut değildir. Lezyonun detaylı incelenmesi ve teşhis amacıyla KIBT istemi yapılmıştır. Aksiyel, koronal ve sagittal kesitler incelenmiş, lezyonun mandibular kanal altında, uniloküler, en geniş yerinde

9X8X4 mm boyutlarında izlendiği belirlenmiştir. Alveolar kemiğin bukkal yüzeyinde kortikal incelme, lingual yüzeyde perforasyon tespit edilmiştir (Resim 2). SKK olarak tanımlanan lezyon için düzenli radyolojik takip önerilmiştir.

Resim 1: Panoramik film



Resim 2: KIBT aksiyel ve koronal kesitler



### Olgu 2

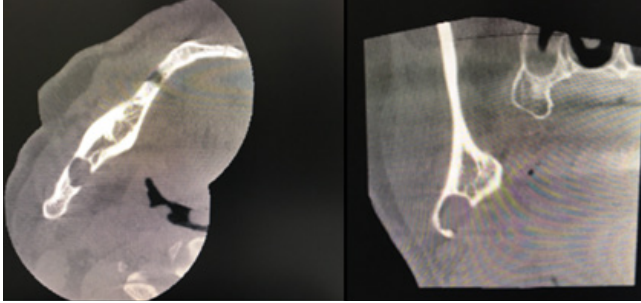
66 yaşında erkek hasta hasta kliniğimize diş çekim amacıyla yönlendirilmiştir. Panoramik filmde mandibula sağ angulus bölgesinde, radyolüsent, yuvarlak şekilli lezyon tespit edilmiştir (Resim 3). Lezyonla ilişkili herhangi bir klinik semptom (ağrı, şişlik, parestezi gibi) bulunmayıp, travma öyküsü yoktur. Hastada herhangi bir sistemik hastalık mevcut değildir. Lezyonun detaylı incelenmesi ve teşhis amacıyla KIBT istemi yapılmıştır. Aksiyel, koronal ve sagittal kesitler incelenmiş, lezyonun mandibular kanal altında, uniloküler, sınırları belirgin, en geniş yerinde 17X12X7 mm boyutlarında izlendiği belirlenmiştir. Alveolar kemiğin bukkal yüzeyinde kortikal yapıda incelme, lingual yüzeyde

perforasyon tespit edilmiştir (Resim 4). SKK olarak tanı koyulan lezyon için düzenli radyolojik takip önerilmiştir.

**Resim 3:** Panoramik film



**Resim 4:** KIBT aksiyel ve koronal kesitler



## TARTIŞMA

Stafne kemik kavitesi genellikle 50-70 yaş aralığında ve erkeklerde daha sık izlenmektedir (4). Nadir görülen bir oluşumdur ve çeşitli çalışmalarda radyolojik görülme sıklığı % 0.08 ila % 0.48 olarak bildirilmiştir (11, 12). Retrospektif bir çalışmada etkilenen hastaların yaş ortalaması ortalama 51.5 ve çoğunlukla erkek olarak bildirilmiştir (2). Baş ve boyun bölgesi ile ilişkili dış kaynaklı olmayan patolojilerin değerlendirilmesi amacıyla İsviçre’de gerçekleştirilen bir diğer retrospektif çalışmada, 999 KIBT değerlendirilmesi yapılmış SKK hiçbir olguda saptanmamıştır (13).

Çalışmamızda geçmiş literatür bulguları ile uyumlu olacak şekilde hastalar erkektir. Lezyonlar hastalarda sırasıyla 36 ve 66 yaşlarda saptanmıştır. Literatürde lezyonların tanısı amacıyla panoramik film, BT, KIBT, MRG ve sialografiden yararlanılabilmektedir. Stafne kemik kisti belirlenen hastaların retrospektif ve gözlemsel olarak değerlendiril-

diği bir çalışmada, hastalarının tümünde oluşumun rutin muayene esnasında panoramik filmde belirlendiği sonrasında 6 hastada BT, 3 hastada sialografi, 4 hastada ise cerrahi müdahale ile kesin teşhis konulduğu ifade edilmiştir (2).

Bir diğer olgu bildiriminde benzer olarak lezyonların asemptomatik olduğu, rutin kontrollerde panoramik film ile mandibula posterior bölgede belirlendiği ifade edilmiştir. Hastalarda ek olarak istenen KIBT’de kemiğin bukkal yüzeyinde ekspansiyon ve farklılık belirlenmediği, lingual kortekste ise lezyonun kemiğe invaze olduğu ifade edilmiştir. Yazar KIBT kullanımının geleneksel BT’ye göre düşük radyasyon, sınırlı alan maruziyeti, uygulama kolaylığı ve yüksek çözünürlük avantajlarını ifade etmiştir (14).

Çalışmamızda da benzer olarak olgular asemptomattır ve rutin radyolojik incelemede panoramik filmde tespit edilmiştir. Lezyonların kesin tanısı amacıyla sınırlı bölge incelenmesi, geleneksel bilgisayarlı tomografiye göre düşük radyasyon oranı avantajları nedeniyle KIBT tercih edilmiştir.

