

# ORTADOĞU<sup>®</sup>

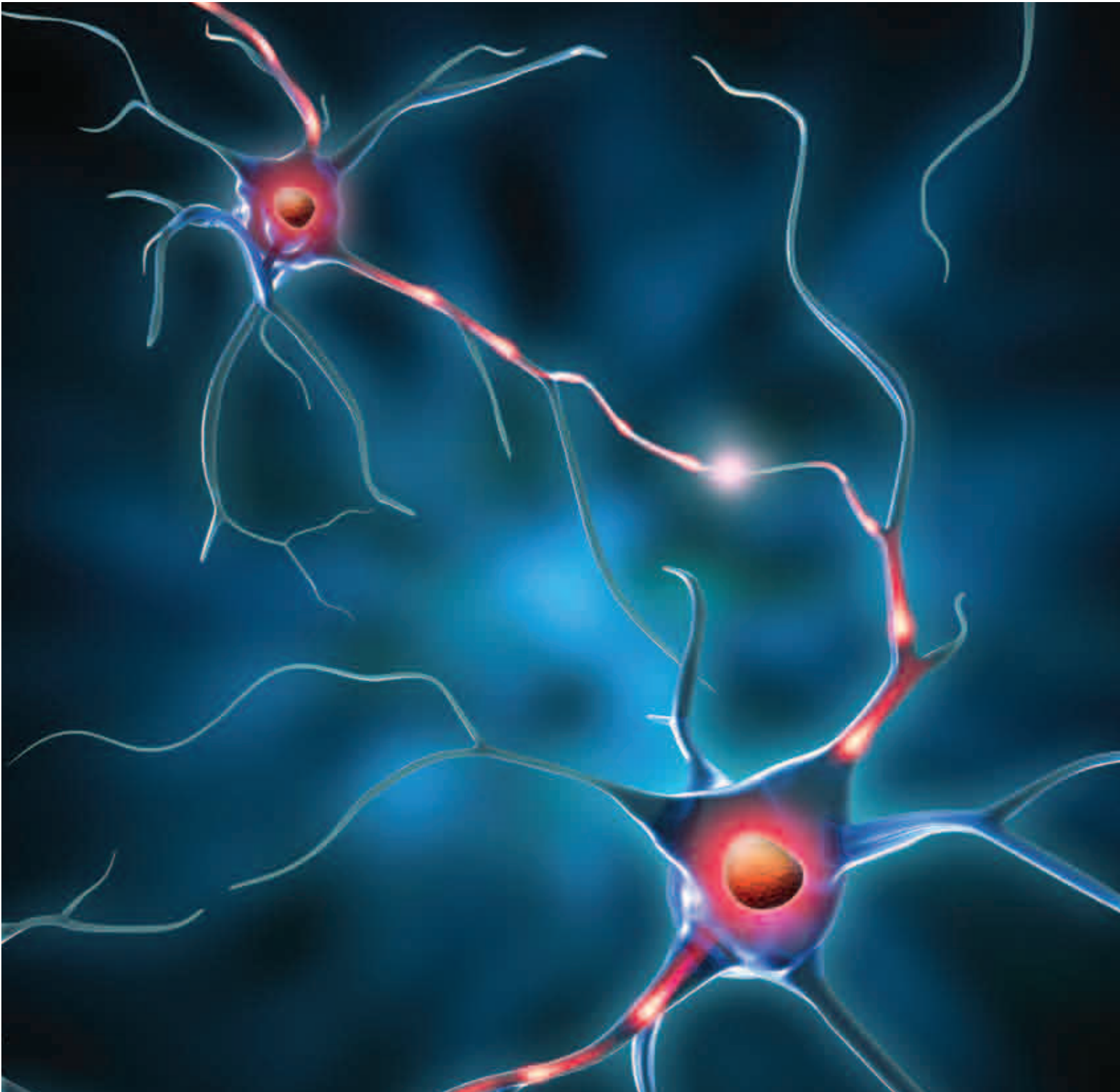
# TIP

## DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL



3 Ayda Bir Yayınlanır  
**Bilimsel Tıp Dergisi**  
Mart 2012, Cilt:4 Sayı:1  
ISSN NO : 1309-3630



# Metastatik renal hücreli karsinomda VEGF-TKI\* tedavi başarısızlığında Standart Tedavi **AFINITOR**<sup>®1-4</sup>



**AFINITOR**<sup>®</sup>  
(everolimus) tablet  
Doğru Zamanda, Doğru Tedavi

\*VEGF-TKI, vasküler endotelial büyüme faktörü-tirozin kinaz inhibitörü

#### Referanslar:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Kidney Cancer –v.2.2010, 2. Ljungberg B, et al, EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update, Eur Urol 2010;58(3):398-406, 3. Escudier B, Kataja V, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2010; 21 (Supplement 5): v137–v139, 4. de Reijke TM, et al, EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, Eur J Cancer 2009;45(5):765-73.

#### AFINITOR® Kısa Ürün Bilgisi

AFINITOR® 10 mg tablet, Etken madde 10 mg everolimus, yardımcı maddeler 9,80 mg laktoz monohidrat ve 287,5 mg susuz laktoz, AFINITOR® 5 mg tablet, Etken madde 5 mg everolimus, yardımcı maddeler 4,90 laktoz monohidrat ve 143,75 mg susuz laktoz. **TERAPÖTİK ENDİKASYONLAR:** AFINITOR®, daha önce sunitinib, sorafenib veya her ikisini birden kullanmış ve direnç göstermiş metastatik renal hücreli kanser tedavisinde endikedir. **UYGULAMA ŞEKLİ:** AFINITOR®, açık durumunda ya da yemeklerle birlikte günde bir kez, her gün aynı saatte bir bardak su ile alınmalıdır. **POZOLOJİ/UYGULAMA SIKLIĞI VE SÜRESİ:** Erşkinlerde önerilen doz günde bir defa 10 mg'dır. Şiddetli ve/veya tolere edilemeyen şüpheli advers reaksiyonların görülmesi durumunda doz değişikliği yapılabilir. **KONTRENDİKASYONLAR:** AFINITOR®, etken madde (everolimus), diğer rapamisin türevleri ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Düzenli olarak böbrek fonksiyonunun takibi önerilmektedir. Everolimus şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hasta popülasyonu için önerilmemektedir. Pedyatrik hastalarda ve adölesanlarda güvenlik ve etkinlik çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle önerilmemektedir. Geriyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekmez. **ÖZEL KULLANIM UYARILARI/ÖNLEMLER:** Bulasıcı olmayan pnömoni, AFINITOR®'de dahil olmak üzere rapamisin türevlerinin bilinen bir sınıf etkisidir. Enfeksiyöz olmayan pnömoni (interstisyel akciğer hastalığı da dahil) AFINITOR® kullanan hastaların %12'sinde tanımlanmıştır. Bazı vakalar şiddetli olup, nadir durumlarda ölümcül bir sonuç gözlenmiştir. Hastaların yeni ya da kötüleşen akciğer semptomlarını acilen bildirmesi gerekmektedir. Semptomlar orta şiddetteyse, iyileşme sağlanana kadar tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir, semptomlar şiddetli ise AFINITOR® tedavisi durdurulmalıdır. AFINITOR®'un immünosüpresif özellikleri, hastaların bakteriyel, fungal, viral veya protozoal enfeksiyona (irsatet patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar da dahil) yakalan hale getirebilir. AFINITOR® kullanırken enfeksiyon semptom ve belirtilerine dikkat edilmeli ve tanı konulursa derhal uygun tedavi hakkında bir şekilde başlanmalıdır. AFINITOR® ile tedaviye ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşündürmelidir. Önceden var olan enfeksiyonlar, AFINITOR® ile tedaviye başlamadan önce uygun şekilde tedavi edilmelidir. Everolimus kullanımında, anafaksis, dispne, yüzde ve boyunda ani kızamık, göğüs ağrısı veya anjiyödemi (örn., solunum fonksiyon bozukluğu ile veya solunum fonksiyon bozukluğu olmaksızın hava yollarının veya dilin şişmesi) içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan semptomlarla kendini gösteren aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir. AFINITOR® ile tedavi edilen hastalarda ağır üselerli, stomatit ve oral mukozit gözlenmiştir. Fungal enfeksiyon tanı konulmadıkça antifungal ajanlardan kaçınılmalıdır. AFINITOR® tedavisi başlatılmadan önce optimal glikemik kontrol sağlanmalıdır. **Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim:** CYP3A4'ün bir substratı ve çoklu ilaç atım pompası P-glikoprotein (P-gp) orta düzeyde bir substratı ve inhibitörü olan everolimusun emilim ve takip eden eliminasyonu, CYP3A4 ve/veya P-gp'yi etkileyen ürünlerden etkilenebilir. Aşağıda birlikte kullanılmamalıdır. **GEBELİK VE LAKTASYONDA KULLANIM:** Gebelik kategorisi D'dir. **İSTENMEYEN ETKİLER:** En yaygın 3. ve 4. derece advers reaksiyonların (insidans  $\geq$ 2%) lenfosit sayısında azalma, glukozda artma, hemoglobinde azalma, fosfatta azalma, kolesterolda artma, enfeksiyonlar, stomatit, yorgunluk ve pnömoni olduğu bildirilmiştir. **DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ:** İnsanda doz aşımıyla ilgili bildirilen veriler son derece sınırlıdır. 70 mg'a kadar tekli dozların kabul edilebilir bir akut tolere edilebilirlik ortaya koyduğu gösterilmiştir. Tüm doz aşımı vakalarında, destekleyici genel önlemler alınmalıdır. **RAF ÖMRÜ:** 30 aydır. **SAKLAMAYA YÖNELİK ÖZEL TEDBİRLER:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. **AMBALAJIN NİTELİĞİ VE İÇERİĞİ:** PA/AL/PVC blisterler. Ambalaj büyüklüğü: 30, 60 ve 90 tablet içeren blister ambalajı. **RUHSAT SAHİBİ:** Novartis Ürünleri 34912 Kuruköy-İstanbul. Tel: 0 216 560 10 00 Faks: 0 216 482 64 08. **RUHSAT NUMARASI:** 130/70. **İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:** 21.01.2011 / - **PERAKENDE SATIŞ FİYATI (KDV dahil):** AFINITOR® 10 mg, 7.557,09 TL; AFINITOR® 5 mg, 5.806,88 TL (18.11.2011). **KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:** 21.01.2011.

# ORTADOĞU TIP DERGİSİ

## ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

### ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

### EDİTÖR/EDITOR

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

### EDİTÖR YARDIMCILARI/ CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Mehmet KAYA

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. İsmail CEYHAN

Dr. Salih CESUR

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Murat ALPER

### YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Akın KAYA

Dr. Hatice BODUR

Dr. Mitat KOZ

Dr. Metin GÖRGÜ

### İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

adına Dr. Eyüp ÖZEREN

### Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

### Genel Müdür

Aslı ÇALIŞKAN

### Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA

Tel: (0312) 418 40 77 • Faks: (0312) 418 40 67

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com

### ORTADOĞU TIP DERGİSİ - ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

MART 2012 Cilt:4 SAYI:1 ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 50 TL (4 SAYI)

**ORTADOĞU TIP DERGİSİ TÜRK TIP DİZİNİ,  
KAPSAMINDADIR.**

### EDİTÖRDEN

Bu sayımız ile birlikte yayın hayatında 4. yılımıza adım atmış bulunuyoruz.

Yeni bir yıla başlarken siz değerli okuyucularımıza öncelikle müjdeli bir haberi vermek istiyorum. Bizim için önemi büyük olan araştırma yazılarınız sayesinde, 2011 yılında hep birlikte gerçekleştirdiğimiz üstün performans neticesinde **Türk Tıp Dizinine** girmeye hak kazandığımızı bildiren bu sevindirici haberi ilgili mercilerden aldık.

Ben öncelikle büyük emeği geçen herkesi kutlamak istiyorum ve editör olarak teşekkürlerimi sunuyorum.

**TÜBİTAK'ın ilgili Kurulu, Mart ayındaki toplantısında Ortadoğu Tıp Dergisinin taşıdığı formal kriterler ve Bilimsel Dergi özellikleri nedeniyle Türk Tıp Dizinine girmesini onaylamıştır.** Bu bir yıldır beklediğimiz onay, aynı zamanda Dergide emeği geçen herkesi mutlu ettiği kadar rahatlatmıştır da. Çünkü, adı geçen dizine girmek bilimsel anlamda dergicilik yapan her kişi ve kuruluşun ilk hedefidir. Buraya girerek kendimizi bu sahada kanıtladığımız duygusu elbette rahatlatıcı olmuştur. Bu onay, bundan sonraki çalışmalarımıza ışık tutacaktır ve güç verecektir. Bundan sonra yeni hedeflerin peşinde daha rahat koşabileceğiz.

Yurtdışındaki dizinlere girme isteğimiz gereği bu yönde de uğraşlarımızı geçen yıl başlatmış bulunuyoruz. Umarım oralarda da hedeflerimize bir bir ulaşacağız. Sizler bizi özellikle araştırma makalelerinizle desteklerseniz, Dergimizde yayınlanmış olan yazılara atf gösterirseniz amacımıza tez zamanda ulaşırız. Her türlü desteğiniz için bir kere daha teşekkürlerimi sunarım.

Yazı havuzumuzda vaka takdimi ve derleme yazıları biriktiği için sizlerden ricamız öncelikle araştırma makalelerinizi dergimize göndermenizdir. Bize ulaşan yazıları uzun süre bekletmeyi arzu etmediğimizden dolayı bu uyarıyı sizlerle paylaşmak isterim.

Dergimize **WEB Sitelerinden (DNT Ortadoğu Yayıncılık veya Ortadoğu Tıp Dergisi veya Türk Medline)** ulaşabilir ve on-line olarak yazılarınızı gönderebilirsiniz. Yine bu sitelerden eski sayılarımıza ulaşma imkanınız bulunmaktadır.

Güzel yarınlar bizi beklemektedir.

Müteakip sayıda buluşma dileği ile saygılar sunarım.

Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR





# ÖzBülbül Medikal

**ShockMaster**<sup>®</sup>  
The proven solution

**gymna**



KONSEPT TEDAVİ İLE HIZLI, DOĞRU VE GÜVENİLİR SONUÇ  
ESWT  
KRIYO TEDAVİ  
TEDAVİ YATAĞI

ÖZBÜLBÜL MEDİKAL LTD. ŞTİ.

Anafartalar Cad. Ulus Şehir Çarşısı Kat:3 No:147-148 Ulus-ANKARA

Tel: 0 (312) 311 30 00 - 311 35 22 Faks: 0 (312) 324 36 30

www.ozbulbul.com.tr - E-mail: info@ozbulbul.com



Dr. Cengiz AKALAN

Dr. Hüzeyin AKAN

Dr. Hakan AKBULUT

Dr. Ramazan AKDEMİR

Dr. İstemihan AKIN

Dr. Mehmet Ali AKKUŞ

Dr. Murat ALPER

Dr. Ömer ANLAR

Dr. Levent ARAL

Dr. Sadık ARDIÇ

Dr. Ferda ARTÜZ

Dr. Ali ATAN

Dr. Doğan ATLIHAN

Dr. Metin AYDIN

Dr. Nursel AYDIN

Dr. Mehmet Deniz AYLI

Dr. Ömer BAŞAR

Dr. Murat BAVBEK

Dr. Fahri BAYRAM

Dr. Ünal BAYIZ

Dr. Aydın BİLGİN

Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER

Dr. Mustafa CENGİZ

Dr. Abdurrahman COŞKUN

Dr. Harika ÇELEBİ

Dr. Mustafa ÇETİN

Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU

Dr. Nevzat DABAK

Dr. Tuncay DELİBAŞI

Dr. Bülent DEMİRBEK

Dr. Birol DEMİREL

Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ

Dr. Nesrin DİLBAZ

Dr. Osman Nuri DİLEK

Dr. Emir DÖNDER

Dr. Murat DURANAY

Dr. Şamil ECİRLİ

Dr. Behzat Rüchan ERGÜN

Dr. Fikret ERGÜNGÖR

Dr. Salim ERKAYA

Dr. Hamit ERSOY

Dr. Gülfem ERSÖZ

Dr. Ertuğrul ERTAŞ

Dr. Ethem GELİR

Dr. Faysal GÖK

Dr. Erol GÖKA

Dr. Ülker GÜL

Dr. Mustafa GÜLŞEN

Dr. Hamit HANCI

Dr. Hikmet HASİRİPİ

Dr. Şamil HIZLI

Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU

Dr. Levent İNAN

Dr. İsmail İŞLEK

Dr. Defne KALAYCI

Dr. Süleyman KALMAN

Dr. Sefa KAPICIOĞLU

Dr. Yaşar KARAASLAN

Dr. Alp KARADEMİR

Dr. Nurullah KARAOĞLANOĞLU

Dr. Mustafa KARAOĞLU

Dr. Erkan KAPTANOĞLU

Dr. Oskay KAYA

Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR

Dr. Muzaffer KIRIŞ

Dr. İlhami KİKİ

Dr. Hakan KORKMAZ

Dr. Faruk KÖSE

Dr. Tankut KÖSEOĞLU

Dr. Hakan KULAÇOĞLU

Dr. Nermin MUTLUER

Dr. Öner ODABAŞ

Dr. Abdurrahman OĞUZHAN

Dr. Metin ORHAN

Dr. İlker ÖKTEN

Dr. İbrahim ÖZCAN

Dr. Kürşat Murat ÖZCAN

Dr. Ali ÖZDEK

Dr. Arif ÖZDEMİR

Dr. Ahmet ÖZENÇ

Dr. Onur ÖZLÜ

Dr. Cihan ÖZTOPÇU

Dr. Adnan ÖZTÜRK

Dr. Faruk ÖZTÜRK

Dr. Figen ÖZTÜRK

Dr. Gülay ÖZTÜRK

Dr. Ayşenur PAÇ

Dr. Yavuz PEKSARI

Dr. Ömer Faruk RECEP

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Sinan SARICAOĞLU

Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU

Dr. İbrahim Serdar SERİN

Dr. Birgül Asuman SEVİN

Dr. Tezcan SEZGİN

Dr. Ömer ŞAKRAK

Dr. Mustafa ŞAHİN

Dr. İrfan ŞENCAN

Dr. Dilek ŞENEN

Dr. İrfan TAŞTEPE

Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU

Dr. Ahmet TOLU

Dr. Sualp TURAN

Dr. Sualp TURGUT

Dr. Hakan TÜRKÇAPAR

Dr. Ahmet UÇANER

Dr. Engin UÇAR

Dr. Kemal ÜRETEN

Dr. Yaprak ÜSTÜN

Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ

Dr. Vasfi ULUSOY

Dr. Hakan YAKUPOĞLU

Dr. Bülent YALÇIN

Dr. Elif Gül YAPAR EYİ

Dr. Ayşe Filiz YAVUZ

Dr. Ekrem YETER

Dr. Metin YILDIRIMKAYA

Dr. Derviş YILMAZ

Dr. Neziha YILMAZ

Dr. Ömer YILMAZ

Dr. Özcan YILMAZ

Dr. Sinan YOL

Dr. Tahir YOLDAŞ

Dr. Fulden YUMUK

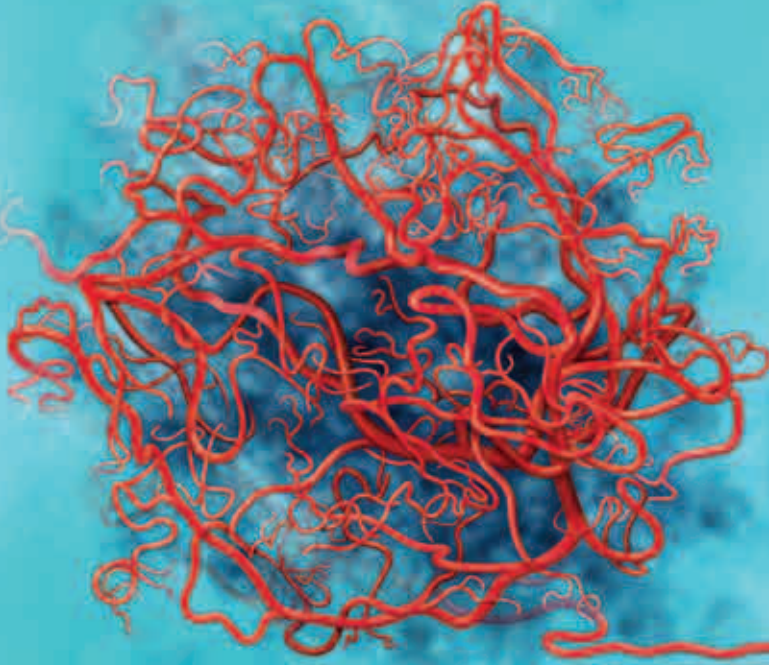
Dr. Yüksel YUTTAŞ

Dr. Osman YÜKSEL

Dr. Nazmi ZENGİN

Dr. Nurullah ZENGİN

# Anjiyogenezi durdurun



## Sağkalımı artırın<sup>1</sup>

Altuzan'ın metastatik kolorektal kanser tedavisine eklenmesinin sağkalımı artırdığı kanıtlanmıştır<sup>2</sup>

# ALTUZAN®

bevasizumab



Anjiyenez  
inhibisyonunda lider

Referanslar: 1. Pinedo ve ark. The Oncologist 2000; 5(suppl1):1-2. 2. Hurwitz ve ark. N. Engl. J. Med. 2004; 350:2335-42.

**ALTUZAN® 100 mg / 4 ml ve 400 mg / 16 ml Konsantrasyon infüzyon çözeltisi içeren flakon - Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) Özeti**

**Formülü:** Her bir flakon 16 ml'lik çözelti içinde 400 mg bevasizumab veya 4 ml'lik çözelti içinde 100 mg bevasizumab içerir. Bevasizumab, Çin Hamster over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir rekombinant humanize monoklonal antikorudur. Yardımcı madde olarak Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat 92,8 mg ve Süzüz sodyum fosfat 19,2 mg içerir. **Endikasyonları:** ALTUZAN (bevasizumab), 5-Fluorourasil/folinik asit veya 5-Fluorourasil/folinik asit/irinotecan ile kombine olarak metastatik kolon ve metastatik rektum kanserinin birinci basamak tedavisinde kullanılır. Daha önceki basamaklarda bevasizumabın kullanılmadığı durumlarda 5-Fluorourasil/folinik asit veya 5-Fluorourasil/folinik asit/irinotecan ile kombine olarak ikinci ve sonraki basamaklarda kullanılır. ALTUZAN, daha önce adjuvant amaçlı kemoterapi almamış olan metastatik kolon veya rektum kanserli hastalarda, birinci basamak tedavi olarak okzaliplatin ile kapazitabin veya 5-Fluorourasil/folinik asit ile kombine olarak kullanılır. **Özellikleri:** ALTUZAN, insan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant humanize monoklonal antikorudur. ALTUZAN, VEGF'nin, endotelial hücreleri yüzeyindeki Flt-1 ve KDR reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. VEGF'nin biyolojik aktivitesini nötralize ederek tümörlerin damarlanmalarını ve dolayısı ile tümörlerin büyümesini yavaşlatır. **Kontrendikasyonları:** ALTUZAN'ın içerdiği herhangi bir maddede karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde, Çin hamster over hücreleri ürünlerine veya diğer rekombinant insan veya humanize edilmiş antikorlara aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** Gastrointestinal perforasyon gelişen hastalarda ALTUZAN kalıcı olarak kesilmelidir. Hastalar, ALTUZAN ile tedavi edildiklerinde artan fistül gelişme riski altında olabilirler. ALTUZAN tedavisi sırasında Derece 3 veya 4 kanama görülen hastalarda ALTUZAN kalıcı olarak kesilmelidir. Geri dönüşümlü posterior İbkoensefalopati sendromu (RPLS), gelişen hastalarda, ALTUZAN tedavisinin kesilmesi ve hipertansiyonun kontrolü de dahil olmak üzere spesifik semptomların tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir. Arteriyel tromboembolik olaylar gelişen hastalarda ALTUZAN kalıcı olarak kesilmelidir. Hastalar, ALTUZAN tedavisinden önce pulmoner embolizm gibi venöz tromboembolik olay geliştirme riski altında olabilir. Önceden var olan koroner arter hastalığı veya konjestif kalp yetersizliği gibi klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalığı olan hastalar ALTUZAN ile tedavi ederken dikkatli olunmalıdır. ALTUZAN yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir. Derece 4 proteinüri durumunda, ALTUZAN tedavisi tamamen kesilmelidir. ALTUZAN ile tedavi edilen kanser hastalarında çene osteonekrozu vakaları bildirilmiştir olduğundan, ALTUZAN ve i.v. bifosfonatlar aynı anda ve art arda kullanılmadığına dikkatli olunmalıdır. ALTUZAN, gebelik döneminde kullanılmamalıdır. **İsteymeyen etkiler:** En yaygın görülen ciddi advers ilaç reaksiyonları şunlardır: Gastrointestinal perforasyonlar, Kanama, Arteriyel tromboembolizm. ALTUZAN alan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları hipertansiyon, bitkinlik veya asteni, diyare ve karın ağrısı olmuştur. **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:** Bir popülasyon farmakokinetiği analizi sonuçlarına göre, birlikte uygulanan kemoterapinin ALTUZAN farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimi gözlenmemiştir. Radyoterapi ile eş zamanlı olarak ALTUZAN uygulamasının güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Önerilen ALTUZAN dozu, Metastatik Kolorektal Kanser (mKRK) için: Birinci basamak tedavi: 2 haftada bir verilen 5 mg/kg vücut ağırlığı veya 3 haftada bir verilen 7,5 mg/kg vücut ağırlığı ikinci basamak tedavi: 2 haftada bir verilen 10 mg/kg vücut ağırlığı veya 3 haftada bir verilen 15 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir. ALTUZAN tedavisine altta yatan hastalığın ilerlemesine kadar devam edilmesi önerilir. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** Flakonları 2-8°C'de buzdolabında saklayınız. Flakonları ışıkta korumak için dış ambalajında saklayınız. DONDURMAYINIZ. ÇALKALAMAYINIZ. Hazırlandıktan hemen sonra kullanılmıdır. Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmadığı durumda, hazırlanan ilaç 2-8°C'de saklanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güneş Plaza Eski Büyükdere Asfaltı No:17/A, 34398 Maslak/İstanbul/Tel: (212) 366 90 00 "Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz". **Üretim Yeri:** Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya. **Ticari Şekli:** ALTUZAN ROCHE 400 mg/16 ml konsantrasyon infüzyon çözeltisi, 1 flakon ve ALTUZAN ROCHE 100 mg/4 ml konsantrasyon infüzyon çözeltisi, 1 flakon **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** ALTUZAN ROCHE 400 mg/16 ml konsantrasyon infüzyon çözeltisi: 22.12.2005 - 118/94, ROCHE 100 mg/4 ml konsantrasyon infüzyon çözeltisi: 22.12.2005 - 118/92 **KÜB Onay Tarihi:** 01.04.2011 **ALTUZAN 400 mg / 16 ml konsantrasyon infüzyon çözeltisi %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 2.623,09 TL/29.03.2011 **ALTUZAN 100 mg / 4 ml konsantrasyon infüzyon çözeltisi %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 714,07 TL/29.03.2011