Şüpheli lezyonların kesin tanısının konulmasında yumuşak doku içeriğinin belirlenmesi açısından MRG’de yararlı bir diagnostik araç olabilmektedir. 78 yaşında erkek hastada panoramik radyografide belirlenen klinik olarak asemptomatik lezyondan ek olarak BT ve MRG istenmiştir. BT’de lezyonun mandibular kanal altı bölgede izlendiği, bukkal kortekste inceleme, lingual kortekste kemik devamlığının olmadığı belirlenmiştir. MRG’de lezyonun submandibular tükürük bezi dokusuyla ilişkisi saptanmıştır (15).

Benzer olarak 72 yaşında erkek hastada mandibula posterior bölgede panoramik film ile tespit edilen lezyonun CBCT ve MR ile ek görüntülemesi gerçekleştirilmiş, SKK tanısı konulmuştur. Hastaya uzun dönemli takip önerilmiştir (9). Bereket ve arkadaşları da mandibula posterior bölgede lokalize asemptomatik, düzgün sınırlı, radyolüsent lezyonun teşhisinde panoramik filmi takiben, BT ve MR’den yararlanmış, MR kesitlerinde kavite içerisinde tespit edilen yağ dokusu ile SKK kesin teşhisini gerçekleştirmiştir (10).

Bir diğer çalışmada Mauprivez ve arkadaşları mandibulada angulus bölgesinde bilateral olarak izlenen ve panoramik filmde SKK olarak ön teşhisi belirlenen olguda MR sialografiyi tercih etmiş, bilateral lezyonların submandibular tükürük bezi ile ilişkisini kesin olarak belirlemek amacıyla MR sialografi kullanımını önermişlerdir (11).

Genellikle çalışmamızdaki olgularda olduğu gibi uniloküler olarak izlenen SKK lezyonları nadiren multiloküler yapıda da izlenebilmektedir (3). Bu durumda da uygulanan tedavi seçeneği benzer olup lezyonların uzun dönemli takibi önerilmektedir.

SKK lezyonları 5-7. dekatta daha çok erkeklerde ve mandibula posterior bölgede bildirilmekle birlikte, lezyonlar farklı lokalizasyonlarda, genç bireylerde ve kadın hastalarda da bildirilmektedir (5-7, 16, 17). Anterior bölgede izlenen lezyonlar dental kaynaklı kistik lezyonlara benzeyebilmekte, ayırıcı tanılarında histopatolojik inceleme sonucu olarak kist epitelini yerine sublingual tükürük bezi dokusu gelmesi ile ayırıcı teşhis yapılabilmektedir (6).

SKK tedavisinde uzun dönemli klinik ve radyolojik takip önerilmektedir (2,15). Bununla birlikte Prechtl ve arkadaşları periyodik takiplerde lezyonun boyutlarında artış meydana gelmesi nedeniyle gelişen yükselmiş kırık riskini cerrahi müdahale endikasyonu olarak belirleyip, bölgeye otojen kemik uygulaması ve osteosentez plağı uygulaması yapmışlardır (8).

Kao ve arkadaşları alt yirmi yaş diş çekimini takiben geç dönemde oluşan angulus kırığının bildirildiği olgularında kırık hattında yer alan Stafne kemik kavitesinin varlığını bildirmiştir. Yazarlar bu tür oluşumların panoramik film ile çekim işlemleri öncesinde detaylı olarak değerlendirilmesini ve çekimi takiben 1 ay boyunca sert yiyeceklerin tüketilmesinden kaçınılması konusunda hastalara bilgi verilmesinin önemini ifade etmişlerdir (18).

## SONUÇ

Stafne kemik kavitesi mandibulada nadir görülen bir oluşumdur. Bununla birlikte tüm hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmelerinin özenle gerçekleştirilmesi bu tür oluşumların tespit edilmesi, ayırıcı tanılarının gerçekleştirilmesi ve klinik takip açısından önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1) Stafne EC. Bone cavities situated near the angle of the mandible. J Am Dent Assoc. 1942; 29: 1969-72.
- 2) Quesada-Gómez C, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Stafne bone cavity: a retrospective study of 11 cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11: 277-80.
- 3) Etöz M, Etöz OA, Sahman H, Sekerci AE, Polat HB. An unusual case of multilocular Stafne bone cavity. Dentomaxillofac Radiol. 2012; 41: 75-8.

- 4) Schneider T, Filo K, Locher MC et al. Stafne bone cavities: systematic algorithm for diagnosis derived from retrospective data over a 5-year period. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014; 52: 369-74.
- 5) Dereci O, Duran S. Intraorally exposed anterior Stafne bone defect: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012; 113: 1-3.
- 6) de Courten A, Küffer R, Samson J, Lombardi T. Anterior lingual mandibular salivary gland defect (Stafne defect) presenting as a residual cyst. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002; 94: 460-4.
- 7) Lee KH, Thiruchelvam JK, McDermott P. An unusual presentation of Stafne bone cyst. J Maxillofac Oral Surg. 2015; 14: 841-4.
- 8) Prechtl C, Stockmann P, Neukam FW, Schlegel KA. Enlargement of a Stafne cyst as an indication for surgical treatment - a case report. J Craniomaxillofac Surg. 2013; 41 :270-3.
- 9) Probst FA, Probst M, Maistrelli IZ, Otto S, Troeltzsch M. Imaging characteristics of a Stafne bone cavity--panoramic radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging. Oral Maxillofac Surg. 2014; 18: 351-3.
- 10) Bereket MC, Şenel E, Şener İ. Yağ dokusu içeren nadir bir Stafne kemik kavitesi olgusu. Cumhuriyet Dent J. 2012; 15: 249-254.
- 11) Mauprivez C, Sahli Amor M, Khonsari RH. Magnetic resonance sialography of bilateral Stafne bone cavities. J Oral Maxillofac Surg. 2015; 73: 934.
- 12) Philipsen HP, Takata T, Reichart PA, Sato S, Sueti Y. Lingual and buccal mandibular bone depressions: a review based on 583 cases from a world-wide literature survey, including 69 new cases from Japan. Dentomaxillofac Radiol. 2002; 31: 281-90.
- 13) Togan B, Gander T, Lanzer M, Martin R, Lübbers HT. Incidence and frequency of nondental incidental findings on cone-beam computed tomography. J Craniomaxillofac Surg. 2016; 44: 1373-80.
- 14) Venkatesh E. Stafne bone cavity and cone-beam computed tomography: a report of two cases. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2015; 41: 145-8.
- 15) Herranz-Aparicio J, Figueiredo R, Gay-Escoda C. Stafne's bone cavity: An unusual case with involvement of the buccal and lingual mandibular plates. J Clin Exp Dent. 2014; 6: 96-9.
- 16) Ezirganlı Ş, Taşdemir U, Mihmanlı A, Özer K, Ün E, Kırtay M. Stafne'nin kemik kavitesi. GÜ Diş Hek Fak Derg. 2012; 29: 111-114.
- 17) Türkoğlu K, Çelebioğlu BG, Karadeniz SN. Stafne kemik kavitesi: 3 olgu sunumu. Cumhuriyet Dent J. 2012; 15: 43-47.
- 18) Kao YH, Huang IY, Chen CM, Wu CW, Hsu KJ, Chen CM. Late mandibular fracture after lower third molar extraction in a patient with Stafne bone cavity: a case report. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68: 1698-700.

### VOGT-KOYANAGI-HARADA SENDROMU: NADİR BİR PATOLOJİ

#### VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME: A RARE PATHOLOGY

Fatma Dilek GÖKHARMAN, MD<sup>1</sup>; Sonay AYDIN MD<sup>1</sup>; Ömer KAZCI MD<sup>1</sup>; Pinar Nercis KOŞAR, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Training and Research Hospital, Department of Radiology, Ankara, Turkey

Geliş tarihi: 05/04/2017

Kabul tarihi: 19/07/2017

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

#### ABSTRACT

*Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (VKHS) is a multisystemic granulomatous autoimmune disease affecting body parts with high melanocyte content. As far as we know there are fewer than 250 cases described in English literature. In this case report a 47 year old female patient with the complaints of loss of vision, photophobia, ocular pain, hearing disturbances and dizziness will be presented with MRI findings. On orbital MR imaging, there was abnormal thickening and enhancement of the retina/choroid with retinal detachment on left eye. The sclera was spared. Early recognition of VKHS and intense suppression of inflammation in the disease are very important in terms of increasing the visual capacity of the patient. High dose corticosteroid therapy is found to be very effective in treatment.*

#### ÖZ

*Vogt-Koyanagi-Harada sendromu (VKHS) multisistemik, granülatöz, otoimmün bir hastalık olup melaninden zengin dokuları etkilemektedir (ör: göz, santral sinir sistemi, iç kulak, deri vs.). Bildiğimiz kadarıyla VKHS oldukça nadir bir patoloji olup literatürde yaklaşık 250 civarında vaka bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda görme kaybı, fotofobi, göz hareketleri ile ağrı, işitme bozukluğu, baş dönmesi şikayetleri ile başvuran, aynı zamanda vitiligo ve alopesi areatası da bulunan 47 yaşında kadın hastanın orbita MRG bulguları sunulacaktır. Hastanın tetkikinde, sol gözünde, posterior da, retina dekolmanının eşlik ettiği retinal kalınlık ve kontrastlanma artışı tespit edilmiş, klinik veriler ve şikayetler de göz önüne alınarak hastaya VKHS tanısı konmuştur. VKHS nin etyopatogenezi tam bir netlik kazanmamıştır; ancak otoimmün süreçler öncelikli olarak düşünülmektedir. Daha sık kadınlarda rastlanan bu patoloji genellikle 20-50 yaş arasında başlamaktadır. Bilateral oküler tutulum oldukça tipik olmakla birlikte bizim vakamızdaki gibi tek taraflı tutulumlara da rastlanmaktadır. Eşlik eden beyaz cevher lezyonlarının tespitinde kranial MRG önem taşımaktadır. Tanıda görüntüleme bulguları ile klinik verilerin bir arada değerlendirilmesi oldukça önemlidir, yalnızca tek göz tutulumu ya da kranial tutulumla seyreden vakalar nadir de olsa görülebilmektedir. Tanıda bir diğer önemli basamakta bu nadir antijenin temel özelliklerinin bilinmesi ve akılda bulundurulmasıdır. Erken tanı görme keskinliğinin korunmasında oldukça önemlidir. Tedavide yüksek doz steroid uygulaması etkin bir metot olarak belirtilmektedir.*