# İÇİNDEKİLER

## INDEX

### EDİTÖRDEN

#### **Orijinal Makale (Original Article)**

##### **HASTALARIMIZDA TROMBOZ SIKLIĞI VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ..... 1**

INSIDENCE OF THROMBOEMBOLISM IN OUR CANCER PATIENTS: SINGLE CENTER EXPERIENCE AND REVIEW OF THE LİTERATURE

Semiha URVAY, Dilşen ÇOLAK, G. İnanç İMAMOĞLU, Uğur ERSOY, İlhan HACİBEKİROĞLU, Naziyet KÖSE, Ebru SARI, Mustafa ALTINBAŞ

##### **SOLİTER PULMONER NODÜLLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KONTRASTLI DİNAMİK..... 6** **BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ TETKİKİ (KLİNİK ÇALIŞMA)**

EVALUATING CONTRAST DYNAMIC COMPUTED TOMOGRAPHY OF SOLITARY PULMONARY NODULES (EXPERIMENTAL STUDY)

Hakan İMAMOĞLU, Mustafa GÜLEÇ, Ertuğrul MAVİLİ, İsa DÖNGEL, Mustafa Fatih ERKOÇ

##### **REKONSTRUKSİYONDA ÇOK AMAÇLI KULLANILABİLEN BİR SEÇENEK: LATİSSİMUS DORSİ KASI..... 10**

A VERSATILE MUSCLE FOR SALVAGE RECONSTRUCTION: MUSCULUS LATISSIMUS DORSI

Murat SARICI, Dağhan IŞIK, Ahmet KAHRAMAN, Ömer Faruk KOÇAK, Bekir ATİK

##### **TOTAL TİROİDEKTOMİ KLİNİK DENEYİMLERİMİZ..... 15**

TOTAL THYROIDECTOMY: OUR CLINICAL EXPERIENCE

Muzaffer AKKOCA, Hakan BULUŞ, Alper YAVUZ, Altan AYDIN, Ahmet KOYUNCU, Ali COŞKUN

##### **ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERİN EZN BOYAMA VE TÜBERKÜLOZ KÜLTÜR ..... 19** **SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

EVALUATION OF EZN STAINING AND TUBERCULOSIS CULTURE RESULTS OF VARIOUS CLINICAL SAMPLES

Görkem YAMAN, Mehmet PARLAK, Meryem DEMİROL, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU, Mustafa BERKTAŞ

#### **Derleme (Review)**

##### **KİSTİK PANKREAS NEOPLAZMLARINA YAKLAŞIM..... 23**

APPROACH TO PANCREATIC CYSTIC NEOPLAZMS

Muzaffer AKKOCA, Hakan BULUŞ, Alper YAVUZ, Ali COŞKUN

##### **CURRENT TREATMENT APPROACHES FOR KLATSKİN TUMORS..... 33**

KLATSKİN TÜMÖRLERİNDE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Muzaffer AKKOCA, Hakan BULUŞ, Alper YAVUZ, Barış MORKAVUK, Mehmet KILIÇ, Ali COŞKUN

#### **Vaka Sunumu (Case Report)**

##### **NADİR BİR KORONER-SUBKLAVİYAN ÇALMA SENDROMU VE BAŞARILI TEDAVİSİ..... 39**

UNIQUE CASE OF CORONARY-SUBCLAVIAN STEAL SYNDROME AND SUCCESSFUL TREATMENT

Uğur ARSLANTAŞ, Ekrem YETER, Mehmet DOĞAN, Sadık AÇIKEL, Harun KILIÇ, Ramazan AKDEMİR

##### **TANI SIRASINDA BÖBREK METASTAZI OLAN YASSI HÜCRELİ ..... 41** **AKCİĞER KANSERİ: OLGU SUNUMU**

KIDNEY METASTASIS AND SQUAMOUS CELL LUNG CANCER IN DIAGNOSIS; A CASE REPORT

Yüksel ÜRÜN, Mutlu DOĞAN, Güze ÖZAL, Koray CEYHAN, Selim EREKUL

##### **REKTUM CA OLGUSUNDA MALROTASYON ANOMALİSİ VE RUDİMENTER APPENDİKS ..... 44**

MALROTATION ANOMALY AND RUDIMENTARY APPENDIX IN A CASE WITH RECTUM CA

Hasan BOSTANCI, Sezai LEVENTOĞLU, Ali Cihat YILDIRIM, Bahadır EGE, Seda BOZKURT, Bülent MENTEŞ

#### **Teknik Yazı (Technical Writing)**

##### **GM2 GANGLİOSİDOZ ..... 47**

GM2 GAZLİOSİDOSIS

Namık Kemal ALTINBAŞ

#### **Dergi Yazım Kuralları (Instruction)**



# YAŞAM SES

İŞİTME CİHAZLARI  
SATIŞ VE UYGULAMA MERKEZİ

SİZİN SESİNİZ, HAYATINIZ,  
HAYATI BİZİMLE YAŞAYIN



Merkez: Aşağıeğlence Mah. Küçükbahçe Sok. 22/A Keçiören-ANKARA

Tel: 0 (312) 323 56 96

Şube: 12. Cad. (Yeni 357. Cad.) No: 8/3 Demeteler-ANKARA

E-mail: yasamsesisitme@hotmail.com

Tel: 0 (312) 334 00 69

Fax : 0 (312) 323 56 96

E-mail: yasamsesisitme@hotmail.com

[www.yasamses.com](http://www.yasamses.com)

## Hastalarımızda Tromboz Sıklığı ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

### *Insidence of Thromboembolism in Our Cancer Patients: Single Center Experience and Review of the Literature*

Semiha URVAY, Dilşen ÇOLAK, G. İnanç İMAMOĞLU, Uğur ERSOY, İlhan HACİBEKİROĞLU, Naziyet KÖSE, Ebru SARI, Mustafa ALTINBAŞ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:19.02.2012

Kabul Tarihi:21.03.2012

### Özet

**Amaç:** Kanser hastaları tromboza eğilimi olan hastalardır. İmmobilizasyon, vasküler obstrüksiyon, cerrahi girişimler, radyoterapi, kemoterapi, kateterler ve kanserin kendisi tromboza neden olmaktadır. Tromboemboli görülme oranları kanserli hastalarda %5 olup, hastanede yatan kanser hastalarında en sık ikinci ölüm nedenidir. Bu bilgilere rağmen günlük pratiğimizde tromboemboli tanı ve tedavisinde karışıklıklar yaşanmaktadır. Bu çalışmanın amacı hastalarımızda tromboemboli insidansını araştırmak ve konuya dikkat çekmektir.

**Yöntem ve Gereçler:** Kliniğimizde Mart 2008 ile Aralık 2011 arasında tedavi ve takibi yapılan 1368 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Arteriyel ve venöz tromboemboli gelişen hastaların özellikleri kaydedildi.

**Bulgular:** Dosyası taranan 1368 hastanın 37'sinde (%2.7) tromboemboli saptandı. Bu hastaların 18'i (%48.6) Evre IV hastalığa sahipti. 23 hasta erkek, 14 hasta kadın idi. En çok tromboemboli kolorektal, mide ve pankreas kanseri hastalarında saptandı. Hastalarımızın 24'ünde tromboemboli kemoterapi sırasında veya hemen sonrasında gelişmişti. 15 hasta (%40) 5 Fluorourasil içeren rejim ve altı hasta (%16) sisplatin içeren rejim almakta iken tromboemboli gelişti. Bu hastaların 14'ü (%37) hospitalize idi. Üç hastada pulmoner tromboemboli, altı hastada arteriyel tromboz gelişirken, 28 hastada derin ven trombozu gözlemlendi.

**Sonuç:** Tromboemboli kanserli hastalarda sağlıklı popülasyona göre artmış olup, tromboza eğilim en fazla abdominal adenokanserler, küçük hücreli akciğer kanseri ve prostat kanserinde görülür. Bazı sitotoksik ajanlarla tromboz eğilimi artar. Özellikle performansı düşük, ek hastalığı olan, hospitalize hastalar tromboemboli riski altındadır ve profilaksi yapılmalıdır. Tromboemboli saptanan hastalar önce tromboz tedavisi almalı ve düzelince tümöre özgü tedavilere geçilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, tromboemboli, derin ven trombozu, pulmoner emboli, arteriyel emboli

### Abstract

**Aim:** Venous thromboembolism occurs commonly in patients with cancer. Among risk factors for thromboembolism are long-term immobilisation, especially in hospital, vascular obstruction, surgery, chemotherapy with or without adjuvant hormone therapy and cancer related peptides. Cancer is associated with a 5-fold risk of thrombosis, and the patients with cancer who develop venous thromboembolism have reduced life expectancy. Despite of this known factors, there is a mess in diagnosis, prophylaxis and treatment of thromboembolism. In this study, we aim to determine insidence of thromboembolism in our patients and to make a point of this topic

**Material and Methods:** In this study, we reviewed the records of 1368 cancer patients followed up in our Medical

Oncology Department between March 2008 and October 2011. The records of patients with venous thromboembolism were included in the study.

**Results:** Among 1368 patients we have reviewed, 37 had thromboembolism (%2.7). Eighteen of these patients (%48.6) had metastatic disease. 23 patients were male, 14 patients were female. The most common malignancies associated with thrombosis are those of the colorectal, gastric and pancreas cancer. Thromboembolism were reported in 24 patients during chemotherapy or just after completion of chemotherapy. Most frequently used regimens were 5-FU(n:15, 40%) and cisplatin (n:6,16%) containing regimens. Fourteen patients were inpatient during the event. Among thromboembolism cases, three patients had pulmoner thromboembolism, six patients had arterial thrombosis and 28 patients developed deep venous thrombosis .

**Discussion:** Thromboembolism is a common complication of malignant diseases. The most common malignancies associated with thrombosis are those of the gastrointestinal malignancies, small cell lung cancer and prostat cancer. Some chemotherapy regimens and cytotoxic drugs are especially thrombogenic. Patients who have comorbidities, immobilized or inpatient , and with poor performance status are under risk of thromboembolic events. So these patients should receive appropriate thromboprophylaxis. Patients who have thromboembolism should receive treatment for thromboembolism before starting specific anticancer treatment.

**Keywords:** Cancer, thromboembolism, deep venous thrombosis, pulmonary emboli , arterial thrombosis

## Giriş

Kanser ve tromboz arasındaki ilişki 19. Yüzyıl başlarından beri iyi bilinmektedir. İlk kez 1865'te A. Trousseau tarafından kanser ve tromboemboli ilişkisi tanımlanmıştır. Kanser hastaları tromboza eğilimi olan hastalardır. Genel popülasyonda venöz tromboemboli görülme sıklığı %2.5 oranındadır. Kanser, venöz tromboemboli (VTE) riskini 4-6 kat arttırmaktadır (1). Tüm tromboembolik olayların %15-20 kadarı kanser hastalarında gözlenmektedir (2). Tromboemboli yelpazesi otopsi serilerinde tespit edilen rastlantısal trombozdan venöz tromboemboliye, dissemine intravasküler koagülopatiye veya arteriyel emboliye kadar değişebilir. Bu geniş dağılım aralığının nedeni tümör histolojisindeki farklılıklar, klinisyenin tromboemboli konusundaki dikkati, şüphesi ve tanıda kullanılan yöntemlerin farklılığından kaynaklanmaktadır. Otopsi serilerinde tromboemboli oranı %50'ye kadar çıkmaktadır (3). Tromboemboli kanser hastalarında önemli ölüm nedenlerinden biridir ve tromboemboli gelişen kanser hastalarının sağkalımlarının kısa olduğu klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır (4,5).

Hangi kanser hastalarında venöz tromboemboli gelişeceğini tahmin etmek güçtür. Risk, kanser tipine göre değişir. Malign beyin tümörleri, over adenokarsinomu, pankreas, kolon, mide, akciğer, prostat ve böbrek kanserinde tromboemboli daha sık görülmektedir (6,7,8). Kroger ve ark. yaptıkları çalışmada, hasta takibinde tromboz gelişen 507 kanser hastasında hastane yatışı, daha önce venöz tromboemboli geçirilmiş olması, aile öyküsü, kemoterapi uygulanması, ateş ve CRP yüksekliğinin tromboz riskini arttırdığını göstermişlerdir. Bu risk faktörlerinden hiçbirini ta-

şımayan hastalarda venöz tromboemboli riski %2.3 iken hepsini taşıyanlarda %72'ye yükselmiştir (9).

Kanser hastalarında görülen tromboembolinin etyopatogenezi çok yönlüdür. İmmobilizasyon, ileri yaş, kötü performans durumu, cerrahi girişimler, kemoterapi ve hormon tedavileri, vasküler hasar ve kanser hücresinden salgılanan koagülasyon sistemini aktive eden prokoagülan maddeler kanser hastalarında tromboembolinin artmasından sorumlu başlıca etkenlerdir.

Tromboemboli tanısı, tromboemboli riskini göz önünde tutarak dikkatli olmak ve hastaya klinik şüphe ile yaklaşmakla başlar. Tromboembolinin en önemi klinik bulguları ekstremitede şişme, kızarıklık, hassasiyet ve ağrıdır. Göğüs ağrısı ve nefes darlığı pulmoner emboli için uyarıcı olmalıdır. Bazı hastalarda rutin akciğer grafi ve tomografilerinde asemptomatik pulmoner embolilere rastlanabilir. Tanı yöntemleri arasında D-Dimer testi, renkli doppler ultrason, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, kontrastlı tomografiler sayılabilir.

Wells puanlama sistemi, hastanın risk faktörlerinin puanlanarak klinik değerlendirme ile derin ven trombozu ve pulmoner emboli için olasılıkları göstermekte ve profilaksi için yol gösterici olmaktadır. DVT hastalarında hastanın aktif kanseri olması, immobilizasyonu, daha önce DVT geçirmiş olması, tek bacakta ödem, tek taraf baldır ödemi, semptomatik tarafta gode bırakan ödem olması, yüzeysel ven kolletarallerin olması, 3 günden fazla yatak istirahati veya 12 hafta içinde major cerrahi girişim yapılmış olmasının her biri 1 puan almakta, DVT dışı başka olasılık 2 puan olarak hesaplanmaktadır. Bu puanlamaya göre 2 veya üstü puan alan hastalar DVT açısından yüksek riskli kabul



edilmektedir. Pulmoner emboli için ise aktif kanser tanısı (altı ay içinde tedavi almış ya da hala palyatif tedavi almakta), cerrahi ya da yatak istirahati, DVT ya da pulmoner emboli öyküsü, hemoptizi, kalp hızının dakikada 100'den büyük olması durumunda en olası tanı pulmoner embolidir. DVT ile uyumlu klinik belirti ve bulgular olması durumunda puanlama yapılarak risk belirlenmelidir (10).

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen hastalarımızdaki tromboemboli sıklığı ve tromboemboli özelliklerinin araştırılması ve bu konudaki literatürün kısaca gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

## Yöntem ve Gereçler

Kliniğimizde Mart 2008 ile Aralık 2011 arasında tedavi ve takipleri yapılmış toplam 1368 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Tromboembolik olay gelişen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların tanısı, evresi, yaşı, performans durumu, ek hastalıkları, santral venöz kateter varlığı, aldığı kemoterapi, hormonoterapi, tromboembolik olay tipi, tromboemboli tarihi kayıtlı edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 1368 kanser hastasının 37'sinde (%2.7) tromboemboli mevcuttu. Derin ven trombozu (DVT) gelişimi 30 hastada (%81), pulmoner emboli 3 hastada (%8) ve arteriyel tromboemboli 6 hastada (%16) görüldü. İki hastada DVT ve pulmoner emboli birlikte saptandı. Hastaların yaşına bakıldığında 23 hasta (%62) 65 yaşından küçük iken 13 hasta 65 yaşından büyük saptandı. Hastaların 23'ü erkek (%62), 14'ü kadındı. Tromboemboli gözlenen hastaların hastalık dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 18'i (%48) evre IV hastalık, 17'si lokal ileri evre hastalık tanısına sahipti. Erken evre hastalıkta tromboemboli gelişimine rastlanmadı. Bu hastaların 14'ü (%38) hospitalize iken tromboemboli gelişmişti. Diabetes Mellitus, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi ek hastalıklar görülen hasta oranı %35 (n:13 hasta) idi. Hastaların 10'unda ECOG PS 3-4 arasında saptandı. Otuz yedi hastanın 14'ü kansere yönelik tedavi görmemiş, destek tedavi ile takip edilmiş ve tromboemboli gelişmişti. Tromboemboli, bir hastada mitotan, 1 hastada casodex+ zoledronik asit almakta iken, kalan 21 hastada (%56) kemoterapi almaktayken gelişti. Bu hastaların 6'sında (%16) tromboemboli kanser tedavisi öncesinde konulmuştu. Kalan 31 hastada (%83) ise takiplerde, kanser tanısı sonrasında tromboemboli teşhisi konuldu. Tedavi sırasında tromboemboli gelişen hastaların büyük kısmı 5-fluorourasil içeren tedavi rejimleri (5 hasta Folfox-4, 4 hasta FUFA, 1 hasta FOLFİRİ-Bevacizumab, 3 hasta ECF, 2 hasta DCF) almakta idi.

**Tablo 1.** Çalışma grubunun karakteristik özellikleri ve ilişkili venöz tromboemboli oranları

	No	%VTE
<b>Tüm hastalar</b>	<b>37</b>	<b>100</b>
Yaş		
<65	23	62
>65	14	38
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	23	62
Kadın	14	18
<b>Hastane yatışı sırasında</b>	<b>14</b>	<b>38</b>
ECOG		
1-2	27	73
3-4	10	27
<b>Kemoterapi alanlar</b>	<b>21</b>	<b>56</b>
Tanı		
Kolorektal	10	27
Mide	8	21
Pankreas	3	8
Meme	3	8
<b>Komorbid hastalık</b>		
Var	13	35
Yok	24	65

## Tartışma

Bu çalışma ile hastalarımızda tromboemboli sıklığını, risk faktörlerini ve tromboemboli şekillerini göstermeyi amaçladık. Çalışmamızda VTE sıklığını %2.7 olarak saptadık. Bu literatürde gösterilen oranların altında kalmaktadır. Çalışmalarda kanser hastalarında VTE sıklığı %3.8 ila %30.7 arasında değişmektedir (11). Hastalarımızda bu oranı düşük bulmamızın nedeni yeni kurulan bir klinik olmamız nedeniyle metastatik hasta sayımızın az olması ve dosyası taranan hastaların büyük kısmının adjuvan tedavi alıyor olması olabilir.

Önceki çalışmalarda sistemik kemoterapi ile tromboemboli riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Blom ve ark. yaptıkları 66 bin hastalık geniş retrospektif taramada kemoterapi alan kanser hastalarında, kemoterapi almayan kanser hastalarına göre tromboemboli sıklığında 2.2 kat artış saptamışlardır (12). Bizim çalışmamızda da tromboembolik olay gelişen 37 hastanın 24'ünde (%64) tedavi sırasında olay gelişmişti. Beklenildiği üzere ileri evre vakalarda tromboemboli gelişme oranları daha yüksekti.

Çalışmamızda tromboemboli izlenen 37 hastanın 3 (%8)'ünde pulmoner tromboemboli görüldü. İnsidental olarak pulmoner tromboemboli saptanmış olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %60'unda DVT saptanmıştır (13). Bizim pulmoner emboli gelişen 3 vaka-

mızın birinde pulmoner emboli öncesinde DVT mevcuttu. Ancak hasta, reçetelenen düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisini kullanmamıştı. Diğer 2 hastada DVT saptanmadı. Altı hastada arteryel tromboemboli gelişti, 4 hastada akut myokard infarktüsü, 2 hastada akut arter tıkanıklığı görüldü.

Hospitalizasyonun tromboemboli gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Günlük pratiğimizde ileri evre, palasyon gerektiren, genel durumu bozuk, immobil hastalar hospitalize edilmekte ve her bir hospitalizasyon nedeni tromboemboli için ek risk getirmektedir. Bizim hastalarımızda da hastaların %37'sinde hospitalize iken tromboemboli gelişti. İleri yaş tromboz için bir risk faktörü olmasına rağmen bizim hastalarımızın büyük kısmı 65 yaş altındaydı. Tromboemboli gelişen hastalarımızın büyük kısmı gastrointestinal sistem malignensisi olup 5 Fluorourasil içeren kemoterapi almakta idi. Literatürdeki bulgular bu verilerimizle uyumlu idi.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması 1500'e yakın dosya taranmış olmasına rağmen tromboemboli saptanan 37 hasta sayısının istatistiksel analizler için yeterli olmamasıdır. Bu nedenle sadece yorum yapılabilmektedir. Tromboemboli tanısı, retrospektif olarak taranan hasta dosyalarında anamnez formları ve görüntüleme yöntemleri sonuçlarına dayanılarak konulmuştur.

VTE kanser hastalarında sık görülmesine ve ölümcül olmasına rağmen tromboz profilaksisi yapıp yapılmayacağı, hangi hastalara ne kadar süre ile trombofilaksi yapılacağına dair veriler net değildir. Kanser cerrahisi, kullanılan kemoterapi, hormonoterapi tromboemboli için risk faktörü oluşturmaktadır. Bazı rehberlerde ambulatuvar (ayaktan takipte olan) kanser hastalarında venöz tromboemboli profilaksisi önerilmemekte; ancak cerrahi yapılan, immobil, yatağa bağımlı ve akut medikal hastalığı olanlarda bu durumlar düzelene kadar profilaksi önerilmektedir (14). NCCN 2011 klavuzunda ise aktif kanser tanısı (veya kanser şüphesi) olan hospitalize tüm hastalarda antikoagülasyona kontraendikasyon yok ise profilaksi önerilmekte, bu hastaların hastane içi mobilizasyonu VTE'nin önleminde yeterli bulunmamaktadır. Profilakside hastanın yatışı boyunca düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) önerilmektedir. Ambulatuvar, hastane dışı kanser hastalarında ise trombofilaksi seçilmiş gruplara önerilmektedir. Abdominal veya pelvik cerrahi yapılmış kanser hastaları, talidomid-lenalidomid gibi yüksek trombojenik etkisi olan tedaviler alan multiple myeloma hastaları bu gruptadır. Kemoterapi alan ambulatuvar hastalarda uygulanan profilaktik DMAH tedavisi ile tromboemboli sıklığında azalma gösterilmiş olmakla birlikte bu konu tartışmalıdır; yüksek riskli hastalarda kanıt düzeyi 2A olarak önerilmektedir (15). Ancak çalışmalarda cerrahi vakalarda trombofilaksi-

ye çok daha fazla dikkat edildiği ve klinik pratiğe yansıtıldığı gösterilmesine rağmen hastanede yatan kanser hastalarında bu oranların çok daha düşük kaldığı gösterilmiştir. Cerrahi vakalarda %52 olan trombofilaksi oranı kanser hastalarında %5'in altında kalmıştır (16). Uygun hospitalize hastalarda tromboemboli profilaksisine özellikle dikkat edilmelidir.

Son dönemdeki gözlemler hiperkoagülabilitenin kendisinin kanser gelişimine yol açabileceğini göstermektedir. DVT tanısı ile oral antikoagülan kullanan hastalarda kanser gelişiminin daha az olduğu saptanmıştır. Yine antikoagülan ilaçların ve düşük moleküler ağırlıklı heparinin malign hastalıklarda sağkalımı etkileyebileceğini gösteren birtakım kanıtlar elde edilmiştir.

FAMOUS çalışmasında ileri evre (evre 3-4) hastalığa sahip 385 kanser hastası iki kola randomize edilmiştir (17). Bir gruba standart kanser tedavisine ek olarak 5000 IU Dalteparin ve diğer gruba da plasebo verilmiş, DMAH tedavisi 1 yıla veya ölüme kadar devam edilmiştir. 1 yıllık sağkalım dalteparin kolunda %46, plasebo kolunda %41 olarak saptanmış, istatistiksel farklılık görülmemiştir (p:0.19). İki ve 3 yıllık sağkalım sonuçları da benzer seyretmiştir. Çalışmada 17 aydan uzun sağkalımı olan hastalar iyi prognoz grubu olarak değerlendirilmiş ve bu hastaların alt grup analizlerinde plasebo kolunda ortalama sağkalım 24 ay iken dalteparin kolunda 43 ay olarak saptanmıştır. Dalteparin ve plasebo kollarında 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırası ile %78-%55 ve %60-%36 olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir (p:0.03).

CLOT çalışmasında ise akut, semptomatik derin ven trombozu, pulmoner embolisi veya her ikisi birlikte olan kanser hastaları çalışmaya dahil edilmiştir (18). Bu hastalar iki gruba randomize edilmiş, bir gruba başlangıçtan itibaren DMAH (Dalteparin) verilmiş, diğer gruba ise başlangıçta kısa bir süre verilen DMAH tedavisi oral antikoagülan olan kumadin (hedef INR:2.5) ile devam edilmiştir. Her iki grupta da tedaviye 6 ay devam edilmiştir. Sonuçta DMAH kullanan grupta rekürren venöz tromboemboli sıklığı oral antikoagülan grubundan anlamlı düşük bulunmuştur (p:0.002). Altı aylık mortalite oranları DMAH grubu için %39, kumadin grubu için ise %41 olarak bulunmuştur. Major ve minör kanamalarda iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın 1 yıllık sağkalım verilerinin yayımlandığı posthoc analizinde metastatik olmayan hasta grubunda dalteparin kolunda 1 yıllık ölüm oranı %20, oral antikoagün kolunda ise %36 saptanmıştır (p:0.03). Metastatik hasta grubunda ölüm oranları benzer bulunmuştur (p:0.46) (19). Bu çalışmada tedavide DMAH'in oral antikoagülanla karşılaştırılmasında kanama riskini arttırmadan VTE riskini azalttığı ve aynı zamanda metastatik ol-

mayan, iyi prognozlu hasta grubunda sağkalıma olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Altınbaş ve ark. tarafından yapılan çalışmada küçük hücreli akciğer kanseri tanısına sahip hastalar 2 kola randomize edilmiş, 42 hasta standart kemoterapi olan CEV (siklofosfamid, epirubisin, vinkristin) alırken 42 hastada aynı tedaviye Daltepatin eklenmiştir (20). DMAH eklenen grupta ve sadece kemoterapi kolunda sırası ile tümör yanıt oranları %69'a karşı % 42, progresyonsuz sağkalım süresi 10 ay'a karşı 6 ay ve genel sağkalım 13 ay'a 8 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışma DMAH'in antitrombotik aktivitesine ek olarak, kanser hücrelerine karşı biyolojik etkisi olabileceğini de düşündürmektedir.

Çalışmamızda tromboembolik olay sıklığı literatürün altında kalmakla birlikte bu konuya bir kez daha dikkat çekilmek istenmiştir. Özellikle belirli risk grupları, gastrointestinal malignitesi olanlar, 5-FU ve Sisplatin içeren rejimlerle tedavi görenler risk altındadır. Hospitalizasyonun kendisi VTE için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Yine kullanılan antikoagülanların trombozu önlemek yanında kanserin bizzat kendisine bağlı sonuçlarda iyileşme yaptığının gösterilmiş olması bu konudaki çalışmalara ivme vermeyi gerektirmektedir.

## Kaynaklar

- 1- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 809-815.
- 2-Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1245-1248.
- 3- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007; 110: 2339-2346.
- 4-Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1846-1850.
- 5- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 458-464.
- 6- Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine.* 1999; 78: 285-291.
- 7- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 575-579.
- 8- Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 1076-1077.
- 9- Kroger K, Weiland D, Ose C. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol.* 2006; 17 (2): 297-303.
- 10- Yıldırım Y, Özyılkan Ö. Thromboembolic Complications of Cancer and Management. *Acta Oncologica Turcica.* 2009; 42: 86-91.
- 11-Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29 (3): 247-258.
- 12- Bloom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thrombo Haemost.* 2006; 4(3):529-535.
- 13- Gladish GW, Choe DH, Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evolution, and natural history: *Radiology.* 2006; 240(1):246-255
- 14- GeertsWH, Pineo GF, Heit JA. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.
- 15-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease. Version 2.2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- 16- Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM. Venous Thrombosis in cancer patients: insights from the FRONT-LINE survey. *Oncologist.* 2003;8(4):381-388.
- 17- Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004; 22 (10): 1944-1948.
- 18- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349 (2): 146-153.
- 19- Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1; 23 (10): 2123-2129.
- 20- Altınbaş M, Coskun HS, Er O, A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2004; 2 (8): 1266-1271.

Sorumlu Yazar: Dr. Semiha URVAY

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Tel: 0 (312) 596 2854

E-mail: s.elmaci@yahoo.com



## Soliter Pulmoner Nodüllerin Değerlendirilmesinde Kontrastlı Dinamik Bilgisayarlı Tomografi Tetkiki (Klinik Çalışma)

*Evaluating Contrast Dynamic Computed Tomography Of Solitary Pulmonary Nodules*

*(Experimental Study)*

Hakan İMAMOĞLU<sup>1</sup>, Mustafa GÜLEÇ<sup>2</sup>, Ertuğrul MAVİLİ<sup>2</sup>, İsa DÖNGEL<sup>3</sup>, Mustafa Fatih ERKOÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sivas Numune Hastanesi Radyoloji Kliniği, Sivas-TÜRKİYE

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

<sup>3</sup> Sivas Numune Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Sivas-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 01.01.2012

Kabul Tarihi: 21.03.2012

### Özet

**Amaç:** Malign ve benign soliter pulmoner nodüllerin ayırımında kontrastlı dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikin değerinin araştırılması.

**Yöntem ve Gereçler** Klinik ve radyolojik bulgularla olası malign olarak değerlendirilen olgulara kontrastlı dinamik BT tetkikini yapıldı. Olgulardan kontrast öncesi ve kontrast verildikten sonra 1., 2., 3. ve 4. dakikalarda aynı düzeyden kesitler alındı. Her bir nodül için nodülün 1-2 mm periferini içermeyen ve santralini kapsayan bir alandan BT dansiteleri ölçüldü. Pre ve post kontrast görüntüleri arasında herhangi bir dakikada hesaplanan maksimum kontrastlanma farkı maksimum atenüasyon değeri olarak kaydedildi. Benign malign ayırımında 20 HÜ değeri eşik değeri kabul edildi. Seçilen eşik değere göre maksimum atenüasyon değerinin sensitivite, spesivite, pozitif ve negatif prediktivite değerleri hesaplandı.

**Bulgular:** 30 olgu malign, yedi olgu benign lezyon tanısı aldı. Malign nodüllerin maksimum atenüasyon değerleri benign nodüllerden istatistiksel olarak farklıydı (p=0.003). Maksimum atenüasyonun 20 HÜ ve üzerinde olmasının malignite için sensitivitesi %96.6, spesivitesi %42,9, pozitif prediktif değeri %87.9, negatif prediktif değeri %75 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Kontrastlı dinamik BT malign soliter pulmoner nodüllerin erken dönemde teşhisinde kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Soliter pulmoner nodül, Bilgisayarlı tomografi, Dinamik bilgisayarlı tomografi

### Abstract

**Aim:** To evaluate the effectiveness of contrast enhanced dynamic CT for differentiating malign from benign lesions.

**Material and Methods:** The lesions that were classified as probable malign according to radiological and clinical findings were included in the study. Precontrast and postcontrast images at 1, 2, 3, and 4th minutes from the same levels were obtained. CT densities were calculated from a region which constituted of the central part excluding the peripheral 1-2 mm of the lesion. The maximum enhancement at any time was accepted as maximum attenuation value. The cut-off level for malign and benign lesions was accepted as 20 HU maximum attenuation value. The sensitivity, specificity, positive predictive and negative predictive value for this cut-off level was calculated.

**Results:** 30 of the lesions were malign, and seven of the lesions were benign. The maximum attenuation value of the malign lesions were statistically different (p=0.003) from benign lesions. The sensitivity, specificity, positive predictive, and negative predictive value for the cut-off level was found as 96.6%, 42.9%, 87.9%, and 75% respectively.

**Conclusion:** Contrast enhanced dynamic CT may be used for early diagnosis of malign solitary pulmonary nodules.

**Keywords:** Solitary pulmonary nodule, Computerized tomography, Dynamic computed tomography

## Giriş

Soliter pulmoner nodüller (SPN) sık karşılaşılan lezyonlardır. Özellikle daha ince kesitlerin alınabilmesi ile SPN'lerin görülebilme oranı artmıştır. SPN'ler sıklıkla benign olmakla birlikte %30-40'ı maligndir ve akciğer kanserli olguların %20-30'unda ilk bulgudur (1-4). Bu nedenle SPN görüntülemesinin temel amacı güvenilir ve maliyeti en uygun yaklaşımı kullanarak, girişimsel işlemler yapmaksızın benign, malign ayrımını yapabilmektir. Bu sayede benign bir lezyona gereksiz cerrahi müdahale önlenecek, malign lezyonlar ise erken dönemde saptanabilecektir (3).

SPN'lerin boyut, kenar özellikleri, internal karakteristikleri (kalsifikasyon, kavitasyon, yağ dansitesi, hava bronkogramı veya kistik hava görünümü) satelit nodül varlığı malign benign ayrımında kullanılan parametrelerdir. Ancak SPN'lerin çoğu benzer özelliklere sahip olduğundan malign nodüllerin %25-39'u benign olarak sınıflandırılmaktadır (5, 6). Bu nedenle olası malign nodüllerde ileri incelemeye gerek duyulmaktadır. İntravenöz kontrast enjeksiyonu sonrasında bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinde saptanan kontrastlanma farklılığının malign benign ayrımında katkı sağlayacağını bildiren yayınlar mevcuttur.

Bu çalışmada SPN'lerin ince kesit spiral bilgisayarlı tomografi (BT) dinamik kontrastlanma özellikleri ve kontrastlanma farklılığının malign benign nodül ayrımındaki yeri araştırıldı.

## Yöntem ve Gereçler

Temmuz 2002 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında direkt göğüs röntgenogramı (DGR) veya konvansiyonel BT ile soliter pulmoner nodül saptanan 37 olgu çalışmaya alındı. Olguların 13'ü kadın, 24'ü erkek olup ortalama yaş  $53 \pm 14$  (15-81) idi. Tüm olgulara çalışma, kontrast maddeler ve BT tetkiki hakkında bilgi verilerek yazılı onay alındı.

34 olguda BT kılavuzluğunda transtorasik iğne biyopsisi ve/veya cerrahi rezeksiyon ile histopatolojik tanı konuldu; 3 olgu ise takip ile benign tanısı aldı.

Çekimler Schimadzu.Sct 7000-TX BT cihazı ile yapıldı. Çekimlerde kesit kalınlığı 3mm, kVp 130, mAs 240 olarak alındı. Lezyon çapları mediyasten penceresinde anteroposteriyor ve lateral çapların ortalaması alınarak bulundu. Benign kalsifikasyon, hava bronkogramı veya kistik lüsenisi olan olgularda dinamik BT inceleme yapılmadı. Kontrastsız BT' de nekroz bulgusu olan nodüller dinamik çalışmaya alınmadı ancak intravenöz kontrast sonrası nekroz içerdiği anlaşılan nodüllerin periferinden ölçüm yapıldı. İyotlu kontrast madde alerjisi olan veya kreatinin değerleri 1.5 veya üzerinde olan hastalara dinamik inceleme yapılmadı. BT inceleme derin inspiryumda yapıldı. İntravenöz kontrast öncesi ve kontrast sonrası 1., 2., 3. ve 4. dakikalarda aynı düzeyden kesitler alındı. Her bir nodül

için nodülün 1-2 mm periferini içermeyen ve santralini içine alan ROI (region of interest) değerleri kullanılarak HÜ olarak BT dansiteleri ölçüldü.

Antekübital vene 18-20 gauge intravenöz kanül yerleştirildikten sonra mililitrede 300 mg iyot içeren toplam 100 ml non-iyonik kontrast madde (iopamiro, levovist, omni-paque), otomatik enjektör ile 2 ml/sn hızla verildi.

Her bir nodülün intravenöz kontrast madde sonrası ölçülen en yüksek HÜ değeri pik kontrast tutulumu olarak değerlendirildi. Hangi dakikada pik kontrastlanma olduğu kaydedildi. Her bir nodülün kontrastsız kesitlerdeki dansite değeri ve pik kontrast tutulumu arasındaki fark, nodülün maksimum atenüasyon değeri olarak hesaplandı. Nodüllerin spiral BT ile değerlendirilmesinde maksimum atenüasyon değerleri dikkate alındı.

Benign malign ayrımında 20 HÜ değeri eşik değer kabul edildi. Seçilen eşik değere göre maksimum atenüasyon değerinin sensitivite, spesivite, pozitif ve negatif prediktivite değerleri hesaplandı.

Olguların yaşı, nodüllerin boyut, kenar ve kontur özellikleri (düzgün, lobüle, düzensiz veya spiküle), ve eşlik eden satelit nodül varlığı kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme amacıyla dinamik BT yapılan hastalar benign ve malign neoplazilerin oluşturduğu iki gruba ayrıldı. Her grubun prekontrast dansite ve postkontrast dansite ölçümleri paired t testi ile her iki grubun prekontrast dansite, maksimum atenüasyon ve pik kontrast tutulumu değerlerinin istatistiksel farklılığı ise unpaired t testi ile araştırıldı. Ayrıca malign ve benign lezyonlarda ortalama yaş ve boyut değerlendirilerek değerlerin birbirleriyle istatistiksel farklılığı unpaired t testi ile araştırıldı.

## Bulgular

30 olgu malign neoplazm tanısı aldı (1 malign karsinom, 1 küçük hücreli akciğer karsinomu, 6 skuamöz hücreli karsinom, 6 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 8 adenokarsinom, 1 büyük hücreli karsinom, 1 atipik karsinoid, 6 metastatik adenokarsinom). Benign tanısı alan yedi olgunun dağılımı şu şekilde idi; hamartom (3 olgu), deskuamatif interstisyel pnömoni (1 olgu), nonspesifik enfeksiyon (1 olgu) (antibiyotik tedavisi sonrası lezyon kayboldu) ve iki yıllık takipte büyüme göstermeyen lezyon (2 olgu). Lezyonlar ortalama boyutu 17.3 (5-28) mm idi.

37 olguda (30 malign, 7 benign) intravenöz kontrast madde öncesi malign lezyonların ortalama dansitesi  $33.3 \pm 13.1$ , benign lezyonların ortalama dansitesi  $19.9 \pm 11.4$  olarak bulundu. Kontrast öncesi tetkiklere göre, benign nodüllerin dansitesi ile malign neoplazmların dansitesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.018$ ) (Tablo1).

Malign nodüllerin pik kontrastlanması ortalama  $66 \pm 12.5$ , benign nodüllerin pik kontrastlanması ortalama  $40.5 \pm 14.9$

olarak bulundu. Malign nodüllerin pik kontrastlanması ile benign nodüllerin pik kontrastlanması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.000$ ).

**Tablo 1:** Benign ve malign nodüllerin maksimum atenüasyon ve pik kontrastlanma değerlerinin korelasyonu

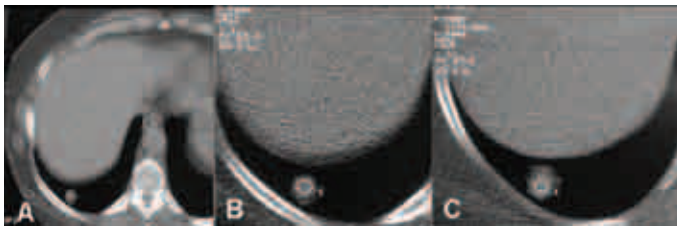
HU	Maksimum atenüasyon*		Pik kontrastlanma**	
	Benign (n)	Malign (n)	Benign (n)	Malign (n)
<0	-	-	-	-
0-9	2	-	-	-
10-19	1	1	1	-
20-29	3	10	1	-
30-39	1	13	2	2
40-49	-	6	-	1
50-59	-	-	2	5
60-69	-	-	1	7
70-79	-	-	-	12
80 ve üzeri	-	-	-	3
<b>Toplam</b>	<b>7</b>	<b>30</b>	<b>7</b>	<b>30</b>

\* Maksimum atenüasyon kontrastsız kesitlerdeki HU değeri ile pik kontrastlanma arasındaki farktır.

\*\*Pik kontrastlanma intravenöz kontrast madde sonrası kesitlerde ölçülen en yüksek HU değeridir.

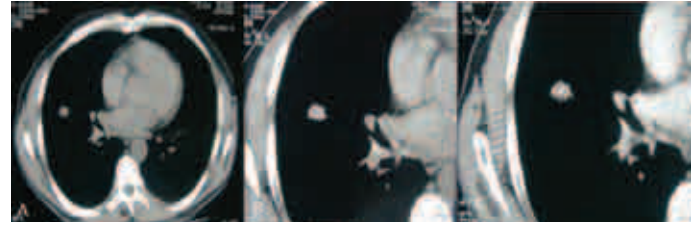
Malign nodüllerin maksimum atenüasyonu ortalama  $32.6\pm 8.3$ , benign nodüllerin maksimum atenüasyonu ortalama  $20.6\pm 11.1$  olarak bulundu. Malign nodüllerin maksimum atenüasyon değerleri benign nodüllerden istatistiksel olarak farklıydı ( $p=0.003$ ).

20 HÜ ve üzerinde maksimum atenüasyon gösteren 33 nodülün 29'u malign (Resim 1) ve 4'u benign (Resim 2) olarak saptandı (sensitivite %96.6, spesivite %42.9, pozitif prediktif değeri %87.9, negatif prediktif değeri %75).



**Resim 1:** 55 yaşında kadın olguda akciğer bazalinden geçen prekontrast (A, B) ve postkontrast (C) aksiyel spiral BT kesitleri. Maksimum atenüasyon değeri 35 HÜ olarak saptandı (prekontrast 12.3, postkontrast en yüksek değer 47.3). Transtorasik biyopsi sonucu karsinoid tümör tanısı aldı.

20 HÜ ve üzerinde maksimum atenüasyon gösteren olguların pik kontrastlanma zamanı genelde ikinci dakikada ortaya çıktı (9 olguda 1. dakikada, 13 olguda 2. dakikada, 6 olguda 3. dakikada, 5 olguda 4. dakikada).



**Resim 2:** Opere tiroid papiller karsinomu nedeni ile takip edilen 60 yaşında erkek hastada SPN tesbit edildi. Lezyona yönelik yapılan dinamik incelemede (A, B, C) malign kontrastlanma patterni görülmesi üzerine cerrahiye giden hasta metastaz tanısı aldı

## Tartışma

Soliter pulmoner nodülün radyolojik değerlendirilmesi problemlidir. (7). SPN'nin boyutu, kenar özellikleri, en az iki yıllık takipte büyüme olmaması, nodülün kalsifikasyon içermesi ve nodül içerisinde yağ gösterilmesi benign malign ayırımında yararlı olan bulgulardır (8, 9). Kesin benigniteyi gösteren morfolojik bulgular yoksa soliter pulmoner nodül olası malign nodül olarak sınıflandırılır. Soliter pulmoner nodüllerin çoğu benzer özelliklere sahiptir. Boyut, kontur ve internal karakteristiklerin radyolojik olarak değerlendirilmesi sonrasında malign nodüllerin %25-%39'u benign olarak sınıflandırılır (5, 6). Bu yüzden olası malign nodüllerde ileri incelemeye gerek duyulmuştur. Çalışmamızda 37 olgu olası malign olarak düşünüldü ve kontrastlı dinamik inceleme yapıldı. Pulmoner nodüllerin maksimum atenüasyonu, vaskülarite ve vasküler yatakta tutulan iyot miktarı ile ilişkilidir. Dinamik BT çalışmalarında malign nodüllerin benign nodüllerden daha fazla kontrastlanma gösterdiği bildirilmiştir (10-17). Çalışmamızda da malign nodüllerin maksimum atenüasyonu benign gruptan daha fazla idi ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.000$ ). Dinamik BT incelemelerinde genellikle ilk 2 dakika içinde pik kontrastlanma olduğunu bildiren çalışmalar vardır (10, 13, 16). Çalışmamızda da çoğunlukla ilk 2 dakikada pik kontrastlanma saptandı.

Malign benign ayırımı için eşik değeri 20 HÜ olarak alındığında dinamik BT'nin, benign malign ayırımı için sensitivitesi %100, spesivitesi %76.9 olarak bildirilmiştir (10). Zhang ve arkadaşların (17) yaptığı çalışmada ise sensitivite %95, spesivite %70 olarak bulunmuştur. Çok merkezli bir başka çalışmada ise benigniteyi göstermede BT'nin sensitivitesi %98, spesivitesi %58 olduğu vurgulandı. Ancak bu çalışmada eşik değer 15 HÜ olarak alınmıştır (12). Çalışmamızda sensitivite %96.7 spesivite %42.9 olarak bulundu. Spesivitenin literatür bilgilerinden daha düşük çıkmasının nedeni benign olguların sayısındaki azlık (30 malign, 7 benign) ve benign lezyonların yarısından fazlasının (7 olgunun 4 tanesi) hamartom ve enfeksiyon olmasına bağlandı.



Nodülün kontrastlanmaması benignite göstergesidir. Uygun olmayan teknik (örnek: kontrast madde enjeksiyonunda yetersizlik) sonucu nodül kontrastlanması izlenemeyebilir ve yanlış negatif sonuç ortaya çıkabilir. Bu yüzden tekniğin uygunluğu, özellikle kontrast madde enjeksiyonunun yeterli olması çok önemlidir. Maksimum atenüasyon değeri için malign benign ayırımında eşik değer konusunda değişik görüşler olmakla birlikte en sık kabul gören 20 HÜ'dür. Bu eşik değere yaklaştıkça tanı güvenilirliği azalır. 16-24 HÜ arası değerler malign benign ayırımında arada değer olarak sınıflandırılmıştır (10). 20 HÜ üzerinde maksimum atenüasyon değerleri malign lezyonlarda, üçüncü en sık soliter pulmoner nodül nedeni olan hamartomlarda ve enfeksiyonlarda izlenir (10, 16, 18). Swensen ve arkadaşları (10) 2 aktif granulom olgusunda, Zhang ve arkadaşları (16) 7 aktif inflamatuvar nodülde, Littleton ve arkadaşları (14) bir pnömoni olgusunda, Stark ve arkadaşları (19) koksidiomikozaya bağlı 1 granulom olgusunda, Yamashita ve arkadaşları (15) 1 hamartom olgusunda, Arslan ve arkadaşları (17) iki hamartom olgusunda 20 HÜ üzerinde maksimum atenüasyon değeri saptamışlar. Çalışmamızda da dört benign (3 hamartom, 1 Desquamatif interstisyel pnömoni) olguda 20 HÜ ve üzerinde maksimum atenüasyon değeri saptandı.

Çalışmamızda 1 malign nodülde 20 HÜ'den düşük maksimum atenüasyon değeri saptandı (19.6 HÜ). Benzer şekilde Swensen ve arkadaşları (10) ve Zhang ve arkadaşları (16) da 20 HÜ'den az maksimum atenüasyon değerine sahip malign nodüller bildirmişlerdir. Yanlış negatif sonuçların nedeni nodül içerisindeki küçük nekroz alanları, rölatif olarak düşük kardiyak output veya nodül içerisinde mukus varlığı olabilir (16). Ölçümlerin nekroz ile uyumlu düşük dansiteli alanların dışından yapılması yanlış negatif sonuç oranını azaltır. Çalışmamızda da ölçüm bu alanların dışından yapılmaya çalışılmış ancak yine de yalancı negatif sonuç saptanmıştır. Bunun nedeni küçük nekroz alanının gösterilememiş olması olabilir.

Çalışmamızda malign nodüllerin maksimum atenüasyon değerleri benign nodüllerden istatistiksel olarak farklı idi ( $p=0.003$ ). Ancak yukarıda belirtilen literatür bilgileri ile uyumlu olarak benign ve malign grupta yer yer üst üste çakışmalar izlenmiştir.

Sonuç olarak ince kesit dinamik spiral BT tetkiklerinde malign ve benign nodüllerin maksimum atenüasyon değerlerinde üst üste binmelerle birlikte ince kesit dinamik spiral BT tetkiklerinin özellikle malign soliter pulmoner nodüllerin erken dönemde teşhisinde kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Viggiano RW, Swensen SJ, Rosenow EC 3rd. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. Clin Chest Med 1992; 13:83-95.

2. Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA, Fishman EK, Siegelman SS. The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis, and management. Chest 1987; 91:128-133.
3. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. Mayo Clin Proc 1993; 68:378-385.
4. Jackman RJ, Good CA, Clagett OT, Woolner LB. Survival rates in peripheral bronchogenic carcinomas up to four centimeters in diameter presenting as solitary pulmonary nodules. J Thorac Cardiovasc Surg 1969; 57:1-8.
5. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. Radiology 1993; 186:415-422.
6. Yılmazbayhan A, Damadoglu E, Aybatli A. Diagnostic approach to solitary pulmonary nodule. Tuberk Toraks 2005; 53:307-318.
7. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, Naidich DP, Sagel SS, Proto AV et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. Radiology 1986; 160:319-327.
8. Leef JL 3rd, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am 2002; 40:123-143.
9. Mahoney MC, Shipley RT, Corcoran HL, Dickson BA. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. Am J Roentgenol 1990; 154:255-258.
10. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. Radiology 1995; 194:393-398.
11. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL, Midthun DE. Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. Radiology 1996; 201:447-455.
12. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 2000; 214:73-80.
13. Swensen SJ, Morin RL, Schueler BA, Brown LR, Cortese DA, Pairolo PC, et al. Solitary pulmonary nodule: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material a preliminary report. Radiology 1992; 182:343-347.
14. Littleton JT, Durizch ML, Moeller G, Herbert DE. Pulmonary masses: contrast enhancement. Radiology 1990; 177:861-871.
15. Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, Nemoto T, Matsumoto K, Miki H, et al. Solitary pulmonary nodule: preliminary study of evaluation with incremental dynamic CT. Radiology 1995; 194:399-405.
16. Zhang M, Kono M. Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT. Radiology 1997; 205:471-478.
17. Arslan G, Özkaynak C, Çubuk M, Kabaalioglu A, Sindel T, Lüleci E. Soliter pulmoner nodül: dinamik spiral BT ile inceleme. Tani Girişim Radyol 1999; 5:285-291.
18. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, Braverman RM, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. Radiology 1986; 160:307-312.
19. Stark P, Wong V, Gold P. Solitary pulmonary granuloma with marked enhancement on dynamic CT scanning. Radiologie 1988; 28:489-490.