**Yazışma adresi/Correspondence Address:** Dr. Sonay AYDIN, Ankara Training and Research Hospital, Department of Radiology, Ankara, Turkey

**Tel:** 0312 5953686

**e-mail:** sonaydin89@hotmail.com

## INTRODUCTION

Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (VKHS) is a multisystemic granulomatous autoimmune disease affecting body parts with high melanocyte content such as the eye, central nervous system, inner ear, and skin. It is characterized by granulomatous panuveitis with exudative retinal detachment. The disease is mostly seen in Far East and Latin American countries. Patients are generally between 20 to 50 years old at presentation. It affects the female population more. As far as we know there are fewer than 250 cases described in English literature (1, 2). We aimed to present a rare case of VKHS with its magnetic resonance imaging findings.

## CASE REPORT

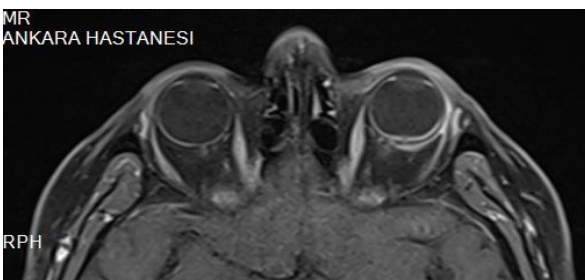
47-year-old female patient applied with the complaints of loss of vision, photophobia, ocular pain, hearing disturbances and dizziness. The ophthalmologic examination revealed left posterior uveitis and disc edema. She has also frontal alopecia areata and vitiligo, too. Cranial and temporal MRI examinations can show no abnormal findings.

On orbital MR imaging, there was abnormal thickening and enhancement of the retina/choroid with retinal detachment on left eye. The sclera was spared (Figure 1).

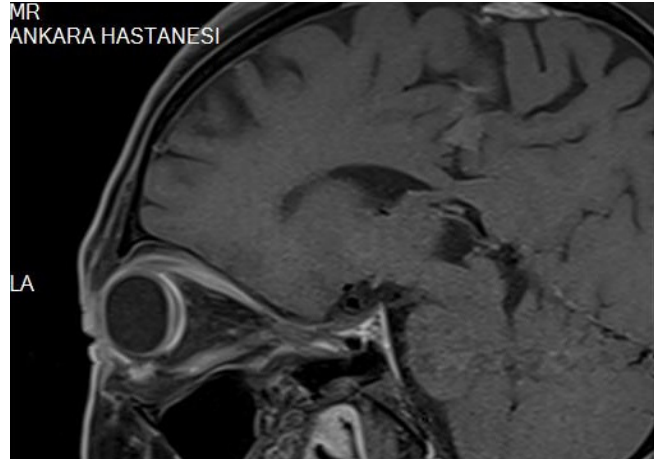
**Figure 1a:** On axial T2WI, an obscure hypointensity was seen at the posterior part of the left eye (arrow)



**Figure 1b:** On axial postcontrast, T1WI, abnormal thickening and enhancement is present with concurrent retinal detachment.



**Figure 1c:** On sagittal postcontrast, T1WI, abnormal thickening and enhancement is present with concurrent retinal detachment.



The patient was diagnosed as VKH syndrome, according to clinical and imaging findings by considering the American Uveitis Society criteria (2). She was treated with Topical corticosteroids (e.g., dexamethasone 0.1 % or prednisolone acetate 1 % eyedrops) in combination with mydriatics/cycloplegics (e.g., tropicamide 1.0 % eyedrops), and systemically oral prednisone, 1.5 mg/kg per day. His symptoms decrease gradually under steroid therapy.

## DISCUSSION

The prevalence of VKHS can vary according to different societies (approximately 7 % in Japan, 1-4 % in the United States and 3 % in Brazil) (2). The etiopathogenesis of VKH disease is not fully understood. The autoimmune response developed in the disease is thought to be induced by skin trauma or infectious agents in susceptible individuals. It is assumed that there is a T cell mediated autoimmune reaction to a common membrane antigen in the tissues originating from melanocytes and / or neural crest in the disease. This autoimmune response results in the destruction of the epidermis, the cochlea, the meninges and the melanocytes in the mouth (3).

The disease is clinically composed of three periods. The first one, so called the prodromal phase, usually begins with symptoms similar to viral infection. This phase is followed by an eye phase of bilateral uveitis developed

1-2 weeks later. In this period, about half of the cases have auditory problems. The eye also develops iridocyclitis, vitritis and papillitis. During the last phase of the disease recovery, skin problems such as poliozis, vitiligo and alopecia can develop (4).

The most common condition in the disease that can cause the most destruction is eye involvement. Eye involvement typically occurs bilaterally. However, rare cases with unilateral involvement, such as our case, have been reported in the literature. The panuveitis usually appears in the granulomatous type. In addition to intense vitreous reaction in the posterior segment, optic disc edema, yellow-white lesions around the fundus, retinal edema in the posterior pole, and exudative retinal detachment can occur (5, 6).