Sorumlu Yazar: Dr. Mustafa Fatih ERKOÇ

Sivas Numune Hastanesi Radyoloji Kliniği, Sivas

Tel: 0 532 697 79 32 - E-mail: drerkoc@gmail.com

## Rekonstruksiyonda Çok Amaçlı Kullanılabilen Bir Seçenek: Latissimus Dorsi Kası

*A Versatile Muscle For Salvage Reconstruction: Musculus Latissimus Dorsi*

Murat SARICI<sup>1</sup>, Dağhan IŞIK<sup>2</sup>, Ahmet KAHRAMAN<sup>3</sup>, Ömer Faruk KOÇAK<sup>2</sup>, Bekir ATİK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bitlis Devlet Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Bitlis-TÜRKİYE

<sup>2</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Van-TÜRKİYE

<sup>3</sup> Özel Kütahya Kent Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Kütahya-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:29.01.2012

Kabul Tarihi:..21.03.2012

### Özet

**Giriş:** Latissimus dorsi vücudun birçok bölgesinde defektlerin onarımında çok amaçlı olarak kullanılabilen bir kastır.

**Yöntem ve Gereçler:** 2007-2011 seneleri arasında farklı bölge ve nitelikteki 12 hastaya ait çeşitli defektler gerek pediküllü gerekse serbest latissimus dorsi kas transferi ile onarıldı. Defektin özelliklerine göre kas kaldırılırken beraberinde bir deri adası veya skapuladan bir kemik segmenti flebe dahil edildi.

**Bulgular:** Kasın geniş olması ve iyi kanlanması sayesinde travmalar, enfekte yaralar, kanser cerrahisi sonrası ortaya çıkan veya doğumsal olarak var olan geniş ve problemlili defektlerin rahatlıkla onarılabilmesi, deneyimsiz cerrahlar için öğrenme periodunun kısa ve kolay olması gibi avantajlarının yanısıra kol adduksiyonundaki hafif zorluk ve verici sahada kalan skar izi gibi olumlu özellikleri de mevcuttur.

**Sonuç:** Her türlü defekte kolay adapte edilebilirliği, iyi vaskülarizasyonu ile bakteriyel kontaminasyona dirençliliği ile bu flep rekonstrüksiyonda iyi bir seçenektir.

**Anahtar Kelimeler:** Latissimus dorsi, defekt, rekonstrüksiyon,

### Abstract

**Introduction:** Latissimus dorsi muscle is a versatile source for defect reconstruction for many areas of the body.

**Material Methods:** Between 2007 and 2011, 12 defects were reconstructed using latissimus dorsi flap. Depending on the defect, flaps were transferred as a pedicled flap on its major pedicle, and segmental pedicles or a free flap and with a skin island, or a part of scapula was contained in the muscle during flap elevation.

**Results:** The size and good vascularization are great advantages in covering large and problematic wounds which may occur after trauma, cancer surgery and congenital defects. Other advantages are easy harvesting and quick and easy learning period for inexperienced plastic surgeons. Disadvantages are restriction in adduction of arm and donor site scar.

**Conclusion:** In order to obtain well-vascularized tissue with good resistance to bacterial contamination and flexibility to shape into the defects, latissimus dorsi flap is a useful surgical option.

**Keywords:** Latissimus dorsi, defect, reconstruction

## Giriş

Latissimus dorsi kası gövdenin arka kısmını iki taraflı örten, düz ve üçgen biçiminde 20 cm den 40 cm ye uzanabilen vücudun en büyük kasıdır. Bu kasın proksimal yapışma yeri iliak kenar ve torakolomber fasiya distali ise humerusun intertuberküler oyuğudur. Görevi humerusa adduksiyon, iç rotasyon ekstensiyon yaptırmaktır. Plastik cerrahi pratiğinde ilk kullanımı 1896 yılında Tansini tarafından tanımlanmıştır. Tansini, kası superior tabanlı olarak kullanmıştır. Mathes-Nahai kas flepleri sınıflamasına göre tip 5 sınıfına dahil olan kas hem dominant pedikülü olan torakodorsal arter üzerinden hem de sekonder segmental pedikülleri olan posterior interkostal arter ve lumbar arterler üzerinden kaldırılabilir (1).

Bu kas pediküllü olarak bölgesel kullanılabilmesi gibi uzun ve geniş çaplı güvenilir pedikülü ile uzak bölgelere de serbest flep olarak aktarılabilir. Kasın beslenmesini sağlayan arter, aksiller arter kökenli subskapular sistemdir. Bu subskapular sistem üzerinden kaldırılan flep ile 5-15 cm ye kadar pedikül elde edilebilir. Ayrıca flebin besleyici arterine bir de daha geniş çapta ven eşlik etmektedir. Serbest flep olarak ilk transferi 1976 yılında Baudet ve ark. tarafından uygulanmış ve mikrocerrahi teknikleri geliştikçe bu flebin kullanım alanları da artmıştır (1,2).

Geniş gövdesi ile büyük defektlerin kapatılması, çok iyi kanlanması ile enfekte defektlerde kullanımı, üst ekstremitte yaralanmalarında fonksiyonel ünite olarak taşınması gibi, saçlı deriden ayağa kadar vücudun bütün bölgelerinde güvenle kullanılabilmesi sayesinde bu flep plastik cerrahlar için hayat kurtarıcı niteliktedir.

Bu yazımızda latissimus dorsi kas ve kas-deri flebi kullanımını ile ilgili deneyimlerimizi ve bu flebin kullanım alanlarını aktarıyoruz.

## Yöntem ve Gereçler

2007 ile 2011 yılları arasında toplam 12 hastaya ait ön kol, posterior torakal, lumbar, tibia ön yüzü, yüz ve memedeki defektler latissimus dorsi kası kullanılarak onarıldı. Bu defektlerin 5'i travma sonrası, 6'sı tümör cerrahisi sonrası ve 1'i de doğumsalıdır.

## Cerrahi Teknik

Flebin planlaması kasın anterior kenarının işaretlenmesi ile başlar, kasa zorlu kontraksiyon yaptırılarak kas kenarı posterior aksiller çizgide görünür ve palpe edilir hale getirilir. Kasın üst sınırı için skapulanın uç noktası ve alt sınırı için ise vertebral kolon ve posterior iliak kenar işaretlenir. Eğer kas ile birlikte cilt adasına da ihtiyaç varsa derinin laksitesine bağlı olmak üzere donör alanın primer kapatılmasına müsaade edecek kadar ortalama 7-10 cm genişliğinde bir cilt adası flebe dahil edilebilir. Ortaya çıkan

defekt primer kapanmazsa kısmi kalınlıkta bir deri grefti ile kapatılabilir.

Bütün operasyonlar genel anestezi altında yapıldı, hastalar o taraf gövde, aksilla, omuz ve üst ekstremitte açıkta kalacak şekilde lateral dekübit pozisyonda yatırıldı. Flep elevasyonuna cilt adasının çevresine yapılan insizyonlarla başlandı, bu insizyon yeterli gelmediğinde insizyonlar uzatıldı. Cilt adasının gerekli olmadığı durumlarda insizyonlara posterior aksilladan başlandı. Latissimus dorsi kası ve serratus anterior kası arasındaki plan bulunarak bu plandan diseksiyona devam edildi, nörovasküler pedikül bulunarak serratus anteriora giden dalı bağlanarak kesildi.

Majör besleyici damarları üzerinden kaldırılan fleplerde kas tamamen eleve edildikten sonra lumbar ve posterior interkostal arterlerden gelen minör vasküler pedikülleri kesildi. Minör pediküller üzerinden yapılacak aktarımlarda ise torakodorsal arter ve eşlik eden venöz yapılar bağlanarak kesildi. Uzak bölgelere yapılan serbest aktarımlarda flep majör pedikülü üzerinden kaldırıldı ve gerektiği halde pedikül subskapular sistemin kullanılması ile uzatıldı.

Tüm operasyonlar sonrası donör alanlara bir adet aktif dren kondu ve tamamı primer onarıldı.

## Tartışma

Herhangi bir bölgedeki defektin kapatılması sırasında rekonstrüksiyon piramidi her zaman akılda tutulmalı ve ona uygun davranılmalıdır. Defektin yeri, genişliği, derinliği, tabanda ortaya çıkardığı hayati organ veya dokular, enfekte olup olmaması durumu, meydana getirdiği fonksiyonel kayıplar göz önünde bulundurulmalı ve bu bulgular ışığında bu basamaklardan en uygun olanı tercih edilmelidir.

Defektin özellikleri nedeni ile primer kapatma, sekonder iyileşmeye bırakma, deri greftleri veya lokal flepler ile onarım gibi yöntemlerin kullanılamayacağı durumlarda latissimus dorsi kası, yalnızca kas flebi veya cilt ve skapuladan bir kısmı flebe dahil edilerek vücudun her bölgesine rahatlıkla taşınabilen bir fleptir.

Üst ekstremitedeki geniş, tabanında tendon, damar-sinir paketi veya kemiği açıkta bırakan defektlerde pediküllü latissimus dorsi flebi sıkça kullanılmaktadır (3-6). Flep geniş gövdesi ve her defekte adaptasyon kolaylığı ile bu bölgede sık tercih edilmekte ve yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Ayrıca bazı sirküler defektlere taşınan kas, beslenmesinin çok iyi olması nedeni ile defektin distaline vasküler destek sağlayarak muhtemel amputasyonlardan da korumaktadır. (Resim 1,2,3) Bu bölge defektlerinde latissimus dorsiden başka random paternli abdominal flepler veya aksiyal beslenme paternli kasık flepleri de kullanılabilir (7). Fakat abdominal fleplerin iyi olmayan vasküler beslenmesi, yağ nekrozu ihtimalinin yüksekliği ve do-



nör sahanın deri grefti ile kapatılma ihtiyacı bu fleplerin tercihini sınırlamaktadır. Kasık flebi ile onarımda ise, donör saha geniş defektleri kapatmada yetersiz kalmaktadır ve ek olarak flep ile üst ekstremiteye uygun pozisyon verilmesi de güçtür (3).



**Resim 1:** Üst ekstremitede defekti



**Resim 2:** Üst ekstremitede defekti için kaldırılmış latissimus dorsi flebi



**Resim 3:** Geç postoperative görünüm

Bu flep üst ekstremitede sadece defekt onarımı için değil fonksiyonel kayıpların yerine konmasında da kullanılmaktadır. Dirsek fleksiyonunun yapılamadığı muskulokutanöz sinir geri dönüşümsüz hasarlanmalarında, brakial pleksus yaralanmalarında veya biceps kas fonksiyonunun travma,

iskemi, poliomiyelit veya tümör nedeni ile kaybında latissimus dorsi kasının pediküllü aktarımı ile dirseğe yeniden fleksiyon kuvveti kazandırılabilir (8).

Pediküllü aktarımda sık kullanılan bir diğer alan meme rekonstrüksiyonudur. Meme kanseri nedeni ile yapılan mastektomiler veya travmatik meme defektleri sonrası rekonstrüksiyonda latissimus dorsi uzun yıllardır kullanılan bir seçenektir. Bu kas, üzerindeki deri adası ile birlikte hem memeye dolgunluk verir hem de cilt defektlerini örter. Meme dolgunluğunun bu kas ile yeterince sağlanamadığı durumlarda silikon protezler de bu rekonstrüksiyona eklenebilir (Resim 4,5,6). Transvers rektus abdominis kas flebinin tanımlanmasından sonra rektus kası meme rekonstrüksiyonu için otolog doku kullanımında latissimus dorsi kasının yerini almış ve zamanla bu kasın kullanımı bir çok modifikasyonla hızla artmıştır (9,10). Ancak rektus flebinin kontrendike olduğu aşırı şişman veya zayıf, abdominal hernisi olan, diyabet ve uzun süreli sigara kullanım öyküsü olan ve 65 yaş üzeri hastalarda veya bu flep ile onarım sonrası görülen kısmi veya tam flep kayıplarında latissimus dorsi kası halen ilk alternatif olarak yerini korumaktadır (11,12).



**Resim 4:** GMeme rekonstrüksiyonunda LD flebi ile birlikte silikon protez kullanımı



**Resim 5:** Meme rekonstrüksiyonunda LD flebi



**Resim 6:** Postoperatif görünüm

Lomber ve alt posterior torakal bölge defektlerinin onarımında da bu kasın ilerletme şeklinde kullanımı başarı ile uygulanmaktadır. İlk olarak McCrow tarafından vertebra- lar üzerindeki geniş defektleri kapatmada bilateral ilerlet- me şeklinde tarif edilmiştir. Bu flep özellikle geniş menin- gomyelosomal defektlerinin rekonstruksiyonu için gereken; dura onarımı üzerine gergin olmayan ve iyi kanlanan doku getirmek, sutur hattının dural onarımdan uzak olması gibi şartları sağladığından bu defektlerde sıkça kullanılmak- ta ve yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır (13,14). Kas lomber bölge ve iliak kanat defektlerinin onarımında ise ters akımlı olarak segmental pedikülleri üzerinden güvenle kaldırılabilmekte ve defekte adapte edilebilmektedir (Re- sim 7,8).



**Resim 7:** Posterior torakal ve lomber defect rekonstrüksiyon- da LD flebi

Mikrocerrahi tekniklerin ilerlemesi ile latissimus dorsi kası uzak bölgelere de taşınabilir hale gelmiştir. Serbest flep olarak en sık taşındığı yer ise alt ekstremité defektleri- dir. Geniş bacak defektleri özellikle de distal 1/3 te yerleş-

miş olanlar lokal flep seçeneklerinin çok sınırlı oluşu ne- deniyle sıklıkla serbest fleplere ihtiyaç duymaktadır. Özel- likle yüksek enerjili travmalar sonrası olan açık kırıklar ar- dışık debridmanlar sonrası kırık hattının açıkta kaldığı ge- niş defektler ile sonuçlanmaktadır. Bu bölgeye getirilecek iyi kanlanan bir doku sadece defekti kapatmakla kalmayıp aynı zamanda o ekstremitéyi de kurtarmış olacaktır (15) (Resim 9,10).



**Resim 8:** Postoperatif görünüm



**Resim 9:** Alt ekstremité defekti



**Resim 10:** Alt ekstremité defekti rekonstrüksiyonunda LD kas- deri flebi



Alt ekstremitenin osteomyelite bağlı kronik yaralarında da bu flep güvenle kullanılmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki kas ve kas-deri flepleri kronik yaralarda bakteriyel invazyona daha dayanıklıdır ve çok iyi vaskülarizasyon ağı ile bakteriyel eradikasyonu deri ve fasiyokutan fleplerden daha iyi yapmaktadırlar. Bu yaralarda latissimus dorsi kası yalnızca defekti kapatmakla kalmayıp aynı zamanda osteomyelit gibi enfeksiyonları da tedavi etmektedir.

Baş bölgesinde kullanımı ise hem ölü boşlukların doldurulması olarak estetik görünümün düzeltilmesi hem de skalp defektlerinin kapatılması gibi durumlarda endikedir (16). Maksiller bölge defektlerinde bu kastan sadece yumuşak doku defektlerinin kapatılmasında yararlanılabildiği gibi kısmi skapula dahil edilerek kompozit flep olarakta kemik defektleri dahil onarılabılır (17).

Bu kas ayrıca yüksek riskli toraks cerrahisinde ölü boşlukların kapatılmasında, doğumsal diafragma defektlerinin onarımında ve total falloplastide de güvenle kullanılmıştır (18-20).

Latissimus dorsi flebi değişken olmayan bir anatomisi ile kolay cerrahi diseksiyona sahip olması, birçok farklı tipte rekonstrüksiyon seçeneğine izin verecek tarzda geniş olması, gereğinde üzerindeki bir deri adası veya kısmi skapula ile kaldırılabilir olması, uzak aktarımlarda basit ve güvenilir mikrocerrahi anostomoza izin verecek kadar geniş çapta ve ven greftine ihtiyaç göstermeyecek kadar uzun bir vasküler pediküle sahip olması gibi avantajları ile vücudun her bölgesine güvenle aktarılabilecek ve ekstremitelerdeki sorunlu defektlere aktarıldığında ekstremitelere koruyucu olarak görev yapabilecek bir fleptir.

## Kaynaklar

1. Mathes SJ, Hansen SL. Flap Classification and Applications. In: Mathes SJ, Hentz VR (eds). Plastic Surgery. (2nd ed). Philadelphia: Saunders.
2. Ozek C, Erdem O, Bilkay U, Guner U, Celik N et al. Yumuşak doku rekonstrüksiyonunda serbest latissimus dorsi uygulamaları. Ege Tıp Dergisi 2001; 40 (1); 55-58.
3. Tan O, Atik B, Ergen B. Versatile use of the pedicled latissimus dorsi flap as a salvage procedure in reconstruction of complex injuries of the upper extremity. Annals of Plastic Surgery 2007; 59 (5); 501-506.
4. Abu Jamra FN, Akel SR, Shamma AR. Repair of major defect of the upper extremity with a latissimus dorsi myocutaneous flap: a case report. Br J Plast Surg. 1981; 34: 121-123.
5. Watumull D, Orenstein HH. Soft tissue coverage for the upper extremity. Orthopedics. 1993; 16: 459-465.
6. Keskin M, Duymaz A, Tosun Z, Savacı N. Brakiyal arter defektinin eşlik ettiği antekübital fossa yumuşak doku defektinin kapatılmasında pediküllü latissimus dorsi kas flebi transferi. Türk Plastik Rekonstruktif

ve Estetik Cerrahi Dergisi. Cilt 16/ Sayı 2

7. Groner JP, Weeks PM. Skin and soft tissue replacement in the hand. In: Smith JW, Aston SJ, eds. Plastic Surgery. Boston: Little, Brown and Company; 1991: 874-891.
8. Kawamura K, Yajima H, Tomita Y, Kobata Y, Shigematsu K, Takakura Y. Restoration of elbow function with pedicled latissimus dorsi myocutaneous flap transfer. J Shoulder Elbow Surg. 2007 Jan-Feb; 16(1): 84-90.
9. Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Plast Reconstr Surg. 1982; 69:216.
10. Hartrampf CR Jr, Bennet GK. Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient. Ann Surg. 1987; 205: 508.
11. Hunt KK, Baldwin BJ, Strom EA, Ames FC, McNeese MD, Kroll SS, Singlatery SE. Feasibility of postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. Ann Surg Oncol 1997; 4: 377-84.
12. Hammond DC, Simon AM, Khuthaila DK, Hoberman L, Sohn S. Latissimus dorsi flap salvage of the partially failed TRAM flap breast reconstruction. Plastic and Reconstructive Surgery 2007; 120 (2): 382-389.
13. Fontaine S, Gaede F, Berthe JV. The reverse turnover latissimus dorsi flap for closure of midline lumbar defects. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery 2008; 61: 917-924.
14. Kose AA, Karabağlı Y, Ozbayoglu C, Vural M, Aslantas A, Cetin C. Geniş Meningomyelom defektlerinin kapatılmasında çift taraflı latissimus dorsi ilerletme flebi. Turk Norosirurji Dergisi 2006; 16 (1): 45-47.
15. Liao JE, Pu LLQ. Reconstruction of a large upper tibial wound extending to the knee with a free latissimus dorsi flap: optimizing the outcomes. Microsurgery 2007; 27: 548-552.
16. Hierner R, Van Loon J, Goffin J, Van Calenberg. Free latissimus dorsi flap transfer for subtotal scalp and cranium defect reconstruction: Report of 7 cases. Microsurgery 2007; 27: 425-428.
17. Kosutic D, Uglesic V, Knezevic P, Milenovic A, Virag M. Latissimus dorsi-scapula free flap for reconstruction of defects following radical maxillectomy with orbital exenteration. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery 2008; 61: 620-627.
18. Barbosa RF, Rodrigues J, Correia-Pinto J et al. Repair of a large congenital diaphragmatic defect with a reverse latissimus dorsi muscle flap. Microsurgery 2008; 28: 85-88.
19. Abolhoda A, Bui TD, Milliken JC, Wirth GA. Pedicled latissimus dorsi muscle flap; routine use in high-risk thoracic surgery. Tex Heart Inst J 2009; 36 (4): 298-302.
20. Perovic SV, Djinic R, Bumbasirevic M, Djordjevic M, Vukovic P. Total phalloplasty using a musculocutaneous latissimus dorsi flap. BJU Int 2007 Oct; 100(4): 899-905.

Sorumlu Yazar: Dr. Murat SARICI

Bitlis Devlet Hastanesi,

Plastik Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Kliniği

Tel: 0 (434) 246 84 29

E-mail: drmuratsarici@yahoo.com



## Total Tiroidektomi: Klinik Deneyimlerimiz

### Total Thyroidectomy: Our Clinical Experience

Muzaffer AKKOCA<sup>1</sup>, Hakan BULUŞ<sup>1</sup>, Alper YAVUZ<sup>1</sup>, Altan AYDIN<sup>1</sup>, Ahmet KOYUNCU<sup>1</sup>, Ali COŞKUN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:25.01.2012

Kabul Tarihi:21.03.2012

### Özet

**Giriş:** Tiroid hastalıklarında cerrahi tedavinin amacı en etkin tedaviyi düşük komplikasyon ve nüks oranlarıyla sağlamaktır. Total tiroidektomi operasyonu yüksek komplikasyon oranları nedeniyle sadece kanser hastalarında tercih ediliyordu. Kapsüler disseksiyon tekniğiyle yapılan total tiroidektomi ameliyatlarında cerrahi amaca ulaşılabilir.

**Yöntem ve Gereçler:** Genel cerrahi kliniğimizde Ağustos 2006-Ağustos 2010 tarihleri arasında benign veya malign tiroid hastalığı nedeniyle opere edilen hastalar değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, ameliyat endikasyonu, post-operatif komplikasyon verileri her bir hasta için kaydedildi.

**Sonuçlar:** Hastaların yaş ortalaması 50.34+12.24 (19-78) idi ve hastaların 202 (%77)'si kadındı. Ameliyat endikasyonları 216 (%81.8) hastada multinodüler guatr, 34(%12.9) hastada diffüz guatr ve 14 (%5.3) hastada maligniteydi. Postoperatif dönemde hastaların 18'nde(%6.8) komplikasyon izlendi. 5 hastada rekürren sinir paralizisi (2'sinde kalıcı) ve 6 hastada (1'inde kalıcı) hipoparatiroidi saptandı.

**Tartışma:** Düşük komplikasyon oranları nedeniyle total tiroidektomi uygun hastalarda güvenli bir şekilde uygulanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Total tiroidektomi, guatr, hipoparatiroidizm

### Abstract

**Introduction :**The goal of surgical treatment of thyroid diseases is to provide the most effective treatment with low complication and recurrence rates. Total thyroidectomy was preferred only in patients with cancer, due to high complication rates. The surgical aim can be reached in the total thyroidectomy operations with capsular dissection.

**Material and Methods:** We evaluated patients, who underwent totally thyroidectomy for benign or malignant thyroid disease between August 2006 and August 2010 in our Department of General Surgery. The age, sex, indication of operation, postoperative complication rates were recorded for each patient.

**Results:**The median age of patients was 50.34+12.24 years (range 19-78) and 202 (77%) patients were female. Indications of operations were 216 (81.8%) multinodular goitre, 34 (12.9%) diffuse goitre, 14 (5.3%) malignant condition. Postoperative complications were presented in postoperative period in 18(6.8%) patients; corresponding to recurrent laryngeal nerve injuries 5 (2 permanent) and hypoparathyroidisms 6 (1 permanent).

**Conclusion:** Total thyroidectomy operation can be performed confidently in appropriate patients with low complication rates.

**Keywords:** Total thyroidectomy, goitre, hypoparathyroidism

## Giriş

Total tiroidektomi ameliyatı 20. yy'ın son çeyreğine kadar kanser etyolojisi dışında tercih edilen bir ameliyat türü değildi (1). Çoğu cerrah kalıcı rekürren sinir hasarı ve kalıcı hipoparatiroidi gibi komplikasyonlar nedeniyle bu ameliyattan kaçınırdı (2). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda total tiroidektomi ameliyatı yapılan hastalardaki kalıcı rekürren sinir hasarı ve kalıcı hipoparatiroidi komplikasyon oranlarının subtotal tiroidektomi yapılan hastalarla benzer oranlarda olduğu görülmüştür (3,4). Üstelik Graves hastalığı ve multinodüler guatr gibi benign tiroid hastalıklarında daha düşük nüks oranlarına sahip olması ve ameliyat sonrası L-Tiroksin ile daha kolay doz ayarlaması yapılabilmesi total tiroidektomi ameliyatını daha ön plana çıkarmıştır (5,6).