In the differential diagnosis of the disease, sympathetic ophthalmia should be ruled out. It can mimic VKHS with meningial, auditory, eye and skin manifestations. However, the sympathetic ophthalmia usually has a story of penetrating eye trauma or bilateral panuveitis that develops after intraocular surgery. With early diagnosis and appropriate treatment approach, the prognosis of VKH disease is generally good (2).

## CONCLUSION

In conclusion, early recognition of VKHS and intense suppression of inflammation in the disease are very important in terms of increasing the visual capacity of

the patient. Although systemic findings have not been identified, early stage VKHS should be considered in suspected cases. High dose corticosteroid therapy is found to be very effective in treatment.

## REFERENCES

- 1)Lohman BD, Gustafson CA, McKinney AM, Sarikaya B, Silbert SC. MR imaging of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with leptomeningeal enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 169-71.
- 2)Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Rodriguez EE, Abdallah SF, da Silva FT, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11: 29.
- 3)Sheriff F, Narayanan NS, Huttner AJ, Baehring JM. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: A novel case and brief review of focal neurologic presentations. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2014; 1: 49.
- 4)Rao NA, Gupta A, Dustin L, Chee SP, Okada AA, Khairallah M, et al. Frequency of distinguishing clinical features in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology.* 2010; 117: 591-9
- 5)Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2010; 58: 11-9.
- 6)Tugal-Tutkun I, Ozyazgan Y, Akova YA, Sullu Y, Akyol N, Soylu M, et al. The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Turkey: VKH in Turkey. *Int Ophthalmol.* 2007; 27: 117-23.

## OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARDA İŞİTME TARAMASI

### HEARING SCREENING IN SCHOOL-AGE CHILDREN

İzzet FİDANCI, MD,<sup>1</sup> İlknur FİDANCI, MD;<sup>2</sup> Onur ÖZTÜRK, MD;<sup>3</sup> Esin Özlem ATMIŞ, MD;<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Atakum Toplum Sağlığı Merkezi, Atakum, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Acil AD, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup>Asarcık Meydan Aile Sağlığı Merkezi, Samsun, Türkiye

<sup>4</sup>Acıbadem Fulya Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş tarihi: 22/04/2016

Kabul tarihi: 16/03/2017

---

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

#### ÖZ

Günümüzde halen en yaygın görülen gelişimsel bozukluk olan işitme kaybının tanısına verilen önem giderek artmakta ve dolayısıyla tarama çalışmalarına Türkiye’de de hız verilmektedir. Bu sene Türkiye’de ilk defa ilkokul 1.sınıf öğrencilerine başlanmış olan ve gelecek sene hem ilkokul birinci hem de beşinci sınıf öğrencilerine yapılması planlanan işitme taramasının başlamasının önemi ve devam etmesinin gerekliliği açıktır.

**Anahtar kelimeler:** işitme taraması, işitme kaybı, okul çağı popülasyonu

#### ABSTRACT

Today, still increasing emphasis on the diagnosis of hearing loss is the most common developmental disorders, and therefore also accelerate the screening study in Turkey. The necessity of this year, which began on the 1st year students in primary schools for the first time next year, both Turkey and the primary importance of the beginning of both the first and fifth grade students are scheduled for hearing screening and continue on.

**Keywords:** hearing screening, hearing loss, school-age population

---

**Yazışma adresi/Correspondence Address:** Dr. İzzet FİDANCI, Atakum Toplum Sağlığı Merkezi, Atakum, Samsun, Türkiye

**Tel:** 0362 4384887

**e-mail:** izzetfidanci@gmail.com

Sayın Editör;

İşitme kaybı konjenital anomaliler içerisinde en sık izlenenlerdendir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran 1,5/1000 olarak tespit edilmiştir (1). Türkiye’de yılda ortalama 1.300.000 bebek doğmaktadır. Kaba bir hesaplama her yıl nüfusumuza yaklaşık iki bin doğumsal işitme kaybı olan bebek eklenmektedir.

İşitme kayıplarının; iletim, sensörinöral veya ikisinin birlikteliği şeklinde olabileceği bilinmektedir. İletim tipi kayıpları; dış ve orta kulağın yeteri kadar görev yapmamasından kaynaklanmaktadır. Dış kulak kanalı ve kulak kepçesi atrezisi, buşon, dış kulak kanalında yabancı cisim, kula zarı perforasyonları/patolojileri, kemik zincir patolojileri, otitler, orta kulak tümörleri, östaki disfonksiyonu gibi patolojiler iletim tipi işitme kaybının nedenleri arasında yer almaktadır. Sensörinöral işitme kayıpları ise iç kulakta veya iç kulaktan santral işitme merkezine uzanan yolda ortaya çıkan patolojiler sonucu görülen işitme kaybıdır (2,3).

Yenidoğan işitme taramasında herhangi bir problem saptanmayan bebeklerde, postnatal işitme kaybının çocukluk dönemi içerisinde ortaya çıkabileceği ve tanı alabileceği bilinmektedir. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA); okul öncesi için gereklilik ve şüphe durumunda, okul çağında ise okula başlarken, anaokulundan üçüncü sınıfa kadar her yıl daha sonrasında da 12 ve 16 yaşlarda olmak üzere zaman aralıklarına yayılmış şekilde işitme taramasını önermektedir (4).