Total tiroidektomi ameliyatları günümüzde güvenle yapılan cerrahi girişimlerdir; ancak postoperatif dönemde hipoparatiroidi, vokal kord paralizi, enfeksiyon, hemoraji ve hematoma gibi komplikasyonlardüşük oranlarda da olsa bildirilmektedir (7). Günümüzde giderek artan tiroidektomi ameliyatlarının uygun endikasyonlar ve tekniklerle yapılması komplikasyonların azalmasında çok önemlidir. Bu çalışmada kliniğimizde benign veya malign tiroid hastalıkları nedeniyle total tiroidektomi ameliyatı yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek sonuçlar literatür ile karşılaştırıldı.

## Yöntem ve Gereçler

Ağustos 2006 ve Ağustos 2010 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde, benign veya malign hastalıklar nedeni ile total tiroidektomi yapılan 264 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cins gibi demografik özellikleri, ameliyat endikasyonları, postoperatif dönemde gelişen kanama, lokal yara yeri problemi, geçici ve kalıcı rekürren laringeal sinir hasarı, geçici ve kalıcı hipokalsemi ve histopatolojik değerlendirme sonuçları kaydedildi.

Ameliyat endikasyonları bası semptomları olan guatr, medikal tedaviden yarar görmeyen hipertiroidizm, malignite ihtimali ya da kozmetik nedenler idi. Herhangi bir nedenle subtotal tiroidektomi, totale yakın tiroidektomi ve nüks vakalar nedeni ile yapılan tiroidektomi hastaları çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara ameliyat öncesi dönemde tiroid fonksiyon testi, tiroid ultrasonografisi ve malignite şüphesi olan olgulara tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılarak ameliyat endikasyonları belirlendi. Dev ve retrosternal uzanım gösteren, malignite şüphesi veya tanı-

sı olan bazı olgularda tiroid sintigrafisi ve boyun tomografisi gibi tanı yöntemlerine de başvuruldu.

Tüm hastalara her iki rekürren laringeal sinir ve 3-4 adet paratiroid bez görülüp korunacak şekilde focus harmonik scalpel cihazı yardımıyla standart cerrahi prosedürlere uyularak total tiroidektomi yapıldı. Total tiroidektomi yapılan olguların hepsine her iki loju da drene edecek şekilde vakumlu dren yerleştirildi. Hastaların ameliyat sonrası dönemde ortalama 48. saatte drenleri çekildi.

6 aydan daha uzun süre devam eden ve indirekt laringoskopik muayene ile belirlenmiş sinir hasarları kalıcı, 6 aydan kısa sürede düzelen hasarlar ise geçici sinir hasarı olarak kabul edildi. Ameliyat sonrası dönemde 6 aydan daha uzun süre vitamin D ve kalsiyum replasmanına ihtiyaç duyulması kalıcı hipoparatiroidi, 6 aylık süreç içerisinde replasman ihtiyacının ortadan kalkması geçici hipoparatiroidi olarak tanımlandı .

Hastaların ameliyat sonrası 4. Gün, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. aylarda kontrolleri yapıldı. Hipoparatiroidi, sinir hasarı, kanama ve seroma tiroidektomiye özgül komplikasyonlar olarak belirlendi. Takiplerde hastaların fizik muayene ile yara yerleri, tiroid fonksiyon testleri, kalsiyum düzeyleri değerlendirildi. Ses problemi olanlara indirekt laringoskopi yapıldı. Hastalara ameliyat sonrası 4. günde L-tiroksin başlandı. Aylık tiroid fonksiyon testi sonucuna göre doz ayarlaması yapıldı ve TSH'nın normal düzeylerde (TSH:0.270-4.200 uIU/mL) tutulması amaçlandı. Kalsiyum seviyesinin 8 mg/dL'nin altına düşmesi ve semptomatik olması halinde hipokalsemi düşünüldü ve kalsiyum replasmanı yapıldı. Ses kısıklığı olup indirekt laringoskopide vokal kord hareketlerinde azalma ya da paralizi tespit edilen hastalarda rekürren laringeal sinir hasarı düşünüldü. Ameliyat sonrası 4. haftada yara yeri problemi olmayan, tiroid fonksiyon testleri ve kalsiyum düzeyleri replase edilmeden normal seyreden ve ses problemi olmayan hastalar daha ileri takibe alınmadılar.

## Bulgular

Ağustos 2006 ile Ağustos 2010 tarihleri arasında yaşları 19 ile 78 arasında değişen (ortalama 50.34+12.24) toplam 264 hastaya total tiroidektomi yapıldı. Hastaların 202'si kadın, 62'si erkekti (kadın:erkek=3.25:1). Klinik olarak 216 (%81.8) hastada multinodüler guatr, 34(%12.9) hastada diffüz guatr ve 14 (%5.3) hastada malignite mevcuttu (Tablo -1). Ameliyat öncesi dönemde 116 hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı ve 14 hastada malign sitoloji sonucu geldi (%12). Tiroid kanseri nedeniyle ameliyat edilen 14 hastanın 8'ine total tiroidektomi ve santral

kompartman lenf nodu diseksiyonuna ilave olarak unilaterale fonksiyonel boyun diseksiyonu da yapıldı.

**Tablo 1-**Hastalarda tanı dağılımı.

Cerrahi Öncesi Tanı	Hasta Sayısı (n:264)	Hastaların Yüzdesi (%)
Ötiroid multinodüler guatr	203	76.8
Toksik multinodüler guatr	13	4.9
Ötiroid difüz guatr	16	6
Toksik difüz guatr	18	6.8
Tiroid kanseri	14	5.5
Papiller kanser	12	4.5
Foliküler kanser	2	0.7
Meduller kanser	1	0.3

**Tablo 2-**Postoperatif Komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	Hasta Sayısı (n:264)	Hastaların Yüzdesi (%)
Unilateral sinir paralizisi(kalıcı)	2	0.75
Unilateral sinir paralizisi (geçici)	3	1.13
Hipoparatiroidi (kalıcı)	1	0.37
Hipoparatiroidi (geçici)	5	1.89
Kanama	0	0
Seroma	4	1.51
Kesi yeri enfeksiyonu	3	1.13

Ameliyat ettiğimiz hastaların hiçbirinde mortalite, kanama nedeni ile reoperasyon ve geçici veya kalıcı bilateral rekürren sinir paralizisi gibi komplikasyonlar gelişmedi. Tablo-2’de görüldüğü gibi 2 hastada kalıcı unilateral rekürren sinir paralizisi, 3 hastada geçici unilateral rekürren sinir paralizisi, 1 hastada kalıcı hipoparatiroidi ve 5 hastada geçici hipoparatiroidi komplikasyonları izlendi.

Kalıcı unilateral rekürren sinir paralizisi gelişen hastalardan biri papiller tiroid kanseri diğeri de retrosternal uzanım gösteren multinodüler guatr hastası idi. Yine 3 hastada kesi yeri enfeksiyonu, 4 hastada da drenaj gerektiren seroma izlendi. Kesi yeri enfeksiyonu gelişen hastaların hiçbirinde drenaj gereksinimi olmadı. 3 hastanın da kesi yeri enfeksiyonu 500 mg oral 2. kuşak sefalosporin tedavisi ile geriledi. Geçici hipoparatiroidi gelişen hastaların hepsi oral kalsiyum ve D vitamini ile 3. ay kontrollerinde tedavinin kesilmesine rağmen normal serum kalsiyum seviyesine sahip idi. Tiroid meduller kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve bilateral fonksiyonel boyun diseksiyonu da yapılan bir olguda 6 ay boyunca oral kalsiyum ve D vitamini verilmesine rağmen serum kalsiyum seviyeleri normale dönmedi

ve olgu kalıcı hipoparatiroidi olarak kabul edildi.

Hastaların ameliyat sonrası patoloji sonuçlarına göre 210’nda (%79.5) benign multinodüler guatr saptanmakla birlikte 21 hastada da (%7.95) tiroid kanserine rastlandı. Bunlardan 17’si papiller tiroid kanseri, 3’ü foliküler kanser, 1’i de meduller kanser olarak geldi.

## Tartışma

Tiroid hastalıklarının cerrahi tedavisinde amaç en az komplikasyon ve en az nüks oranları ile en etkili tedaviyi gerçekleştirmektir. Günümüzde cerrahi tekniğin ilerlemesi, hormon replasmanı ve monitorizasyonundaki kolaylıklar ve subtotal ameliyatlara bağlı yetersiz cerrahi ve nüks oranları nedeniyle, bazı benign tiroid hastalıklarının tedavisinde total tiroidektomi giderek daha fazla uygulanmaya başlamıştır (8,9). Kliniğimizde sınırlı vakalar dışında kapsüler diseksiyon tekniği ile yapılan total tiroidektomi tercih ettiğimiz ameliyat şeklidir.

Kapsüler diseksiyon tekniği ile inferior tiroid arteri kökünden değil, tiroide girdiği yerden uç dalları bağlamayı gerektirir. Bu şekilde paratiroid bezlerin beslenmesi korunmuş olur ve hipokalsemi riski en aza indirilir. Rekürren laringeal sinir daima ekstrakapsüler seyrettiği için, kapsüler diseksiyon yöntemi ile tiroide yakın çalışılarak hasar oranını düşürmek mümkün olabilir. Bizim çalışmamızda unilateral kalıcı sinir hasarı %0.75 olarak düşük oranda bulunmuştur.

Tiroidektomi ameliyatları sonrası ortaya çıkan en önemli komplikasyonlar, kanama, rekürren laringeal sinir paralizisi ve paratiroid bezin hasarı sonucu hipokalsemi gelişimidir. Tiroidektomi sonrası morbiditeyi azaltmadaki en önemli faktör cerrahi tekniktir. Ameliyat esnasında rekürren laringeal sinirin gözlenmesi, paratiroid bezlerin kanlanması ve korunması ve iyi bir hemostaz sağlanması ile komplikasyon oranları düşürülebilmektedir(10,11).

Kalıcı hipokalsemi insidansı total tiroidektomi, tekrarlayan tiroidektomi ve tiroidektomi ile beraber boyun diseksiyonu yapılan hastalarda anlamlı olarak artmaktadır. Bununla beraber benign ötiroid hastalık nedeniyle lobektomi veya subtotal tiroidektomi yapılan vakalarda risk azalmaktadır. Kalıcı ve geçici hipoparatiroidi oranları literatür verileri ile uyumlu olarak çalışmamızda sırasıyla % 0.37, %1.89 olarak bulunmuştur.

Tiroidektomi sonrası yaşamı tehdit eden kanama oranı literatürde %0.25-2.3 arasında bildirilmiştir (12). Gelişebilecek olan bir kanamaya bağlı büyüyen bir hematoma solunum yollarına bası yapar ve acil eksplorasyon nedenidir. Bu durum genelde postoperatif ilk 24 saat içinde ortaya çıkar (13).

Bu tür bir kanamayı engellemede en önemli faktör



ameliyat esnasında dikkatli ve özenli çalışarak iyi bir hemostaz sağlanmasıdır. Literatürde kanama gelişiminin rezeksiyon miktarı ile değil de hemostaz ve özenli bir cerrahi ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir(8). Bu çalışmada hayatı tehdit eden bir kanama görülmemiştir.

Çalışmamızda lokal yara yeri infeksiyonu %1.13, seroma gelişimi % 1.51 oranında görülmüş olup, rezeksiyon sınırı ile yara yeri problemleri görülmesi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Tiroidektomi sonrası lokal yara yeri problemleri oranlarımız literatür ile uyumlu bulunmuştur(10). Bu sonuçlar ışığında tiroidektomilerde yara yeri problemlerinin, tüm ameliyatlara için geçerli olan, iyi bir asepsi, antisepsi ve yeterli hemostaz sağlanması ile önlenebileceği kanısındayız.

Sonuç olarak; her ne kadar total olmayan tiroidektomi ameliyatlarında rekürren laringeal sinir hasarı ve hipoparatiroidi görülme oranı total tiroidektomiden düşük olmasına rağmen, total tiroidektomi literatür verileri de gözönüne alındığında güvenli bir cerrahi prosedürdür. Total tiroidektomi endikasyonu olan hastalarda düşük morbidite ve mortalite oranlarıyla, deneyimli cerrahlar tarafından uygun ve etkili bir tedavi tekniği olarak kullanılabilir.

## Kaynaklar

1. Gough IR, Wilkinson D. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. World J Surg 2000;24:962-5.
2. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases. World J Surg 2002;26:1468-71.
3. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. Br J Surg 2004;91:569-74.
4. Younes N, Robinson B, Delbridge L. The aetiology, investigation and management of surgical disorders of the thyroid gland. Aust N Z J Surg 1996;66:481-90.
5. Thomusch O, Sekulla C, Dralle H. Is primary total thyroidectomy justified in benign multinodular goiter? Results of a prospective quality assurance study of 45 hospitals offering different levels of care. Chirurg.2003; 74: 437-43.
6. Tezelman S, Borucu D, Senyürek Y, Tunca F, Terzioğlu T. The Change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter. World J Surg 2009;33:400-405.
7. Ozbas S, Kocak S, Aydıntug S, Cakmak A, Demirkiran MA, Wishart GC. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. Endocr J 2005;52:199-205
8. Müller PE, Kabus S, Robens E, Spelsberg F. Indications, risks and

acceptance of total thyroidectomy for multinodular benign goiter. Surg Today 2001; 31: 958-962.

9. Zambudio AR, Rodriguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. Ann Surg 2004; 240 (1): 18-25.

10. Koyuncu A, Dokmetas HS, Turan M, Aydın C, Karadayi K. Comparison of different thyroidectomy techniques for benign thyroid disease. Endocrine J 2003; 50(6): 723-727.

11. Dener C. Complication rates after operations for benign thyroid disease. Acta Otolaryngol 2002; 122 (6): 679-683.

12. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. Surg Clin N Am 2004; 84 (3): 849-874.

13. Husein M, Hier MP, Al-Abdulahadi K, Black M. Predicting calcium status postthyroidectomy with early calcium levels. Otolaryngol Head neck Surg 2002; 127 (4): 289-293.

Sorumlu Yazar: Dr. Muzaffer AKKOCA

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Tel:356 90 00

E-mail:muzafferakk@gmail.com

## Çeşitli Klinik Örneklerin EZN Boyama ve Tüberküloz Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi

### *Evaluation of EZN Staining and Tuberculosis Culture Results of Various Clinical Samples*

Görkem YAMAN<sup>1</sup>, Mehmet PARLAK<sup>2</sup>, Meryem DEMİROL<sup>3</sup>, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU<sup>4</sup>, Mustafa BERKTAŞ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Düzen Laboratuvarları Grubu, İstanbul-TÜRKİYE

<sup>2</sup> Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Van-TÜRKİYE

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir-TÜRKİYE

<sup>4</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:20.12.2011

Kabul Tarihi:21.03.2012

### Özet

**Amaç:** Ocak 2008- Aralık 2009 yılları arasında çeşitli kliniklerden tüberküloz (tbc) laboratuvarına gönderilen örneklerden hazırlanan boyalı preparat ve mikobakteri kültür sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Yöntem ve Gereçler:** Mikobakteriyolojik inceleme için gönderilen toplam 572 örnek hem EZN hem de mikobakteri kültürü yapılarak değerlendirildi. Kültür için, tüm örnekler Löwenstein-Jensen (LJ) ve BacT/ALERT 3D şişelerinin her ikisine birden ekildi.

**Bulgular:** EZN boyama yönteminin duyarlılığı %47, özgüllüğü %98 olarak bulundu. Kültür yöntemlerinden LJ'nin pozitiflik saptama oranı %81, BacT/ALERT 3D'nin ise %100 bulunurken, mikobakteri saptama hızları LJ için ortalama 20,5 gün, BacT/ALERT 3D sıvı kültür sisteminde ise 12,5 gün olarak saptandı.

**Sonuç:** Tüberküloz laboratuvarımızda yapılan EZN boyama yönteminin duyarlılığı diğer çalışmalarla uyumlu olarak düşük saptanmıştır. Diğer yandan otomatize kültür sistemi BacT/ALERT 3D'nin, geleneksel kültür yöntemi olan LJ ile kıyaslandığında, hızlı ve güvenilir olduğu görülmüştür. Ayrıca tüberkülozun doğru tanısı için EZN boyamanın tek başına yeterli olmadığı ve mutlaka kültür ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz, EZN, Löwenstein-Jensen, BacT/ALERT 3D.

### Abstract

**Objective:** In this study, stained preparation and tuberculosis (tbc) culture results from specimens that were sent from various clinics from January 2008 to December 2010 were evaluated retrospectively.

**Material and Methods:** A total of 572 samples were evaluated with Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) and mycobacteria cultures. The specimens were inoculated on both of the Lowenstein-Jensen (LJ) and BacT/ALERT 3D bottles for culturing.

**Results:** The sensitivity and specificity of EZN staining method were 47% and 98%, respectively. Positive detection rates of LJ and BacT/ALERT 3D were found as 81%, and 100%, respectively. Additionally, average detection period of tbc bacilli for LJ was 20,5 days whereas it was 12,5 days for BacT/ALERT 3D liquid culture system.

**Conclusion:** In this study the sensitivity of the EZN staining method was detected to be low in concordance with other studies. On the other hand, the automated BacT/ALERT 3D tbc culture system was rapid and reliable compared to traditional LJ culture method. Additionally, EZN staining method alone was not enough for accurate diagnosis of tuberculosis and it certainly should be supported with culture methods.

**Keywords:** Tuberculosis, EZN, Lowenstein-Jensen, BacT/ALERT 3D

### Giriş

Tüberküloz (tbc), insanlık tarihinin en eski ve en çok korkulan hastalıklarından biri olup basil ilk defa 1882 yılında Robert Koch tarafından gösterilmiştir (1,2). Tarihi bir hastalık olmasıyla beraber günümüzde de dünya çapında

önemli bir halk sağlığı problemi olarak önemini korumaktadır (3). Son zamanlarda özellikle moleküler tekniklerin gelişmesi ile birlikte 200 kadar mikobakteri türü tanımlanmış olup bunların birçoğu insanlarda hastalık etkeni olabilmektedir (4). Ancak TB olgularında en sık izole edilen tür *M.tuberculosis*'tir (1).

Tüberküloz kontrol sistemlerinin yetersizliği, hızlı nüfus artışı, göçler ve HIV enfeksiyonunun etkisiyle tüm dünyada tüberküloz insidansı artmaktadır (5). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılı verilerine göre 9.4 milyon yeni tbc vakası (139/100.000) bildirilmiş olup hastalığa bağlı ölüm, HIV negatif olgularda 1.3 milyon (20/100.000) olarak gözlenmiştir (6). Verem Savaşı Derneği 2009 yılı verilerine göre; Türkiye'de 17,781 yeni olgu olmak üzere toplam 19,694 vaka bildirilmiş ve bir önceki yıla oranla %4 düşüş görülmüştür (7).

Toplumdaki tbc hastalarının saptanması ve etkin biçimde tedavi edilmesi hastalıkla savaşta en önemli ilkedir (8). Mikobakteriyoloji laboratuvarları; tbc yaygınlığının kontrolü ve etkeni zamanında saptamada, izolasyon, tanımlama ve antibiyotik duyarlılık belirlenmesi aşamalarında önemli role sahiptir (9). Tbc'nin erken ve doğru tanısı, kontrol ve tedavide oldukça önemlidir. Tüberküloz tanısı için; klinik değerlendirme ile birlikte balgam incelenmesi ve mikobakteri kültürü yaygın olarak kullanılmaktadır (10). Hastadan alınan örneğin, aside dirençli boyama yöntemiyle boyanarak incelenmesi, hızlı, basit ve ucuz olmasına rağmen, bakterinin tür seviyesinde tanımlanmasına olanak sağlamadığı ve düşük duyarlılığı sebebiyle tanıda altın standart kültürdür (11). Mikobakteri üretimi için geleneksel besiyeri Löwenstein Jensen (LJ) besiyeridir. LJ dışında invitro testler ve subkültür için sıvı Middlebrook 7H9 besiyeri kullanımı da tavsiye edilmektedir (9). Tüberkülozun kontrol ve tedavi başarısı için mikobakterilerin hızlı ve duyarlı metodlarla tespiti temel oluşturmaktadır. Bu amaçla günümüzde radyometrik ve non-radyometrik sıvı kültür sistemleri (BacT/ALERT 3D) üretilmiştir (12,13).

Çalışmamızda çeşitli kliniklerden tüberküloz laboratuvarına gönderilen örneklerden hazırlanan boyalı preparat ve tbc kültür sonuçlarının retrospektif olarak incelenerek, Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama, konvansiyonel LJ besiyeri ve tam otomatik BacT/ALERT 3D kültür sistemlerinin performansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntem ve Gereçler

Laboratuvarımıza Ocak 2008 - Aralık 2009 tarihleri arasındaki 2 yıl boyunca mikobakteriyolojik inceleme için gönderilen toplam 2827 örneğin; 2061'i sadece EZN, 194'ü sadece tbc kültürü ve 572'si ise hem EZN hem de tbc kültürü yapılarak incelendi. EZN ve kültür sonuçlarının kıyaslanması için istatistik değerlendirme her iki yöntemin birlikte çalışıldığı 572 örnek üzerinde yürütüldü.

Steril vücut sıvıları (beyin omurilik sıvısı, parasentez, plevra mayii, vb.), direkt olarak 3000 g'de 15-20 dk. santifüj edildikten sonra dipteki çökeltiden önce yayma yapılarak EZN boyama ile preparat hazırlandı ve daha sonra LJ besiyerine ve BacT/ALERT 3D (bioMérieux SA, Fransa) sıvı kültür şişesine ekimler yapıldı. Kalan BOS örnek-

leri +4oC, diğer tüm örnekler ise -20oC buzdolabında saklandı.

Balgam, abse, idrar gibi örneklere ise N-asetil-L-sistein (NALC) + trisodyum sitrat + sodyum hidroksit karışımı ile dekontaminasyon işlemi uygulandı. Bu amaçla, TDC tüberküloz dekontaminasyon ve konsantrasyon uygulama kiti (RTA, Kocaeli, Türkiye) kullanıldı. Daha sonra örneklerden yayma yapılarak EZN boyama ile preparatlar hazırlandı. Mikroskopta incelenen preparatlarda, en az 100 alanda, bir ve üzeri asidorezistan basil görülmesi pozitif olarak değerlendirildi.

Kültür için dekontaminasyon-konsantrasyon yapılan örneklerden 0.5'er ml alınarak LJ besiyerine ve BacT/ALERT 3D sıvı kültür şişesine ekimler yapıldı ve kalan örnekler -20oC buzdolabında saklandı. Ekim yapılan besiyerleri pozitif sinyal vermediyse 6 hafta süreyle inkübe edildi. LJ besiyeri veya BacT/ALERT 3D sıvı kültür sisteminin herhangi birisinde üreme saptandığında yayma preparatı yapıp EZN boyanarak mikroskopik olarak doğrulandıktan sonra kültür pozitif olarak değerlendirildi. BacT/ALERT 3D sisteminde ilk 2 günde pozitiflik veren şişelerin incelenmesi sonucunda kontaminan bakteri saptandığında şişeden alınan örnek tekrar dekontaminasyon işlemine tabi tutularak yeni bir şişeye ekildi.

## Bulgular

EZN ve kültürün birlikte yapıldığı 572 klinik örneğin, 209'u (%36.5) idrar, 194'ü (%33.9) balgam, 114'ü (%20) çeşitli steril vücut sıvıları, 12'si (%2.1) mide açlık sıvısı (MAS) ile 43'ü (%7.5) çeşitli örnekten oluşmaktaydı. Değerlendirmeye alınan örnek tipleri ve kültür pozitiflik oranları tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Değerlendirmeye alınan örnek tipleri ve kültür pozitiflik oranları

Örnek tipi	Örnek Sayısı	%	Pozitif kültür sayısı	%
İdrar	209	36,5	1	0,5
Balgam	194	33,9	25	12,9
Parasentez	76	13,3	2	2,6
Plevra	29	5,1	0	0
MAS*	12	2,1	0	0
BOS**	9	1,6	2	22,2
Diğer	43	7,5	2	4,7
Toplam	572	100	32	5,6

\*MAS: Mide aspirasyon sıvısı, \*\*BOS: Beyin omurilik sıvısı

İncelenen örneklerden kültürde üreme olan 32 örneğin sadece 15'inde (%47) ARB saptanmıştır. EZN boyama pozitif toplam 27 örneğin 15'inde (%56) kültürde üreme olmuştur. Kültür pozitif bulunan örneklerin 25'ini (%78) balgam örneği oluşturmaktadır. 52 örnekte (%9) kontaminan



bakteri saptanarak tekrar dekontaminasyon yapılmıştır. Bu sonuçlara göre EZN boyama yönteminin duyarlılığı %47, özgüllüğü %98, pozitif prediktif değeri %56, negatif prediktif değeri %97, yanlış pozitiflik oranı %2, yanlış negatiflik oranı %53 ve doğruluğu %95 olarak bulunmuştur. İncelenen örneklerin direkt preparat ve kültür sonuçlarının karşılaştırması tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** İncelenen örneklerin EZN boyalı preparat ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması

	Kültür pozitif	Kültür negatif	Toplam
EZN pozitif	15	12	27
EZN negatif	17	528	545
Toplam	32	540	572

İstatistik olarak kıyaslanan 572 örneğin, 556’sı hem LJ besiyerine hem de BacT/ALERT 3D sıvı kültür sistemine ekilmiştir. 540 (%97) örnek hem LJ hem de BacT/ALERT 3D ile negatif bulunurken, pozitiflik saptama oranı LJ için %81 bulunmuştur. LJ besiyeri ve BacT/ALERT 3D sıvı kültür sisteminde üreme sonuçları tablo 3’de gösterilmiştir.

Her iki kültür yöntemi, üreme süreleri açısından değerlendirildiğinde LJ besiyerinde ortalama üreme süresi 20,5 gün iken BacT/ALERT 3D sıvı kültür sisteminde bu süre 12,5 gün olarak bulunmuştur.

**Tablo 3.** BacT/ALERT 3D kültür sisteminin Löwenstein-Jensen besiyeri ile karşılaştırması

	BacT/ALERT 3D Pozitif	BacT/ALERT 3D Negatif	Toplam
Löwenstein-Jensen (+)	13	0	13
Löwenstein-Jensen (-)	3	540	543
Toplam	16	540	556

## Tartışma

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini koruyan tüberküloz hastalığının tanısı için laboratuvarımıza gönderilen klinik örneklerden direkt preparatlar hazırlanıp EZN yöntemi ile boyanmakta, kültür için ise örnekler hem LJ besiyeri hem de BacT/ALERT 3D sistemine ekilmektedir.

Mikobakteriyel kültür için gönderilen örnekler, pulmoner ve ekstrapulmoner kaynaklı olmak üzere iki kısımda incelenir. Pulmoner kaynaklı örnekler (balgam, laringeal swab, gastrik lavaj sıvısı, bronşial yıkama, bronşial fırçalama) neredeyse her zaman flora ile kontamine. Ekstrapulmoner örnekler kontamine (idrara, dışkı, aspiratlar) ya da non-kontamine (kan, kemik iliği, suprapubik idrar örnekleri, BOS veya diğer vücut sıvıları) olarak değerlendirilir. Kontamine örnekler için homojenizasyon-dekontaminasyon-

konsantrasyon işlemi gerekirken, non-kontamine örneklerle bu işlemler gerekmiyip sadece konsantrasyon işlemi uygulanabilir (14). Bu işlemler için en sık kullanılan yöntem, N-asetil-L-sistein (NALC) + Sodyum Hidroksit (NaOH) yöntemidir (15).

Klinik örneklerde aside dirençli bakterilerin boyanarak mikroskop altında gösterilmesi, uygulama kolaylığı, ucuzluğu ve hızlı olması gibi nedenlerle yaygın olarak kullanılmaktadır (1,4). Direkt preparatta basilin gösterilebilmesi için örneğin mililitresinde en az 5000 bakteri bulunmalıdır. Örnekte daha az sayıda basil bulunması halinde EZN boyama ile yanlış negatif sonuçlar alınabilmektedir (14). Diğer bir taraftan tüberküloz bakterileri dışında doğada yaygın olarak bulunan potansiyel patojen veya saprofit mikobakteri türleri ile aside dirençli boyanma özelliği gösteren başka organizmalar (bazı Nocardia türleri gibi), lam üzerinde oluşan artefaktlar, objektif ve immersiyon yağının kontaminasyonu gibi durumlarda yalancı pozitiflik görülebilmektedir. Ayrıca çalışan kişinin tecrübesi, materyalin türü ve yayma kalınlığı gibi faktörler de sonucu etkileyebilmektedir. Bu gibi nedenlerle direkt preparatta aside dirençli bakterilerin görülmesi tüberküloz tanısı için yeterli değildir (1,16). Buna rağmen laboratuvarımıza son 2 yılda, tüberküloz tanısı amacıyla gönderilen 2827 örneğin 2061’inin (%73) sadece EZN boyama istemi ile değerlendirildiği görülmüştür. EZN boyama yönteminin, özellikle düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle, tek başına tanı için yetersiz olduğu ve hatalı sonuçlara sebep olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, direkt preparatta EZN boyama yönteminin duyarlılığı %47, özgüllüğü %98 bulunmuştur. Delialioğlu ve ark.’nın (17) üç yıllık sürede mikobakteriyoloji laboratuvarına gelen örnekler üzerinde yaptıkları çalışmada, EZN boyama duyarlılığı %53, özgüllüğü %99 bulunmuştur. Uzun ve Kasımoğlu (18), EZN boyama ve Auromine-Rhodamine boyama yöntemini kültürde üreme ile karşılaştırmışlar, EZN boyama duyarlılığını %41,6, özgüllüğü %98,9 bulmuşlardır. Yapılan diğer çalışmalarda da EZN boyama yönteminin duyarlılığı %22-78 arasında değişmektedir (11).

Tüberkülozun kesin tanısı etkenin izolasyonu ve tanımlanması ile konmaktadır. Materyalin mililitresinde 10-100 arasında bakteri bulunması, kültür pozitifliği için yeterlidir (1,14). Mikobakterilerin geleneksel yöntemlerle izolasyonu için en sık olarak LJ besiyeri kullanılır. Bununla beraber tüberkülozun izolasyon ve identifikasyonu için bir takım otomatize hızlı tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Bu metodlardan biri olan BacT/ALERT 3D otomatize sıvı kültür sistemi, besiyeri şişeleri içerisindeki CO<sub>2</sub> miktarının kolorimetrik olarak saptanması esasına dayanan sıvı besiyeri sistemidir (15,16).

Piersimoni ve ark. (13) 2859 klinik örneği kapsayan iki farklı çalışma grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, birinci

grupta mikobakteri üreme oranlarını BacT/ALERT 3D ve LJ besiyeri için sırasıyla %78.8 ve %64.2, ikinci grupta ise üreme oranlarını BacT/ALERT 3D ve LJ besiyeri için sırasıyla %57.6 ve %56.8 bulmuşlardır. Carricajo ve ark. (19), mikobakteri üreme oranlarını BacT/ALERT 3D ve LJ besiyeri için sırasıyla %94 ve %79 bulmuşlardır.

Çalışmamızda BacT/ALERT 3D ve LJ besiyerinde ortalama üreme süreleri sırasıyla 12.5 gün ve 20.5 gün olarak bulunmuştur. Roggenkamp ve ark. (20) BacT/ALERT için ortalama üreme süresini 17.2 gün, LJ besiyeri için 29.8 olarak bulmuşlardır. Piersimoni ve ark. (13) ise BacT/ALERT için ortalama üreme süresini 11.5-15.1 gün, LJ besiyeri için 20.4-20.6 gün olarak bulmuşlardır. Aynı metodlar arasında üreme süreleri arasındaki bu farklılığın, birim hacimdeki mikroorganizma sayısına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yapılan tüm çalışmalarda BacT/ALERT kültür sisteminin LJ besiyerine göre mikroorganizmaları tespit etme yönünden daha hızlı olduğu görülmüştür.

Tüberküloz laboratuvarımıza iki yıllık süre içerisinde toplam 2827 klinik örneğin gönderildiği fakat bu örneklerin sadece 572'sinde mikroskopik inceleme ve kültürün her ikisinin birlikte istendiği tespit edilmiştir. Bazı balgam örneklerinin mikroskopik inceleme için sadece bir kez gönderildiği, negatif olan örneklerin kültürünün hiç istenmediği görülmüş olup bu durum klinik-laboratuvar işbirliğinin eksikliğini yansıtmaktadır. Tek başına EZN boyama ile yapılan direk mikroskopik inceleme testinin duyarlılığının düşük olması ve tüberkülozun kesin tanısının kültür yöntemleri ile konması nedeniyle, klinisyenlerin EZN boyama ile birlikte kültüre önem vermeleri tüberkülozun doğru tanısı için gerekmektedir (1,11).

Sonuç olarak; tüberküloz laboratuvarımızda yapılan EZN boyama yönteminin duyarlılığı, yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak düşük saptanmıştır. Diğer yandan laboratuvarımızda kullanılan otomatize kültür sistemi, BacT/ALERT 3D'nin, geleneksel kültür yöntemi olan LJ ile kıyaslandığında, hızlı ve güvenilir olduğu görülmüştür. Ayrıca tüberkülozun doğru tanısı için EZN boyamanın tek başına yeterli olmadığı ve mutlaka kültür ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

## Kaynaklar

1. Kıyan M. Mycobacteriaceae. In: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara. 1999:420-437.
2. Kaufmann SH, Schaible UE. 100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus. Trends Microbiol 2005;13:469-475.
3. Sheline KD, France AM, Talarico S et al. Does the lipR gene of tubercle bacilli have a role in tuberculosis transmission and pathogenesis? Tuberculosis 2009;89:114-119.
4. Albay A. Mycobacterium: Genel Özellikleri, Laboratuvar Tanısı ve Boyama İşlemleri. In: Başustaoğlu A. Klinik Mikrobiyoloji 1.cilt. Atlas Kitapçılık, Ankara. 2009:543-572.

5. Yüce A. Ülkemizde Tüberkülozun Durumu. KLİMİK Derg 2005;18:192-193
  6. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. WHO press 2009. Geneva: World Health Organization.
  7. Türkiye'de verem savaşı 2009 raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, 24 Mart 2009.
  8. Kurt A, Poyrazoğlu G, Turgut M ve ark. Tüberküloz Tanısı ile İzlenen Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. Fırat Tıp Derg 2006;11:55-57.
  9. Snewinl VA, Cooper HN, Hannan MM. Mycobacterium Tuberculosis. In: Sussman M. Molecular Medical Microbiology. Academic Press, 1st ed, Londra. 2002;1731-1748.
  10. Çelik Ü, Kocabaş E. Tüberküloz tanısında yeni bir yöntem: İnterferon-gama araştırmasına dayanan testler. Tüberk Toraks Derg 2007;55:108-117
  11. Oğuz VA, Sezak N, Yüce A. Mikobakteriyoloji Laboratuvarları: Sorunlar ve Çözüm Önerileri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33:291-303.
  12. Adler H, Straub C, Frei R. Comparison of BacT/ALERT 3D, Lowenstein-Jensen medium and Middlebrook 7H10/7H11 biplate for recovering mycobacteria from clinical specimens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:499-500.
  13. Piersimoni C, Scarparo C, Callegaro A et al. Comparison of MB/BacT ALERT 3D System with Radiometric BACTEC System and Löwenstein-Jensen Medium for Recovery and Identification of Mycobacteria from Clinical Specimens: a Multicenter Study. J Clin Microbiol 2001;39:651-657.
  14. Master RN. Mycobacteriology. In: Isenberg HD eds. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington DC, 1992:Section3.
  15. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods HL eds. Mycobacteria. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6 th ed. Lippincott Company, Philadelphia. 2006:1065-1126.
  16. Alp A. Non-moleküler tekniklerin tanı amaçlı kullanımları. IV. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Uygulamalı Kursu. 9-11 Aralık 2005. Malatya, 98-103.
  17. Delialioğlu N, Aslan G, Öztürk C, Otağ F. Mikobakteriyolojik örneklerin direkt preparat ve kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. İnfeksiyon Derg 2003;17:317-320.
  18. Uzun M, Kasımoğlu Ö. Tüberküloz tanısında Erlich-Ziehl-Neelsen ve Flokrom boyama yöntemlerinin Bactec ve Löwenstein-Jensen kültür yöntemlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi. KLİMİK Derg 1997;10:36-40.
  19. Carricajo A, Fonsale N, Vautrin AC, Aubert G. Evaluation of BacT/Alert 3D liquid culture system for recovery of mycobacteria from clinical specimens using sodium dodecyl (lauryl) sulfate-NaOH decontamination. J Clin Microbiol 2001;39:3799-3800.
  20. Roggenkamp A, Hornef MW, Masch A, Aigner B, Autenrieth IB, Heesemann J. Comparison of MB/Bact and Bactec 460 TB system for recovery of mycobacteria in a routine diagnostic laboratory. J Clin Microbiol 1999;37:3711-3712.
- Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Mehmet PARLAK  
Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Van-TÜRKİYE  
Gsm:0 505 223 40 36  
E-mail: mehmetparlak65@hotmail.com

## Kistik Pankreas Neoplazmlarına Yaklaşım

### Approach To Pancreatic Cystic Neoplazms

Muzaffer AKKOCA, Hakan BULUŞ, Alper YAVUZ, Ali COŞKUN

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:15.07.2011

Kabul Tarihi:21.03.2012

### Özet

Pankreasın kistik lezyonları klinik olarak sık izlenmesine rağmen tanı ve tedavisinde sıkıntılar yaşanmaktadır. Kistik lezyonların çoğunu psödokist ve retansiyon kistleri oluşturmaktadır. Neoplazmlar ise kistik lezyonların % 10- 15'lik kısmını oluşturur. Temel olarak pankreasın kistik neoplazmları; seröz kistik neoplazm (SCN), müsinöz kistik neoplazm (MCN), intraduktal papiller müsinöz neoplazmdır (IPMN) ve Solid psödopapiller neoplaziler ( SPN) olmak üzere dört gruba ayrılabilir. Pankreasın kistik neoplazmlarında klinik bulgular ve belirtiler özgün olmadığı için tanısı zordur. Tedavi tiplere hatta subtiplere göre belirgin ölçüde değişiklik gösterir. Bu yüzden pankreas kistlerinin ayırıcı tanısının yapılması önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreas, Kist, Neoplazi

### Abstract

Although pancreatic cystic lesions are monitored frequently, there still occur difficulties in the diagnosis and treatment. Most of the cystic lesions are pseudocysts and retention cysts. Basically, pancreatic cystic neoplasms can be divided into four groups: serous cystic neoplasm (SCN), mucinous cystic neoplasms (MCN), intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) and solid pseudopapillary neoplasm (SPN). The diagnosis of the pancreatic cystic neoplasms is challenging, since clinical signs and symptoms are not typical. The treatment varies across types or even sub-type of the disease. For this reason, making the differential diagnosis of pancreatic cysts is crucially important.

**Keywords:** Pancreas, Cyst, Neoplasm

### Giriş

Pankreasın kistik lezyonları klinik uygulamada oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Ancak olguların çoğu %80-90 oranında psödokist veya retansiyon kisti olup, travma veya pankreatit gibi başka olaylara ikincil olarak ortaya çıkar. Kistik neoplazmlar çok az izlenir ve tüm kistlerin % 10- 15 kadarını teşkil eder (1).

Pankreasın kistik neoplazmları, ayrı bir kavram olarak ilk kez 1800'lü yılların sonunda bildirilmeye başlanmıştır.

Önceleri klinik ve histolojik tanımlamalar düzeyindeyken 1900'lü yılların ilk yarısında, sadece klinik izlem ile davranışları ve malign eğilimleri anlaşılmaya çalışılmıştır. Bu lezyonların malign eğilimini 1963 yılında Cullen göstermiş ve müsinöz bir kistadenom içindeki malign ve benign komponentlere dikkat çekmiştir (1). Bu alanda kilometre taşı olan çalışma ise 1978 yılında Compagno ve Oertel tarafından yayınlanmıştır. Bu iki yazar, ardışık iki makalede, Amerikan Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü'ndeki tüm kistik pankreas lezyonlarını tanıdıktan sonra ayrıntılı tanımlama-



lar yapmıştır (2). 1978 yılından sonra ise literatürde; müsinoz duktal ektazi, papiller kistik ve solid tümör ve pankreatik adacık hücresi kistik tümörü gibi yeni kistik lezyonların tanımlandığını, sınıflamanın daha da değiştiğini görüyoruz.

Klinik olarak pankreasın lezyonları arasında öne çıkan üç lezyon, Andrew Warshaw'ın tanımladığı; seröz kistik neoplazm (SCN), müsinoz kistik neoplazm (MCN) ve intraduktal papiller müsinoz neoplazmdır (IPMN) (4). WHO'nun pankreas kistik neoplazilerine dair sınıflaması 2000 yılında güncellenmiş bu sınıflamada borderline subtipler orta derecede displazi olarak değiştirilmiş ve solid psödopapiller neoplaziler (SPN) ayrı bir grup olarak eklenmiştir (Tablo-1).

**Tablo 1.** WHO pankreas kistik neoplazmalarının sınıflaması ( 5)

<b>A. Seröz kistik neoplaziler:</b>
Seröz mikrokistik adenoma
Seröz oligokistik adenoma
Serous kistadenokarsinoma
<b>B. Musinöz kistik neoplaziler:</b>
Müsinoz kistadenoma
Müsinoz kistik tümör – orta derece displazi
Müsinoz kistadenokarsinoma
-Non-invaziv
-İnvaziv
<b>C.İntraduktal papiller müsinoz neoplaziler</b>
İntraduktal papiller müsinoz adenoma
Intraduktal papiller müsinoz neoplazm – orta derece displazi
Intraduktal papiller müsinoz karsinoma
-Non-invaziv
-İnvaziv
<b>D. Solid psödopapiller neoplaziler</b>
1.Solid psödopapiller neoplazm
2.Solid psödopapiller karsinom

**Seröz Kistik Neoplazmlar (SCN):** Seröz epitelle döşeli multikistik yapısı üzüm salkımı veya bal peteğini anımsatır. Benign karakterli bu kistlerde malignite nadir izlenir (6). Von Hippel Lindau Sendromuyla saptanan kistler genellikle bu tip lezyonlardır ( 7).

Seröz kistadenomlar nadir tümörler olup ekzokrin pankreas neoplazilerinin sadece %1-2'sini oluşturur. Mayo Klinik'te 55 yıl boyunca sadece 40 hasta bu nedenle ameliyat edilmiştir (8). Tüm primer kistik pankreas neoplazmaları arasında görülme oranı %30'dur (9). Ortalama 66 (34-91) yaşında ve genellikle kadınlarda daha fazla görülür (%70) (10). Asemptomatik olup genellikle tesadüfen saptanırlar (6).

**Müsinoz Kistik Neoplazm (MCN):** İlk olarak Compagno

ve Oertel tarafından over benzeri stroması ve pankreas kanalı ile ilişkisi olmaması nedeniyle diğer kistlerden farklı olduğu tanımlanmıştır (2). MCN müsinoz epitelle döşeli multi-kistik yapıda ve over benzeri stromaya sahip lezyonlardır. Bu lezyonların pankreas kanalı ile ilişkileri yoktur (6). MCN'ler de SCN'ler gibi nadir görülen neoplazmlardır tüm ekzokrin neoplazilerin % 2-5'ini ve pankreas kistlerinin % 10'unu oluşturur (11). Mayo Klinik'te 57 yıl boyunca bu tanıyla ameliyat edilmiş toplam 84 vaka mevcuttur (12). Genellikle kadınlarda daha fazla oranda gözükmemekte olup (% 90) ortalama görülme yaşı 49'dur (2, 10, 13).

MCN'lerin pankreasın diğer kistik neoplazmalarından ayrılması ve tanınması malignite potansiyelleri açısından önemlidir. Önce Compagno ve Oertel sonra da Warshaw ve arkadaşları bu neoplazmaların premalign ve çoğunlukla malign potansiyelde olduklarını öne sürerek agresif rezeksiyonel yaklaşımda bulunulması gerektiğini söylemişlerdir (2,3). İnvaziv tiplerinin görülme yaşı non-invaziv tiplerine göre daha geç yaşta olması premalign lezyon olduğunun göstergesi olabilir .Sıklıkla belli belirsiz semptomlara sahiptir (6).

**İntraduktal Papiller Müsinoz Neoplazi (IPMN):** IPMN genellikle pankreas baş kesiminde müsinoz epitelin neoplastik papiller proliferasyonu olarak izlenir. Müsin sekresyonuna bağlı olarak pankreas kanal sisteminde dilatasyon izlenir (5, 6 ).

IPMN sıklıkla yaşlı, idiopatik kronik pankreatitli hastalarda neoplastik müsinoz hücrelerin intraduktal proliferasyonu ile karakterizedir. Hikaye ve fizik muayenede patognomonik bulgu yoktur. Kronik pankreatite yol açan etyolojik faktör saptanamaması durumunda IPMN tanıda düşünülmelidir. IPMN'lerin görülme sıklığı tüm pankreas kistik neoplazmaları arasında %17-25'tir. Ortalama görülme yaşı 68 olmakla birlikte genellikle 60- 80 yaş arası gözlenir ancak 30 yaş gibi genç yaşlarda da izlenebilir. SCN ve MCN'lerden farklı olarak erkek hastalarda daha sık görülür (6,14, 15, 16)

IPMN doğal gelişim ve tümör biyolojisi açısından diğer müsinoz kistik neoplazmlara çok benzemektedir. Tanı anında aşağı yukarı %35 oranında invaziv malign potansiyele sahip olup geri kalan IPMN'ler ise atipi, displazi ve karsinoma in-situ neoplazi gibi premalign değişiklikler gösterir ( 17).

Diğer kistik neoplazmlara benzemeyen bir yönü de erken dönemde semptom vermesidir. Semptomlar abdominal ağrı, kilo kaybı, sarılık, akolik gayta olabilir. Yeni tanı diyabetes mellitus, pankreas kanal tutulumuna bağlı rekürren pankreatit atakları ve kronik pankreatit izlenebilir (6). Nadirde olsa nekrotizan pankreatit veya kolanjit tablosu

ile akut batına yol açabilir ( 18).

**Solid Psödopapiller Neoplaziler (SPN):** Frant's tümör, asiner tümör (solid/ kistik), papiller epitelyal tümör gibi farklı isimlendirilebilen Solid psödopapiller neoplazmlar nadir izlenir (6). Genellikle bayanlarda izlenir abdominal kitle veya spesifik olmayan gastrointestinal yakınmalarla belirti verir (6,19,20).

Tüm pankreas tümörlerinin % 0.1- 5' ini ve pankreas kistlerinin % 12'sini oluşturur (6,19,21,22). Psödopapiller neoplazmların düşük gradeli malign tümör oldukları düşünülmektedir. Sellüler orjini tam olarak bilinmemekle birlikte duktal, multipotent kök hücre, asiner, endokrin kaynaklı olabilirler (19).

Tümörler genellikle pankreas baş ve kuyruk kesiminde izlenir (6, 23). Bu tümörlerde vasküler invazyon sık izlenir superior mezenterik ven ve portal ven komşuluk nedeniyle en sık invazyona uğrayan damarlardır. Metastaz nadir olmakla birlikte genellikle karaciğer ve omentuma olur (6).

**Klinik bulgular ve belirtiler:** Pankreasın kistik neoplazmlarında klinik bulgular ve belirtiler özgün olmayıp hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastalık genellikle başka semptomlara yönelik incelemeler esnasında yapılan görüntüleme tetkiklerinde saptanır (24). Lim ve ark.'larının 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmaya göre kistik pankreas neoplazmi olan 60 hastanın semptomlarında; ağrı semptomu %73 oranı ile ilk sırayı, kilo kaybı semptomu ise %27 ile 2. sırayı almaktadır (25).

Kistik lezyonun yerleşimine göre sarılık, bulantı, kusma, ishal ve sulu dışkılama, karın ağrısı, karında kitle, yemeklerden sonra şiddetlenen ağrı, dispepsi ve şişkinlik semptomları arasında yer alabilir. IPMN olgularında ise özellikle ana pankreatik kanal tutulumu olanlarda sık tekrarlayan pankreatit atakları izlenebilir. MCN ve SPN tanı anında genellikle büyük boyutta olduklarından bu hastalarda semptomlar daha fazla olabilir. İnvaziv kistik kanserlerin semptomları ise pankreas adenokarsinomlara benzer şekilde ağrı, kilo kaybı ve sarılık olabilir(26).

**Tanı ve genel klinik yaklaşım:** Pankreas kistlerinin tanı algoritmalarında ilk planda non- invaziv görüntüleme teknikleri daha sonraki aşamalarda invaziv endoskopik ve sitolojik incelemeler yer alır (Şekil 1). Gelişen görüntüleme teknikleriyle birlikte pankreas hastalıklarının izlenme sıklıkları artmıştır. Görüntüleme tekniklerinin kitlelerinin ayırıcı tanısında farklı avantajları mevcuttur. Genel olarak Tomografi de ince kesitlerle alınan görüntülerde kistin yapısı hakkında bilgi sahibi olunabilir ve müsinöz/ seröz ayırımını yapmamızı kolaylaştırılabilir. MRI ise kist ile pankreas kanalı arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyar ve seröz kistlerin ayırımında üstünlükleri mevcuttur. PET- CT ise malign lezyon-

ların tanısında yardımcı olabilir. Ancak bu tekniklerin lezyonların ayırıcı tanısında üstünlükleri olsa da neoplastik lezyonları non- neoplastik kistik lezyonlardan ayırmada yeterli değildir. Literatürde kistik kitlelerin ayırıcı tanısında EUSG' nin yeterliliği konusunda tartışmalar olsa da sitolojik verilerle korele edildiğinde malign benign ayırımı yapmada üstünlüğü tartışılmazdır ( 27).

### 1) Non- İnvaziv Teknikler

**Radyolojik incelemeler:** Düz abdominal radyogramlar hiçbir tanı değeri taşımaz. Bazen güneş patlamaları şeklinde kalsifikasyonlar (Sunburst kalsifikasyonlar) görülebilir. Pankreasın anılan kistik tümörlerinin hiçbirinde 'bekle ve gör' politikası izlenemez. Tanı ve tedavide esas yönlendirici bulgular Bilgisayarlı Tomografi ile elde edilir. T1 sekanslarda elde edilen magnetik rezonans görüntüleme ise özellikle pankreasın solid psödopapiller neoplazmları ve intraduktal pankreatik müsinöz neoplazilerde yardımcı olur. Yüksek sinyal yoğunluğu malign intraduktal pankreatik müsinöz neoplaziyi düşündürmektedir (28).

SCN' mikrokistik yapıda izlenir ve sınırları belirgindir. Polikistik, oligokistik ve balpeteği olmak üzere 3 adet morfolojik tipi vardır.Bu 3 tipten en yaygın olarak (%70) görüleni polikistik tiptir. Yıldız paterninde kalsifikasyonla seyreden santral fibröz skar lezyonların %30'unda görülür ve karakteristiktir ( 29).