İnvaziv bir işlem olmaması ve herhangi bir yan etki beklenmemesine rağmen işitme tarama programı, veli iznine tabidir. Velinin doldurması ve imzalaması gereken formdaki cevaplara göre öğrenciler testi geçse bile şüpheli kabul edilip sevk edilebilmektedir.

Test, uygun ortamda birebir öğrenciyle yapılacak ve kulanların tekrarının 2 gün ile 1 hafta arasındaki süreçte yapılması önerilmektedir (3). Yapılmış olan bazı çalışmalar testten kalanların veya şüpheli olan öğrencilerin

aynı cihaz yerine timpanometri ya da farklı cihazlarla test edilmesi yönünde önerilerde bulunmaktadır (5).

Tarama verileri bakanlığa internet yolu ile yollanacak olup, yerel kaynaklarda da saklanacak olan kayıtlar otometri cihazı ile 500–1000–2000–4000 Hz ve 20 dB’de yapılacaktır. Ortamın uygunluğuna, öğrenciye ve testi uygulayana göre testin süresi değişmekte olup, yaklaşık 5 dakika sürmektedir. Veli izin formundaki cevaplara göre şüpheli sayılanlar, testten kalanlar ve şüpheli olanlar eğer testi geçemezlerse sevk yolu ile belirlenmiş olan referans hastanelere kulak burun boğaz birimine yönlendirilecekler.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından yürütülecek olan (Türkiye Halk S23/12/2015 tarihli 234.02.E.67096 sayılı yazı, Okul Çağı Çocuklarda İşitme Taraması Programı) ilk aşamada sadece ilkökul 1. sınıf öğrencilerine uygulanacak olan ve sonrasında hem 1. sınıf hem de 5. sınıf öğrencilerine yapılması planlanan işitme tarama programının çok yararlı olacağını ve devam etmesinin önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

- 1) Bolat H. Aydın İlinde 2006 Yılında Doğan Bebeklerde İşitme Kaybı Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörleri. Yüksek Lisans. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
- 2) Shargorodsky J, Curhan SG, Curhan GC, Eavey R. Change in prevalence of hearing loss in US adolescents. JAMA. 2010; 304: 772-778.
- 3) Gökçay G, Boran P, Çiprut A, Bağlam T. Çocukluk dönemi işitme taramalarında ülkemizde ve dünyada güncel durum. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2014; 57: 265-273.
- 4) American Speech-Language-Hearing Association. (1997). Guidelines for audiologic screening [Guidelines]. Retrieved April 6, 2016, from www.asha.org/policy.
- 5) American Academy of Audiology. Childhood Hearing Screening Guidelines, 2011. Retrieved April 4, 2016, from http://www.cdc.gov/ncbddd/hearingloss/documents/aaa\_childhood-hearing-guidelines\_2011.pdf.







S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL  
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU  
FORM FOR COPYRIGHT

.../.../20..

**Makale Başlığı:** .....

Sayın Editör,

Yayınlanması dileğiyle Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;

Bu çalışmanın:

1. Bilimsel etik ve sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Daha önce yurtdışında veya yurtdışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını
3. Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini
4. Yayın için kabulü halinde tüm yayın haklarının Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

1..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

2..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

3..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

4..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

5..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

6..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

7..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

8..... İmza:.....

**Yazı Geliş Tarihi:**

**Yazı No:**

**Makale Adı:**

**Yazarlar:**

**Danışmanlar:**



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL  
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU  
FORM FOR COPYRIGHT

.../.../20..

**Makale Başlığı:** .....

Sayın Editör,

Yayınlanması dileğiyle Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;

Bu çalışmanın:

1. Bilimsel etik ve sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Daha önce yurtdışında veya yurtdışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını
3. Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini
4. Yayın için kabulü halinde tüm yayın haklarının Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

1..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

2..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

3..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

4..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

5..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

6..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

7..... İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:..... e-posta:.....

8..... İmza:.....

**Yazı Geliş Tarihi:**

**Yazı No:**

**Makale Adı:**

**Yazarlar:**

**Danışmanlar:**



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL  
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

**ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ YAYIN KURALLARI**

**GENEL BİLGİLER**

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nin süreli bilimsel yayın organıdır ve yılda üç sayı olarak yayınlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum / tartışma, editöre mektup, tıbbi kitap değerlendirmeleri ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayınlayan, ulusal ve uluslar arası tüm tıp camiasına ulaşmayı hedefleyen bilimsel dergidir.

Dergi yayınladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. Editörler ve yayıncı, reklam amacı ile verilen ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

**BİLİMSEL SORUMLULUK**

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır.

- \*Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
- \*Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
- \*Son halini kabul etmelidir.