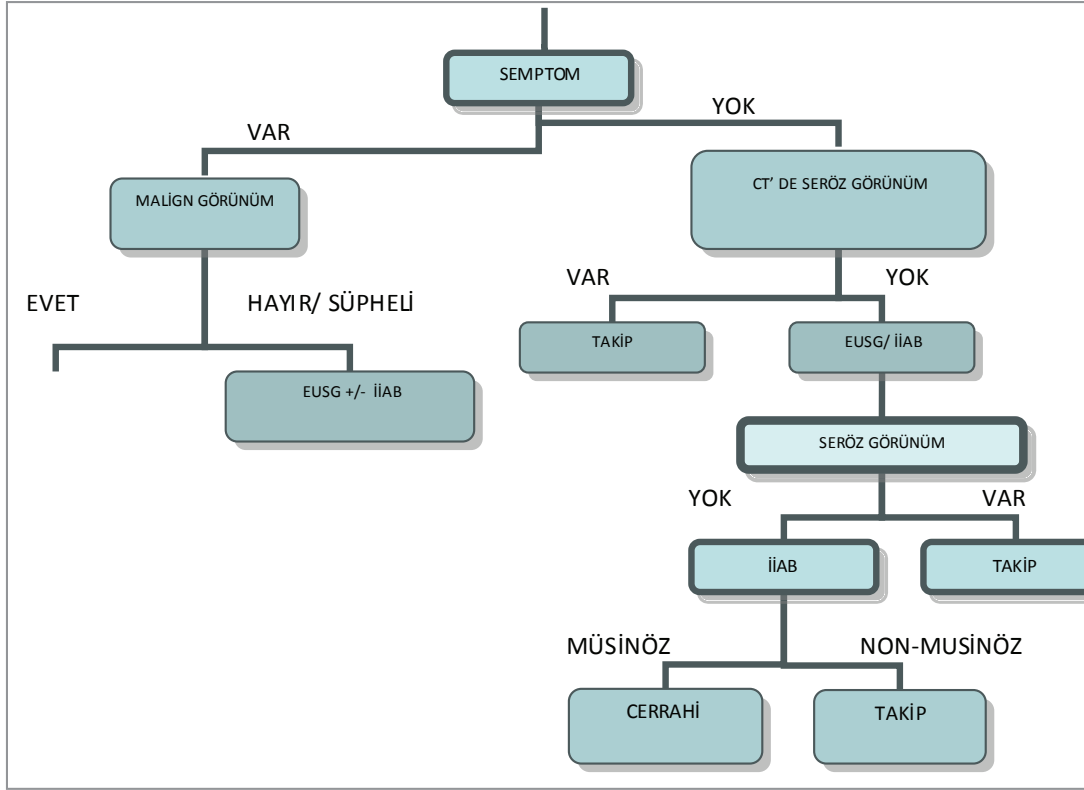
MCN'ler radyolojik olarak daha çok gövde ve kuyrukta yerleşim gösteren, makrokistik, kalın duvarlı, septa veya papiller yapılar içeren lezyonlar görülür. Olguların %15'sinde yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyon gözlenebilir. Çevresel olarak dışı doğru uzanım gösteren lezyonlar, kistik karaciğer metastazları veya assit varlığı kistadenokarsinomu düşündürür.(12, 30,31)

IPMN'nin karakteristik radyolojik özelliği ise ana pankreatik kanal veya yan dallarında kistik dilatasyondur. Obara ve arkadaşları 4 cm üzerindeki, duktal dilatasyonu olan ve içerisinde mural nodüllerin saptandığı IPMN'lerin genellikle duktal karsinomla, buna karşın 3 cm altında, ana duktus dilatasyonu olmayan ve mural nodüllerin görülmediği vakaların duktal hiperplazi ile ilişkilendirilebileceğini yayınlamışlardır (32).

SPN'lerde hemoraji,kistik dejenerasyon alanları ve tümör kapsülünün bütünlüğü gibi imajlar tanıda yardımcıdır bu imajları MRI eşliğinde daha ayrıntılı ortaya konabilir.MRI'da T1 sekanslarda izlenebilen düzgün sınırlı, kapsüllü,büyük, hemorajik dejenerasyon alanları içeren solid ve kistik imajlar SPN' yi akla getirmelidir. Özellikle 3 cm üzerinde büyük kitlelerde SPN' nin tanısında yardımcı bu imajlar daha rahat izlenebilir (6, 33).

### 2) İnvaziv Teknikler:

Şekil 1 : Pankreas Kist Tanı Algoritmi (27)



**a) Tümör belirteçleri:** Kist aspirasyon sıvısının hücre içeriği azlığı nedeniyle sitolojik incelemesi yetersiz olabilir (34,35). Kist içeriğinde amilaz, lipaz, tümör markırlarının seviyelerine bakılması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir(36).

Tümör markırlarından en sık kullanılanlar CEA, CA 19.9, CA 125 tir. Bunların arasında müsinöz ( MCN, IPMN) ve non-müsinöz kistlerin ayırıcı en yardımcı olan CEA düzeyidir. CEA düzeyi 192 ng/ ml üzerinde müsinöz kist tanısının doğruluk oranı % 79 civarındadır ancak sadece CEA düzeyi kullanarak bu ayırımı yapmak neredeyse imkansızdır ( 34). Allen ve ark kist sıvısından analiz yoluyla pankreas kistlerinin ayırımı yaptıklarında IPMN ve SCN arasında % 92 gibi doğruluk payı ile en iyi ayırımı yaptıklarını ve bu testlerden müsin üreten kistlerde en sık artan CEA ve CA 72.4 olduğunu bildirmişlerdir ( 37). Amilaz kistlerin

ayırımı yapmada kullanılan diğer bir parametredir. Pankreas epiteli ile ilişkili olan bir kiste amilaz düzeyinin yüksek olması ve kanalla ilişkisi olmayanda düşük olması beklenir. IPMN, MCN ve psödokitlerde amilaz seviyesi yüksek izlenirken SCA ' de düşük izlenir ( 38).

Psödokitler ile pankreas neoplazmları arasında ayırıcı tanıda belkide en yardımcı olan kist sıvısı analizi NB-70K ve lökosit esteraz düzeyleridir. Bu ölçümler psödokitlerde oldukça yüksek düzeylerde bulunurken kistik neoplazmlarda saptanmazlar ( 39).

Kistlerle tümör markırları ve amilaz düzeyi arasındaki ilişki Tablo 2' de özetlenmiştir, ancak daha öncede vurgulandığı gibi bu parametreler müsinöz non-müsinöz kist ayırımı yapmada tek başına yeterli değildir ancak diğer tetkiklere yardımcı olabilir.

Tablo 2: Kistik pankreas neoplazmları ve psödokitlerinde intrakistik sıvı analizi (40):

Kistik hastalık	Amilaz aktivitesi	CEA	Viskozite	Müsin üretimi	Sitoloji
SCN	↓	↓	↓	Negatif	Glikojenden zengin hücreler
MCN	↓	↑↑↑	↑	Positif	Müsinöz hücreler
IPMN	↑↑	↑↑	↑	Positif	Müsinöz hücreler
Pankreatik psödokit	↑↑↑	↓	↓	Negatif	Inflamatuvar hücreler

**b) Endoskopik yöntemler:**Endoultrasonografi (EUSG) pankreas kistlerinin tanı algoritmasında önemli yere sahiptir. Eş zamanlı ponksiyon ve İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) yapabilmek imkanı sunmaktadır.

EUSG ile MCN iyi sınırlı bir veya birkaç makrokist içeren ince duvarlı hipovasküler lezyonlar olarak izlenir. Müsin üreten kolumnar hücrelerle döşeli duvarında bazen kalsifik alanlar izlenebilir. Müsin içerikli makrokist alanları izlenen kitlelerde malignite veya malign transformasyon ihtimali yüksektir (42, 42).

IPMN EUSG ile genellikle pankreatik kanalda segmental veya diffüz dilatasyon izlenir. Bu dilatasyon minimal veya ciddi olabilir ve genellikle intraduktal bir nodülle ilişkilidir ( 43). Kubo ve ark yapmış oldukları çalışmada EUSG’ de pankreatik kanal 10 mm’ den geniş, tümör irregüler görünümü ve 40 mm’ den büyük, mural 10 mm’ den büyük nodülün eşlik ettiği lezyonlarda malignite riski olduğunu sunmuştur (44).

SCN’ ler ince duvarlı ve çok sayıda mikrokist içerikleri nedeniyle bal peteği veya süngere benzerler. Kistin duvarında kalsifikasyonunda olabileceği santral skar dokusu izlenebilir ( 45). Ancak literatürde tek veya birkaç makrokist halinde görünen SCN’ lerde görüldüğü sunulmuştur (45, 46). Bu tarz nadir makrokist görünümleri ve çok sayıda mikrokistlerin bazen solid kitlele imajı vererek tanıda güçlüklerle yol açabilir (47).

SPN ise EUSG’ de solid ve kistik alanlar içeren kapsül- lü belirgin sınırları olan hipovasküler kitleler olarak izlenir. Kist içerisinde genellikle hemorajik sıvı izlenir ve bazen nekrotik debris alanları izlenebilir. Bu tümörler genellikle büyük çaplıdır ve bazen kalsifikasyon alanları izlenebilir ( 48).

Endoskopik Retrograd Kolanjiyo-Pankreatikografi (ERCP) ise lezyonun ana kanal ile ilişkisini saptamada yardımcı olur. Kanaldan ayrı tek lezyonlar benign kistik tümörleri düşündürürken kanala komşu kistik lezyonlar dejeneratif solid veya birincil kistik neoplazmları akla getirir. Kanal sistemi ile bağlantılı lezyonlar büyük olasılıkla intraduktal pankreatik müsinöz neoplazidir ve bu konuda ERCP en iyi bilgi sağlayıcı tanı aracıdır. IPMN’ nin karakteristik radyolojik özelliği ana pankreatik kanal veya yan dallarında kistik dilatasyonun ve müsin üretiminin ERCP ile gösterilmesiyle tanı teyid edilmelidir. Ancak bazen intraduktal plak veya müsin tıkaçları nedeniyle pankreatik kanal tıkalı olabilir ve bu gibi durumlarda magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), ERCP’ye göre daha tercih edilmesi gereken bir yöntemdir (49). Ancak gerek hasta sayısının az olması nedeniyle henüz yeterince bilgi birikimi ol-

maması hem de non-invaziv olmasına karşın kistik içeriğin örneklememesi başlıca dezavantajlarıdır.

Diğer kreatoskopidir. IDUS yüksek ultrason frekanslarına sahip olduğu için rezolüsyonu iyidir. Kitlelerin ayırıcı tanısında önemlidir ( 50, 51). Hara ve ark yapmış oldukları çalışmalarında IDUS ve pankretoskopinin kombine kullanılarak benign ve malign IPMN ayırımı yapmada anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir (50).

### c)Sitolojik İncelemeler:

Kistten yapılan İİAB tanısal bilgiler verebilmektedir. Genel olarak müsin içeren kolumnar epitel MCN ve IPMN’ de izlenirken SCN’ de glikojen içeren küboidal epitel hücreler izlenir (32).

MCN’ lerin histolojik özellikleri alt gruplarına göre incelendiğinde; Müsinöz kistik adenomda bol sitoplazma, mitotik aktivitesi olmayan ve minimal atipi içeren nükleus santrale yerleşik izlenir. Bazen seyrek şekilde mikropapilla veya kriptlerin stromaya uzanımı invazyon gibi gözükabilir ancak gerçek invazyon değildir. Müsinöz kistik tümör – orta derece displazide ise çok sayıda papillar uzanım, artmış mitoz sayısı ile birlikte orta derece nükleer atipi izlenir. Non- invaziv müsinöz kistik karsinomda apikal müsin kaybıyla seyreden ciddi nükleer atipi ve yaygın mikropapiller görünüm mevcuttur. Müsinöz kistik karsinomda ise etraf stroma ve pankreas parankimine ilerleyen ciddi bir invazyon izlenir (6).

İnvaziv müsinöz kistik kanserin histolik görüntüsü duktal adenokarsinom adenoskuamoz karsinom ve undifferansiye karsinomla benzer olabilir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda yine MCN stroması ile over stroması arasında benzerlikler izlenmiştir. MCN’ nin over benzeri stromasında aktin, demsin, vimentin ve sıklıkla östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif izlenir(6,52.) MCN ve overler arasındaki bu ilişkiyi Zamboni ve ark embriyolojik dönemin 4. ve 5. haftasında sol primordiyal gonad ile pankreas arasındaki komşuluğa bağlı olabileceğini açıklamıştır. Bu ilişki MCN’ deki over benzeri görüntüyü ve gövde ve kuyruk kısmında sık izlenmesini açıklayabilir (53).

İmmünohistokimyasal olarak MCN’ nin müsinöz epitel epitelial membran epiteli, CEA, Sitokeratin 7, 8, 18 ve 19 ile boyanır (3,10). Bu kitlelerde % 40 üzerinde nöroendokrin diferansiasyonun göstergesi olan nöroendokrin spesifik enolaz kromografin, somatostatın ve gastrin pozitif izlenebilir ( 52,54). Ayrıca % 10’ dan fazla nüleusta p 53 pozitifliği invaziv no-invaziv MCN ayırımında önemlidir ( 52).

IPMN’ de iki tip müsinöz epitel hücreleri izlenir. Bunlardan bir tanesi kolon goblet veya gastrik foveola hücrelerini içeren diğeri ise pankreatiko-bilier sistem epiteli-



ni içerendir (55). IPMN’ de histolojik MCN’ ye benzer alt gruplar mevcuttur. Epitelde müsün üreten hücrelerin izlendiği çekirdek /sitoplazma oranını düşük olduğu, supra nükleer müsün dolu vakuoller, minimal sitolojik atipi izlenen grup adenoma, Hafiften ciddiye kadar sitoloji atipi, çekirdek epitelin ağırlığının 2/3’ ünü oluşturduğu, apikal müsünün azaldığı lezyonlar Intraduktal papiller müsünöz neoplazm – orta derece displazi, ciddi nükleer atipi müsün kaybı non invaziv IPMN. İnvaziv IPMN morfolojik olarak duktal adenokarsinom veya müsinoz kistik karsinoma benzer (6). IPMN’ de immünokimyasal olarak çok sayıda sitokeratin ve epitelyal membran antijen ekspresyonu izlendiği için MCN’ den ayırımı güçtür ancak IPMN’ de izlenen MUC2 müsün protein ekspresyonu MCN’ de izlenmez (56-58). Genetik çalışmalarda IPMN duktal adenokarsinom ayırımında yararlı olabilir. K- ras gen mutasyonu duktal adenokanserlerin hemen hepsinde izlenirken IPMN’ nin yalnızca % 40-60’ ında izlenir. Nükleer transkripsiyon faktörü olan Dpc-4 duktal adenokarsinomların yaklaşık % 55 ‘ inde inaktif iken IPMN’ de % 97 ekspresyon izlenir ( 22).

SCN’ lede diğer kistik neoplazmlara göre daha hiposelülüler sıvı içeren makrokist mevcuttur. SCN’lerde müsün üretiminin olmaması, sitokeratin AE1 ve AE3 pozitifliği veya pozitif periodik asid-Schiff reaksiyonu karakteristikdir (59). Ancak tipik histolojik özelliklerinden dolayı immünohistokimyasal inceleme genellikle gerek görülmez.

SPT’ de yer yer nekrotik alanlar izlenir bu alanlar içerisinde kalsifik alanlarında izlenebileceği fibröz kapsülle çevrilidir. Nekrotik alanlar içerisinde kalsifikasyon, kolesterol, kollejenöz fibrozis alanları izlenebilir. Genellikle tümör kapiller etrafında izlenir ( 6, 60). Çekirdekler yuvarlak ve tek tiptir. Berrak ve vakuol içeren sitoplazma eosinofilik ve amfofilik izlenir. Tümör mitotik aktivitesi düşüktür vasküler ve perinöral invazyon genellikle izlenmez. İntra-stoplazmik PAS pozitif globüllerin varlığı tanıda yardımcıdır. İmmünohistokimyasal olarak  $\alpha$  1 antitripsin,  $\alpha$  1 kimotripsin, nöron spesifik enolaz, vimentin, progesteron ekspresyonu izlenir (61-63). CD-56 ve CD-10  $\beta$ - catenin SPT tanısında yardımcı olabilecek diğer tetkiklerdir. (64-66). Tablo 3’ de pankreas kitlerinin genel özellikleri özet olarak sunulmuştur.

**Tablo 3:** Pankres Kistik Neoplazilerinin Genel Özellikleri( 7-12)

	MCN	IPMN	SCN	SPN	Psödokist
Cisiyet	K> E	E> K	K> E	K> E	K= E
Yaş	40-60	60-70	60-70	20-30	Tüm yaş
Anamnezde özellik	Yok	Pankreatit	Von hippel-lindau	Yok	Pankreatit
Kist çapı	> 3 cm	< 3 cm	> 3 cm	> 3 cm	> 3 cm
Kist lokalizasyonu	Gövde, Kuyruk	Baş	Özellik yok	Özellik yok	Özellik yok
Morfolojik Özellikler	Uni/ Oligo Septalı, Makrokist	Uni/Oligo/Multi Mikro/ Makrokist	Oligo/ Multi Mikrokist	Oligo/ Multi Solid/ kistik	Uniloküler
Stroma	Ovarian	Fibrotik	Fibrotik	Hyalinize	Fibrotik
Kalsifikasyon	Yok	Yok	Var (Santral skar)	Bazen	Yok
Kist İçerik	Viskoz	Viskoz	Seröz	Seröz Hemorajik	Seröz
Malign potansiyel	Var	Var	Yok	Var	Yok

## Tedavi

Pankreasın kistik neoplazmalarının tedavisi tiplere hatta subtiplere göre belirgin ölçüde değişiklik gösterir. Fakat en önemli konu müsünöz kistik neoplazmin latent malign transformasyon eğiliminin belirgin olması nedeniyle rezeke edilmelerinin gerekliliğidir.

Seröz Kistik Neoplazm (SCN) : Genelde benign bir seyir izlemeleri nedeniyle ve pankreastaki rezeksiyonların yüksek operatif mortalite ve morbidite oranları gözetilerek tarihi süreç içerisinde hastaların gözlemine dayalı bir yakla-

şım belirlemiştir (60). Buna karşın 1990’ların başında Pyke, Talamini ve Warschaw’ın çalışmaları yaşlı ileri hastalarda asemptomatik, benign görünüşlü SCN’lerin dışında tüm seröz kistik neoplazmlar için küratif rezeksiyon yönünde daha agresif bir yaklaşımı savunmaktadır (3, 60, 68).

SCN’ler pankreas gövdesinde yada kuyruğunda ise çoğuna cerrahi rezeksiyon önerilir. Komplet rezeksiyon kürü neredeyse garantiler ve tanı ile ilişkili bütün kuşkuları ortadan kaldırır. Önemli komorbiditeleri olan hastalarda bilhassa pankreas başındaki asemptomatik lezyonlarla ilişkili tedavi halen tartışmalıdır. Bu lezyonların benign SCN’ler

olduğu güvenle ortaya konuyorsa söz konusu lezyonların yavaş progresyon gösterdiği dikkate alınarak asemptomatik hastalarda agresif olmayan yaklaşım tercih edilir (40). Fakat cerrah ve hasta tarafından MCN'lerin yanlışlıkla SCN olarak değerlendirilebileceği unutulmamalıdır.

Kitleyle ilişkili bazı belirtileri varlığında ya da MCN veya IPMN ayrımları tam yapılamadığında rezeksiyon endikedir. 2,5 cm'nin altındaki küçük lezyonlar boyut değiştirmiyorsa yıllık USG takipleriyle izlenebilir. Leborgne ve arkadaşlarının çalışmasında SCN'e ait bulguları gösteren 26 hastada görüntüleme yöntemleri ile takip yapılmış ve bu hastaların hiçbirinde operasyon gerekmeyp 38 aylık takip boyunca metastaz izlenmemiştir (68). SCN'lerde nadirde olsa izlenen malign dönüşüm bazı cerrahları onkolojik rezeksiyona yöneltse de SCN'de en uygun yaklaşım 'Bekle' ve 'Gör' olmalıdır. 'Bekle' hastada semptom oluşumu için beklenmesini 'Gör' ise radyolojik malignite emarelerinin izlenmesini anlatır.(24)

MCN Multisentrik metaplazi, displazi, karsinoma insitu neoplazi ve doku invazyonu varlığı bu lezyonların differansiyasyon gösterip yaşamı tehdit eden bir maligniteye dönüşebileceğini düşündürmektedir (69). Bu yüzden cerrahların çoğu MCN'lere proksimal yada distal yerleşimli olsun latent malignite riski nedeniyle rezeksiyon edilmesini savunur. Crippa ve ark MCN erken yaşta izlendiği için bu hastaların uzun bir radyolojik takibe alınması yerine cerrahinin yapılmasının daha güvenli olacağını öne sürmüştür (70).

MCN'lerde standart anatomik parsiyel pankreatektomiler ( Pankreatikoduedonektomi, Distal pankreatektomi) önerilir. Hastaların çoğunda splenektomi ile yapılan bir distal pankreatektomi iyi seçenek olabilir. Organ fonksiyonlarını koruma amaçlı yapılan non-anatomik rezeksiyonlarda dalak pankreas fonksiyonları korunarak postoperatif konfor artırılabilir ancak böyle bir rezeksiyonda % 10 gibi invazyon riski sıkıntıya yol açabilir. Pankreas baş kısmında yerleşen tümörlerde enükleasyon, duodenum koruyucu pankreatektomi, teorik olarak uygulanabilir ancak invaziv karsinom varlığını ekarte etmek preoperatif ve peroperatif dönemde ekarte etmek zordur (71). Enükleasyon sonrası kistin başka bir uzantısının pankreas içinde kalma ihtimali, işlem sonrası pankreatik fistül, psödokist ve pankreatit sık karşılaşılan morbiditeler olması nedeniyle genellikle önerilmez(72).

MCN'lerde pankreas komşuluğunda lenf nodlarının diseksiyonunun faydası yoktur. İnvaziv karsinom yönünde şüphe olsa bile lenfadenektomi önerilmez çünkü MCN'lerin lenf nodu metastazı nadir gözlenir ( 72).

İntraduktal papiller müsinöz neoplazm (IPMN) :IPMN'ler daha büyük bir latent malignite riski taşıdıklarından pek çok pankreas cerrahı rezeksiyonu zorunlu görmektedir. Carbognin ve ark'larının opere edilmiş 32 adet IPMN vakasında yaptıkları araştırmada tümör çapı ve histolojik korelasyon araştırılmıştır. Sonuç olarak 4 cm ve daha üstünde tümör çapına sahip IPMN'lerin anlamlı olarak daha invaziv seyirli ve daha kötü histolojiye sahip oldukları bulunmuştur (73).

IPMN'lerde rezeksiyonun amacı tüm adenomatöz yada malign mukozayı ortadan kaldırmak ve geride kalan pankreas dokusunda nüks şansını en aza indirmektir. Günümüzde uzmanların çoğu görüntüleme eşliğinde lokalize rezeksiyona yönelmiş durumdadırlar. Baş ve uncinat process lezyonları için tercihan pilor koruyucu panreatikoduodonektomi gövde ve kuyruk lezyonları için distal pankreatektomi yapılabilir. Ameliyat esnasında cerrahi sınır açısından frozen çalışılması önemlidir( 74).

Ana duktustaki IPMN'lerin tedavi tercihi daha da karmaşıktır. Eğer yalnız gövde ve kuyrukta duktal dilatasyon varsa (çok yaygın olmayıp sadece hastaların %10'una yakınında görülür) cerrahların çoğu distal pankreatektomi ile proksimal pankreasın duktal sınırından frozen çalışmayı savunmaktadırlar. Eğer frozen sonucu negatif olarak rapor edilirse total pankreatektomi desteklenmemektedir. Buna karşın cerrahi sınır pozitif olarak rapor edilirse (invaziv ya da noninvaziv IPMN için) tümörsüz bir cerrahi sınır elde edilinceye kadar pankreas rezeksiyonunda adım adım ilerlemek ve gerekirse total panreatektomi yapmak tercih edilen bir yöntemdir. Eğer tüm pankreas duktusu dilate ise ve hastalığın en azından pankreasın başında tutulum gösterdiği kabul edilirse Whipple Ameliyatı uygun olup yine distal cerrahi sınırdan frozen çalışılmalıdır. Ana duktusun IPMN'leri için nonanatomik rezeksiyon kontrendikedir. Çünkü bu hastalarda invaziv kanser riski %40'ın üzerindedir ( 75).

SPN'lerde en iyi tedavi seçeneği cerrahidir ( 76, 77). Küçük ve kapsüllü tümörlerde local rezeksiyon veya enükleasyon önerilse de SPN'lerde önerilen tedavi R0 rezeksiyondur. Tümör boyutu uzak organ metastazı veya lokal invazyon gibi kriterler rezeksiyon kararını etkilemez (78, 79). Un-rezektanble SPN'lerde tümör radyosensitif olduğu için radyoterapi önerilir (80). Karaciğer metastazlarında rezeksiyon dışında alkol enjeksiyonu, transarteriyel kemoembolizasyon, Gama knife, transplantasyon gibi tedavi yöntemleri uygulanabilir (81).

**Prognoz:** SCN ve MCN'lerin komplet rezeksiyonları eğer invaziv komponent yoksa rekürrens göstermez. Bu nedenle de takip amaçlı görüntüleme yapmak pek gerekli değil-

dir. Crippa ve ark çalışmalarında non-invaziv MCN'lerde 5 yıllık surveyi % 93 invaziv MCN'lerde ise bu oranı % 53 olarak sunmuştur (70).