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

**ETİK SORUMLULUK**

Dergi, insan ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<http://www.wma.net/e/polic/b3.htm>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan bilgilendirilmiş rıza (informed consent) aldıklarını belirtmek zorundadır. Çalışmada 'hayvan' ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" alınmalıdır. Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

**EPİDEMİYOLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Araştırma makaleleri dergiye gönderilmeden önce, biyoistatistik uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

**YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME**

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.org.tr](http://www.tdk.org.tr) adresi ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Makaleyi, İngilizce yönünden değerlendiren, yazarlardan biri değil ise bu kişinin ismi makalenin sonunda bulunan TEŞEKKÜR (Acknowledgement) bölümünde belirtilmelidir. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL  
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

**ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ YAYIN KURALLARI**

**YAYIN HAKKI**

Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar, 'Yayın Hakları Devir Formu' nu doldurup, makale ile birlikte göndermelidirler.

**YAZI ÇEŞİTLERİ**

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir.

**Editöryel Yorum/Tartışma:** Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Dergide makalelerden önce yayınlanır.

**Özgün Çalışma:** Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

**Yapısı:** Özet (Ortalama 200-250 kelime; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan Türkçe ve İngilizce), giriş, gereç ve yöntemler, bulgular, tartışma, sonuç, teşekkür, kaynaklar.

**Derleme:** Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

**Yapısı:** Kısa özet (ortalama 50 kelime), özet (ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili başlıklar, kaynaklar.

**Olgu Sunumu:** Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

**Yapısı:** Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce) giriş, olgu sunumu, tartışma, kaynaklar.

**Editöre Mektup:** Son bir yıl içinde dergide yayınlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayınlanarak verilir.

**Tıbbi Eğitim:** Güncel tıbbi konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir.

**Yapısı:** Özet (ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili başlıklar, kaynaklar.

**Tıbbi Kitap Değerlendirmeleri:** Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

**YAZIM KURALLARI**

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır.

\* Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word Programı ile yazılmalıdır.

**KISALTMALAR**

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltmalar kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

**EDİTÖRE SUNUM SAYFASI**

Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri, makale İngilizce ise İngilizce yönünden kontrolünün, araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

**KAPAK SAYFASI:** Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu, cep telefonu, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makalenin önceki tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

**ÖZETLER**

Yazı çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL  
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ YAYIN KURALLARI

**ANAHTAR KELİMELELER**

En az 2 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Anahtar kelimeler 'Medical Subject Headings (MESH)' e uygun olarak verilmelidir. (Bkz:www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

**ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER:**

- \* Şekil, resim, tablo ve grafikler makalenin yazıldığı Word dosyasının içine, makalede işleniş sırasına uygun olarak numara verilip, ilgili yerlere yerleştirilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin altına açıklamaları eklenmelidir.
- \* Makalenin Word dosyasına eklenecek şekil, resim, tablo ve grafik, 1 MB dan büyük ise, ayrı bir jpg veya gif dosyası olarak da sisteme eklenebilir. Bu durumda, jpg veya gif dosyasına, makalenin word şeklinin içinde geçen numaralara göre isim verilmelidir.
- \* Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
- \* Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- \* Resimler/fotoğraflar ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

**KAYNAKLAR**

Makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce parantez içinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp Türkçe kaynaklarda "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır.(Bkz:www.icmje.org).

***Kongre bildirimleri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez.***

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

**Makale için;** Yazar (lar) ın soyad (lar) ı ve isim (ler) inin başharf (ler) i, makale ismi, dergi ismi, yıl, volüm, sayfa no'su belirtilmelidir. Hasanoğlu HC, Yıldırım Z, Ermis H, Kilic T, Koksal N, Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. Int Arch Occup Environ Health. 2006;79:89-91.

**Kitap için;** Yazar (lar) ın soyad (lar) ı ve isim (ler) inin başharf (ler) i, bölüm başlığı, editörün (lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

**Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;** Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

**Türkçe kitaplar için;** Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar.1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s.636-42

**Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;** Yazar (lar) ın /editörün soyad (lar) ı ve isim (ler) inin başharf (ler) i, bölüm başlığı, editörün (lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas.

2nd ed.Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1997.p.145-210.

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler. Biyoistatistik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;1998.s.76-156.

**İletişim:** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

**Adres:** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Cebeci-06534 Ankara/TÜRKİYE

**Tel:** 0 (312) 595 30 99

www.ankarahastanesi.gov.tr

e-mail: aeah.tipdergisi@gmail.com



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL  
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

PUBLICATION RULES OF THE MEDICAL JOURNAL OF ANKARA  
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

---

### **GENERAL INSTRUCTIONS**

The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is an International, peer-reviewed journal of Ankara Training and Research Hospital that aims to reach all medical institutions and staff three times for a year. The journal is dedicated to publishing the highest quality original research articles, case reports, brief communications, letters to the Editor, medical book reviews, reviews and editorials on all topics relevant to experimental, basic or clinical medical sciences. The official language of the Journal is Turkish and English.

Neither the Editor (s) nor the publisher guarantees, warrants or endorses any product or service advertised in this publication. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editor and two or more Turkish or foreign referees. Acceptance is based on significance and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

### **EDITORIAL POLICIES**

#### **SCIENTIFIC RESPONSIBILITY**

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should meet all of the following criteria's:

- \* Planned or performed the study,
- \* Wrote the paper or reviewed the study,
- \* Approved the final version

It is the authors responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria's.

#### **ETHICAL RESPONSIBILITY**

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) and holds that all reported research involving 'Human beings' conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the MATERIAL AND METHODS section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that INFORMED CONSENT was obtained from each participant. All papers reporting experiments using animals must include a statement in the MATERIAL AND METHODS section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicate approval by the institutional ethical review board. Case reports should be accompanied by INFORMED CONSENT whether the identity of the patient is disclosed or not. If the proposed publication concerns a commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explain the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

#### **EPIDEMIOLOGICAL AND STATISTICAL ANALYSIS**

All manuscripts with statistical analysis are required to undergo biostatistical review to ensure appropriate study design, analysis, interpretation and reporting. The Journal requires that an individual with expertise in the field or a biostatistician review these manuscripts prior to submission. Manuscripts will undergo further biostatistical review as required by the Journal after submission. See 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals' for additional information on statistical methods.

#### **LANGUAGE**

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish Dictionary of Turkish Language Association or online dictionary which belongs to Turkish Medical Foundations must be taken into consideration in Turkish articles. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. And all writing and grammar mistakes in the articles, which are sent, are corrected by our redaction committee without changing the data presented.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL  
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

PUBLICATION RULES OF THE MEDICAL JOURNAL OF ANKARA  
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

### COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).

All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form".

### CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

**Editorial Commentary/Discussion:** Usually written by reviewers involved in the evaluation of a submitted manuscript and published before the manuscripts.

**Original Research Articles:** Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

**Content:** Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following section: objective, material and methods, results, conclusion; Turkish and English), introduction, material and methods, results, discussion, acknowledgements, references.

**Review Articles:** The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

**Content:** Mini abstract (no more than 50 words total), abstract (200-250 words, without structural divisions; Turkish and English), titles on related topics, references.

**Letters to the Editor:** Readers are encouraged to submit commentary on articles published in the Journal within the last year. It does not include a topic and abstract and it should be no more than 500 words. The number of references should not exceed 5. Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end. Letters may be published together with a reply from the original author.

**Case Reports:** Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

**Content:** Abstract (100-150 words; without structural divisions; Turkish and English). Introduction, case report, discussion, references.

**Medical Education:** Presentations of the latest basic or clinical investigations, which give a medical message to the readers.

### MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material.

\* The article should be written in IBM compatible computers with Microsoft Word.

**ABBREVIATIONS:** Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. For commonly accepted abbreviations and usage, please refer to Scientific Style and Format.

### FIGURE, PHOTOS, TABLES AND GRAPHICS

\* Figures, photos, tables and graphics should be numbered and placed in relevant sections in the order of mentioning in the text and should be referred to at the end of the relevant sentence. All figures, photos, tables and graphics should have explanatory legends. Tables should be self-explanatory and should supplement the text. Each table should be on a separate page with a brief title for each. Abbreviations used in the table should be defined at the bottom of the table.

\* If the figures, photos, tables and graphics to be included in the Word document are larger than 1 MB, they may be submitted as an additional jpg or gif file. In this case, the jpg or gif file should be numbered in accordance with the number of the figure, photo, table or graphic in the text.

\* Abbreviations used in the table should be defined at the bottom of the table.

\* If an illustration has been previously published, it should be accompanied with permission from the original source and this should be mentioned in the legend.

\* Photos should be in good quality with good black and white contrast or color balance.





S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL  
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

PUBLICATION RULES OF THE MEDICAL JOURNAL OF ANKARA  
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

---

**COVER LETTER**

Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.

**TITLE PAGE**

A concise, informative title (Turkish and English), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, Office and mobile telephone and fax numbers and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author (s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

**ABSTRACT**

The abstract should be prepared in accordance with the instructions in the 'Categories of Articles' and placed in the article file.

**KEY WORDS**

Provide 2-5 key words in English and Turkish. Key words format should conform to that set forth in 'Medical Subject Headigns'(MESH). Please consult [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) Key words in Turkish should be the exact translation of MESH terms.

**MINI-ABSTRACT**

These should be prepared in accordance with the instructions in the "Categories of Articles" section. For original research articles and reviews only.

**REFERENCES**

References in the text should be numbered and listed serially according to the order of mentioning on a separeate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first three and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at:[www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis and web page addresses cannot be given as reference. Examples for writing references (please give attention to punctuation).

**Format for journal articles:** Last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number and inclusive pages.

Example: Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. Int Arch Occup Environ Health. 2006; 79:89-91.

**Format for books** which have authors and editors more than one; last names and initials, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example: Philips Sj, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM: eds. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995. p.466-78

**Format for books which have single author and editor;** authors/editor's last name and initial (s), book title, edition, city, Publisher, date and pages.

Example: Em Mufti M. Surgical Management of Hydatid Disease.1 st ed. London: Butterworth; 1989.p.27-30.

**Correspondence:** THE MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

**Address:** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cebeci-06534 Ankara-TÜRKİYE

**Phone:**+90 (312) 595 30 99

[www.ankarahastanesi.gov.tr](http://www.ankarahastanesi.gov.tr)

[aeah.tipdergisi@gmail.com](mailto:aeah.tipdergisi@gmail.com)



**S. B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ**

**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

**Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)**

**Dergimiz 2014 Yılından İtibaren Tubitak Ulakbim Tıp Veri Tabanı' nda Dizinlenmektedir.**