Doku invazyonu olan müsinöz kistadenokarsinomların 5 yıllık sağ kalım oranları tipik duktal adenokarsinomların sahip olduğu %10-33 arasındaki sağ kalım oranlarından daha iyidir. Ancak unrezektabl müsinöz kistadenokarsinoma olguları ise duktal pankreatik adenokarsinoma olgularından prognoz açısından daha kötüdür. Bu hastalarda sağkalım oranı DNA ploidi ile ilişkilendirilebilir (33).

IPMN'lerde displastik komponent yıllarca insitu kalabilir. Eğer yan dal duktuslarında IPMN varsa lokal ve anatomik bir rezeksiyonun genellikle küratif olacağı bildirilmiştir. Terris ve ark.'larının çalışmasında 13 adet yan dal duktus IPMN'li hastada hiç nüks saptanmamıştır. Ana duktus IPMN'lerinde frozen'da cerrahi sınırlar negatif ve rezeksiyon materyalinde invazyon yok ise rezidü dokuda nüks oranı %0-10 arasındadır (82).

SPN'lerde ise prognoz metastaz veya lokal rekürrens olsa dahi oldukça iyidir. SPN'lerde 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık % 95 civarındadır. Uzun survey unrezektable bazı olgularda bile izlenebilir. SPN'lerin çoğu pankreasta sınırlıdır kitlelerin rezeksiyonu önemlidir uzak organ metastazı lokal invazyon olsa dahi yapılmalıdır.(6,83)

## Kaynaklar

- Cullen PK Jr, Remine WH, Dahlin DC. A Clinicopathological study of cystadenocarcinoma of the pancreas. Surg Gynecol Obstet. 1963; 117: 189-195.
- Campagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. Am J Clin Pathol.1978; 69: 573-580.
- Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas: New clinical, radiologic and pathologic observations in 67 patients. Ann Surg. 1990; 212:432-445.
- Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, So-bin LH (1996) Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. Second edition. WHO international histological classification of tumours. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Longnecker DS, Adler G. Intraductal papillary-mucinous neoplasms. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2000:237-240.
- Goldsmith JD. Cystic Neoplasms of the Pancreas. Am J Clin Pathol 2003;119: 3-16.
- Cunningham SC, Hruban RH, Schulick RD. Differentiating intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic lesions. World Journal of Gastrointestinal Surgery. 2010;2(10):331-336
- Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasms of the pancreas. Benign to malignant epithelial neoplasms, Surg Clin North Am . 2001; 81: 497-509.

- Le Borgne J. Cystic tumors of the pancreas. Br J Surg. 1998; 85: 577-579.
- Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the Pancreas. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. Atlas of Tumor Pathology; Third Series, Fascicle 20.
- Adsay NV, Klimstra DS, Compton CC. Cystic lesions of the pancreas: introduction. Semin Diagn Pathol. 2000;17:1-6.
- Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, DiMagno EP. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas – can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms?. Ann Surg. 2000; 231: 205-212.
- Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Hruban RH. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Semin Diagn Pathol..2000;17:31-42
- Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernandez-del-Castillo C, Hawes RH, Freeny PC: Primary cystic neoplasms of the pancreas. Neoplastic disorders of emerging importance-current state of the art and unanswered questions. J Gastrointest Surg. 2003; 7:417-428.
- Klöppel G, Kosmahl M. Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer. Pancreatolgy. 2001; 1:648-655.
- Paal E, Thompson LD, Przygodzki RM, et al. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 22 intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, with a review of the literature. Mod Pathol. 1999;12:518-528.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. Ann Surg. 2001;234:313-322.
- Tibayan F, Vierra M, Mindelzun B, et al. Clinical presentation of mucin-secreting tumors of the pancreas. Am J Surg..2000;179:349-351.
- Guo N, Zhou QB, Chen RF, Zou SQ, Li ZH, Lin Q, Wang J, Chen JS. Diagnosis and surgical treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: analysis of 24 cases. Can J Surg. 2011; 54: 011810-11810.,
- Lieber MR, Lack EE, Roberts JR Jr, et al. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: an ultrastructural and immunocytochemical study of six cases. Am J Surg Pathol. 1987;11:85-93.
- Klöppel G. Pancreatic non-endocrine tumors. In: Kloppel G, Heitz PU. Pancreatic Pathology. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1984.
- Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. Semin Diagn Pathol. 2000;17:66-80.
- Hutchins GF, Draganov PV. Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. World J Gastroenterol. 2009; 15: 48-54
- Bassi C, Salvia R, Molinari E, Biasutti C, Falconi M, Pederzoli P. "Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa?" World Journal of Surgery, 2003; 27: 319-323,
- Lim SJ, Alasadi R, Wayne JD, Rao S, Rademaker A, Bell R, Talamonti MS. Preoperative evaluation of pancreatic cystic lesions: Cost-benefit analysis and proposed management algorithm. J. surg. 2005.07.033.



26. Kerlin DL, Frey CF, Bodai BI, Twomey PL, Ruebner B. "Cystic neoplasms of the pancreas," *Surgery Gynecology and Obstetrics*. 1987; 165: 475–478
27. Scheiman JM. Management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:405-7.
28. Johnson CD, Stephens DH, Charboneau JW, et al. Cystic pancreatic tumors: CT and sonographic assessment, *Am J Radiol* .1988; 151: 1133–1138.
29. Khalid A, William B. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2339-49.
30. Gress F, Gottlieb K, Cummings O, et al. Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:961–5.
31. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: Clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:410–22.
32. Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 1993 ;88:564-9.
33. Cantisani V, Mortele KJ, Levy A, Glickman JN, Ricci P, Passariello R, et al. MR imaging features of solid pseudopapillary tumor of the pancreas in adult and pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 181: 395-401.
34. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330–6.
35. Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003;138:427–33.
36. Petrone MC, Arcidiacono PG. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of cystic tumours of the pancreas *Digestive and Liver Disease* 40 (2008) 847–853
37. Allen, P. J. et al. Pancreatic cyst fluid protein expression profiling for discriminating between serous cystadenoma and intraductal papillary mucinous neoplasm. *Ann. Surg*. 2009; 250: 754–760
38. Pelaez-Luna M, Chari ST. Cyst fluid analysis to diagnose pancreatic cystic lesions: an as yet unfulfilled promise. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1007–1009 .
39. Yong WH, Southern JF, Pins MR, Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski KB. Cyst fluid NB/70K concentration and leukocyte esterase: two new markers for differentiating pancreatic serous tumors from pseudocysts. *Pancreas*. 1995; 10:342-6.
40. Sakorafas GH, Sarr MG: Cystic pancreas neoplasm of the pancreas. In Bland KI, Sarr MG (eds): *The Practice of General Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 2002, pp 771-776.
41. Grogan JR, Saeian K, Taylor AJ, Quiroz F, Demeure MJ, Komorowski RA. Making sense of mucin-producing pancreatic tumours. *AJR An J Roentgenol* 2001;176:921–9.
42. Lima JE, Javitt MC, Mathur SC. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas. *Radiographics* 1999;19:807–11.
43. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International Consensus Guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006;6:17–32.
44. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, et al. Intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumours by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1429–34.
45. Federle MP, McGrath KM. Cystic neoplasms of the pancreas. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:365–76
46. Kurana B, Mortele KJ, Glickman J, Silverman SG, Ros PR. Macrocytic serous adenoma of the pancreas: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;118:119–23.
47. Cohen-Scali F, Vilgrain V, Brancatelli G, Hammel P, Vullierme MP, Sauvanet A, et al. Discrimination of unilocular macrocystic serous cystadenoma from pancreatic pseudocyst and mucinous cystadenoma with CT. *Radiology* 2003;228:727–33.
48. Dietrich CF, Jenssen C. Benign and Malignant (cystic) tumours of the pancreas. In: Dietrich CF, ed. *Endoscopic ultrasound. An introductory manual and atlas*. Thieme; 2006. p. 208–29.
49. Arakawa A, Yamashita Y, Namimoto T, et al. Intraductal papillary tumors of the pancreas. Histopathologic correlation of MR cholangio-pancreatography findings. *Acta Radiol*. 2000 Jul;41(4):343-7.
50. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, et al. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002;122:34–43.
51. Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Hirooka Y, Hayakawa T. Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2038–41.
52. Rogart JN, Loren DE, Singu BS, Kowalski TE. "Cyst wall puncture and aspiration during EUS-guided fine needle aspiration may increase the diagnostic yield of mucinous cysts of the pancreas," *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2011; 45: 164–169.
53. Zamboni G, Hruban RH, Longnecker DS, et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: IARC Press; 2000:234-236.
54. Albores-Saavedra J, Angeles-Angeles A, Nadji M, et al. Mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas: morphologic and immunocytochemical observations. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:11-20.
55. Adsay NV, Longnecker DS, Klimstra DS. Pancreatic tumors with cystic dilatation of the ducts: intraductal papillary mucinous neoplasms and intraductal oncocytic papillary neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2000;17:16-30..
56. Luttges J, Zamboni G, Longnecker D, et al. The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcino-





- ma. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:942-948.
57. Yonezawa S, Sueyoshi K, Nomoto M, et al. MUC2 gene expression is found in noninvasive tumors but not in invasive tumors of the pancreas and liver: its close relationship with prognosis of the patients. *Hum Pathol.* 1997;28:344-352.
58. Nakamura A, Horinouchi M, Goto M, et al. New classification of pancreatic intraductal papillary-mucinous tumour by mucin expression: its relationship with potential for malignancy. *J Pathol.* 2002;197:201-210
59. Iacobuzio-Donahue CA, Klimstra DS, Adsay NV, et al. Dpc-4 protein is expressed in virtually all human intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with conventional ductal adenocarcinomas. *Am J Pathol.* 2000;157:755-761.
60. Pyke CM, van Heerden JA, Colby TV, Sarr MG, Weaver AL. The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. Clinical, pathologic, and surgical aspects. *Ann Surg.* 1992 Feb;215(2):132-9.
61. Chott A, Kloppel G, Buxbaum P, et al. Neuron specific enolase demonstration in the diagnosis of a solid-cystic (papillary cystic) tumour of the pancreas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1987;410:397-402.
62. Miettinen M, Partanen S, Fraki O, et al. Papillary cystic tumor of the pancreas: an analysis of cellular differentiation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 1987;11:855-865
63. Zamboni G, Bonetti F, Scarpa A, et al. Expression of progesterone receptors in solid-cystic tumour of the pancreas: a clinicopathological and immunohistochemical study of ten cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993;423:425-431.
64. Notohara K, Hamazaki S, Tsukayama C, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: immunohistochemical localization of neuroendocrine markers and CD10. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1361-1371.
65. Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE, et al. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations. *Am J Pathol.* 2002;160:1361-1369.
66. Tanaka Y, Kato K, Notohara K, et al. Frequent beta-catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm. *Cancer Res.* 2001;61:8401-4
67. Jong K, Fockens P. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cystic Lesions of the Pancreas. *Gastroenterology Research and Practice.* 2012, Article ID 147465, 8 pages doi:10.1155/2012/147465.
68. Talamini MA, Pitt HA, Hruban RH, et al., Spectrum of cystic tumors of the pancreas, *Am J Surg.* 1992; 163: 117–124.
69. Borgne JL, Calan L, Partensky C, et al., Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas. A multi-institutional retrospective study of 398 cases. *Ann Surg.* 1999; 230: 152–161.
70. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008;247:571-9.
71. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG: Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I. Serous cystic neoplasms. *Surg Oncol* 2011;20:e84–92.
72. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG: Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part II. Mucinous cystic neoplasms. *Surg Oncol* 2011;20:93–101.
73. Carbognin G, Lombardo F, Scholes JV, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: Correlation of pathology, imaging and clinical behavior. *Radiology.* 1998; 209:332.
74. Sakorafas GH, Sarr MG, van de Velde CJ, Peros G: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a surgical perspective. *Surg Oncol* 2005;14:155–178.
75. Sheehan MK, Beck K, Pickleman J, Aranha GV. Spectrum of cystic neoplasms of the pancreas and their surgical management. *Arch Surg.* 2003; 38 :657-60.
76. Salvia R, Bassi C, Festa L, et al. Clinical and biological behavior of pancreatic solid pseudopapillary tumors: report on 31 consecutive patients. *J Surg Oncol* 2007;95:304-10.
77. Alexandrescu DT, O'Boyle K, Feliz A, et al. Metastatic solid pseudopapillary tumour of the pancreas: clinico-biological correlates and management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:358-63.
78. Gedaly R, Toledano A, Millan G, et al. Treatment of liver metastases from a solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:587-90.
79. Vollmer CM, Dixon E, Grant D. Management of a solid pseudopapillary tumor of the pancreas with liver metastases. *HPB (Oxford)* 2003;5:264-7.
80. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005;200:965-72
81. Sumida W, Kaneko K, Tainaka T, et al. Liver transplantation for multiple liver metastases from solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *J Pediatr Surg* 2007;42:e27-31.
82. Terris B, Ponsot P, Paye F, et al., Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct, *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 1372–1377.
83. Mao C, Guvendi M, Domenico DR, et al. Papillary cystic and solid tumors of the pancreas: A pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the world's literature. *Surgery* 1995;118:82.

Sorumlu Yazar: Dr. Alper YAVUZ  
 Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi  
 Kliniği, Ankara-TÜRKİYE  
 Gsm: 0 505 277 11 24  
 E-mail:alperjavuz@hotmail.com

## Klatskin Tümörlerinde Güncel Tedavi Yaklaşımları

### Current Treatment Approaches For Klatskin Tumors

Muzaffer AKKOCA, Hakan BULUS, Alper YAVUZ, Barış MORKAVUK, Mehmet KILIÇ, Ali COŞKUN,  
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE  
Geliş Tarihi:04.11.2011 Kabul Tarihi:21.03.2012

#### Özet

Hiler kolanjiokarsinom ilk olarak 1965 yılında Klatskin tarafından tanımlanmış, safra yolları epitelinden kaynaklanan nispeten nadir görülen bir tümördür. Kolanjiokarsinom genellikle yaşamın 6. dekadında ve erkeklerde biraz daha sıklıkla rastlanmaktadır. Klatskin yada Kolanjiokarsinomların etyolojisi tam olarak bilinmemekte ancak endüstriyel toksinler, parazitik infeksiyonlar, safra kanalı malformasyonları, caroli hastalığı, primer sklerozan kolanjit gibi predispozan ve çevresel faktörlerin etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Hilar kolanjiokarsinomlarda karaciğerdeki safra kanalının %30'unun drene olabilmesi halinde sarılık görülmeyebilir ancak bu drenaj sağlanmadığı takdirde kaşıntı, kolanjit ve hepatik apse oluşumu gibi sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmadaki amaç; hiler kolanjiokarsinomun cerrahi tedavisindeki ilerlemeleri literatür eşliğinde vurgulamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolanjiokarsinom, cerrahi tedavi, güncel yaklaşım.

#### Abstract

Hilar cholangiocarcinoma, is a relatively rare tumor arising from the bile ducts, was first described by Klatskin in 1965. It usually occurs in adults in their sixth decade of life and there is slight male predominance. It is most frequently located in the confluence of the hepatic ducts, where it is called hilar cholangiocarcinoma or Klatskin tumor. The etiology of hilar cholangiocarcinoma remains unknown but there are predisposing conditions and environmental risk factors such as primary sclerosing cholangitis, Caroli disease, bile duct malformations, industrial toxins and parasitic infections. If 30% of the liver is drained jaundice can be relieved, but the presence of undrained bile ducts may result in pruritus and a continued risk of cholangitis and hepatic abscess. This study aimed to emphasize the current treatment approaches for hilar cholangiocarcinoma in the light of literature.

**Keywords:** Cholangiocarcinoma, surgical treatment, current approaches

#### Giriş

Kolanjiokarsinomlar; ampulla vateriden intrahepatik safra kanallarına kadar uzanan safra yollarının herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilen tümörlerdir. Klatskin Tümörleri ise sağ ve sol safra kanalı bileşkesinden köken alan hiler tümörler olup ilk olarak 1957'de Altmeir ve arkadaş-

ları tarafından tanımlanmıştır (1). Klatskin'in 1965'teki 13 hasta üzerinde yaptığı araştırmasından sonra bu hastalığın farklı bir kliniğe sahip olduğu anlaşılmış ve bu tarihten itibaren hiler kolanjiokarsinomlar klatskin tümörleri olarak adlandırılmıştır (2). Klatskin tümörleri toplumda nadir görülen tümörlerdir. Kolanjiokarsinomlar hepatobilier kanserlerin %10'unu oluştururken tüm maligniteler arasındaki

görülme sıklığı yaklaşık %2'dir ve bazı çalışmalar bu kanserlerin son 30 yıldır insidanslarının arttığını göstermiştir (3,4). Klatskin tümörleri yavaş seyirli olduklarından geç semptom verirler ve tanı anında hastaların bir çoğunun küratif rezeksiyon şansını kaybetmiş oldukları gözlenir.

**Hiler Kolanjiokarsinom Kliniği:** Kolanjiokarsinomların gelişiminde primer sklerozan kolanjit, koledok kistleri, Clonorchis ve Opisthorchis gibi parazitik enfestasyonlar, thorotrast, ssbestoz, nitrozaminler, izoniazid, oral kontraseptifler çeşitli hepatotoksik ajanlara maruziyet, safra yolu adenomu, multiple bilier papillomatozis, Hepatit B ve C enfeksiyonunun rolleri olduğu bilinmektedir (5,6,7). Hilar kolanjikarsinomun erken semptomları nonspesifiktir. Karın ağrısı, rahatsızlık hissi, anoreksia, kilo kaybı, kaşıntı en sık karşılaşılan semptomlar olmakla birlikte sadece hastaların 1/3'nde rastlanır. İlk başvuruda ateşe nadiren rastlanır. Hastalar genellikle sarılık ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk nedeni ile fark edilirler. Biliyer trakt obstrüksiyonuna bağlı olarak hastalarda hepatomegali olabilir. Hilar obstrüksiyonda genelde safra kesesi kontrakte ve nonpalpabldır. Palpabl safra kesesi daha distalde bir obstrüksiyona işaret eder. Nadir olarak, uzun süreli bilier obstrüksiyonu olan veya portal ven tutulumu olan hastalar portal hipertansiyon bulgularını gösterebilir. Çoğu hastada sonunda sarılık gelişmesine rağmen bu bulgu inkomplet safra yolu veya segmental duktal obstrüksiyonu olan hastalarda başlangıçta bulunmaz. Segmenter obstrüksiyon aylarca farkedilmeyebilir ve aşikar sarılık yapmadan lobar atrofiye neden olabilir.

## Tanı

Kolanjiokarsinom tanısı genellikle obstrüktif sarılık veya yükselmiş karaciğer enzimleri araştırılırken konulur. Kolanjiokarsinomlu hastalarda eksplorasyondan önce histopatolojik örnekleme zorunlu değildir. Uygun klinik bulgular ile birlikte, biliyer traktta fokal stenotik lezyon olması ve daha önce geçirilmiş bir biliyer trakt cerrahi öyküsünün bulunmaması hastalarda muhtemel hilar kolanjiokarsinom tanısını düşündürmelidir. Radyografik çalışmalar hastaların rezeksiyon için seçilmesinde çok önemlidir.

Kolanjiokarsinomaların tanısında yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında transabdominal USG, CT (CT-Kolanjiografi, CT-Anjiografi), MR (MR-Kolanjiografi ve MR-Anjiografi) ve Direk kolanjiografiler (PTK, ERCP) yer almaktadır. Daha az sıklıkta kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında ise Endoskopik USG (EUSG) ve Endoskopik USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB), Endobiliyer USG, PET veya PET/BT

yer almaktadır. BT; biliyer obstrüksiyonlu hastaların değerlendirilmesinde oldukça önemli bir tetkik olup obstrüksiyon seviyesi, vasküler tutulum ve karaciğer atrofisi hakkında önemli bilgiler verebilmektedir. Ultrason noninvazif ve operatöre bağımlı bir tetkiktir. Genellikle tümör büyüklüğünü, biliyer obstrüksiyonun seviyesi ile birlikte tümörün safra duktusu ve periduktal dokular içindeki yayılımını da değerlendirir. Duplex ultrason özellikle portal venöz invazyonun değerlendirilmesinde oldukça kullanışlıdır. Pratikte hilar kolanjiokarsinomlu hastalarda MRCP neredeyse tamamen endoskopik veya perkütanöz kolanjiografinin yerini almıştır (8). MRCP ayrıca perkütanöz veya endoskopik yolla ulaşılamayan obstrükte ve izole duktusları da gösterir. Ayrıca nodal veya farklı metastazlar, lobar atrofi ve hilar vasküler yapılar hakkında da bilgi verir (9). MRCP bilier entübasyon gerektirmez. Perioperatif morbidite ve mortaliteyi arttıran bilier enstrumantasyon ve bakteriyel engellenmiş olur.

**Preoperatif Değerlendirme:** Hiler kolanjiokarsinomlu hastalarda; tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir çünkü tek küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. İlk olarak hastanın cerrahi için genel durumu değerlendirilmelidir. Kronik karaciğer parankim hastalığı ve portal hipertansiyon gibi yandaş hastalıkların varlığı genellikle rezeksiyonu engeller. Böyle hastalarda radyoterapi veya kemoterapi planlanıyorsa tanı histolojik olarak doğrulanmalı ve biliyer drenaj uygulanmalıdır. Potansiyel rezektabl tümörlü hastalarda biliyer entübasyon sonrası enfeksiyon ortaya çıkabilir. Bu hastalarda cerrahi öncesinde enfeksiyon tedavi edilmelidir. Preoperatif değerlendirmede; tümörün biliyer sistemdeki yayılım genişliği, vasküler tutulum olup olmadığı, hepatik lobar atrofi varlığı ve metastaz olup olmadığı mutlaka açıklığa kavuşturulmalıdır. Karaciğer hücrelerinin boyutu ve kütesinin korunması için portal venöz akım ve safra akımı önemlidir. Portal venöz oklüzyon veya biliyer obstrüksiyona bağlı olarak segmenter veya lobar atrofi oluşabilir. Preoperatif görüntüleme atrofisinin gözlenmesi tedavi stratejileri açısından anlamlıdır. Görüntüleme küçük hipoperfüze ve dilate safra kanalları saptanması atrofi açısından anlamlı kabul edilmektedir.

Portal vende kompresyon, daralma veya oklüzyon bulunması portal ven tutulumuna işaret eder. Portal ven ve dallarının tutulumu tümör rezektabilitesi açısından olumsuz majör faktörlerden birisidir. Ancak portal venöz bileşkenin kısmi tutulumu veya ana portal ven tutulumu rezeksiyon ve portal ven rekonstrüksiyonu için engel oluşturmaz. Portal ven rezeksiyonu geniş lenfatik tutulumu veya metastazı olmayan lokal ileri evre tümör varlığında endike-



dir. Laparotomilerde ortaya çıkan yüksek unrezekebilirlik oranları yüzünden evreleme laparoskopisi rezektabilite değerlendirilmesi açısından önemli hale gelmiştir. Hepatobiliyer ve pankreatik malignitesi olan hastalarda ultrasonografi ile kombine laparoskopi hastaların %30 – 35’inde gizli metastazları göstermiştir. Fakat kolanjiokarsinomlu hastalar için bu oran bu kadar yüksek değildir (10).

**Evreleme ve Rezektabilite:** Günümüze kadar klatskin tümörleri için 3 adet evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmıştır. Bunlardan ilki olan Modifiye Bismuth-Corlette Sınıflaması hastaları bilier duktus tutulumuna bağlı olarak ayırmakta fakat rezektabilite ve survi konusunda fikir vermemektedir.(11) American Joint Comission for Cancer’ın (AJCC) sınıflandırması ise daha çok patolojik kriterlere dayanmakta ve preoperatif evreleme konusunda bilgi vermemektedir (12). MSKCC’nin (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) klatskin evrelemesi de tümörün safra yolundaki lokalizasyonu, yayılım derecesi, hepatik lobar atrofi ve portal ven tutulumu gibi kriterler dikkate alınarak oluşturulan bir evreleme sistemidir (13).

#### **Kolanjiokarsinom İçin Modifiye Bismuth-Corlette Sınıflaması:**



**TİP-1:**Konfluens altında yerleşim gösteren tümörler

**TİP-2:**Konfluensi içine alan tümörler

**TİP-3a:**Sağ hepatik kanalda yayılım gösteren tümörler

**TİP-3b:**Sol hepatik kanalda yayılım gösteren tümörler

**TİP-4:**Hem sağ hem sol hepatik kanalda yayılım gösteren tümörler

İdeal evreleme sistemi rezektabilite hakkında fikir veremeli ve cerraha tedavi planı için yol gösterebilmelidir. Bu amaçla Nimura ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları makalede birçok faktörü gözönünde bulunduracak şekilde yeni bir evreleme sistemi geliştirmiştir (14). Bu evreleme sisteminde diğerlerine ilave olarak portal ve hepatik arter invazyon derecesi, altta yatan karaciğer hastalığı, liver remnant volüm derecesi ve tümör formasyonu gibi kriterler dahil edilmiştir.

#### **Klatskin Tümörleri İçin Unrezektabilite Kriterleri:**

1.Hastanın major cerrahi geçirmeye engel medikal komor-

biditesinin olması

2.Preoperatif görüntülemelerde karaciğer rezeksiyonunu sınırlayan karaciğer patolojisinin bulunması

3.Sekonder bilier kanallara kontrateral tümör yayılımının olması

4.Ana portal venin tıkalı olması

5.Kontrateral portal ven tutulumu ile birlikte hepatik lobar atrofi varlığı

6.Kanıtlanmış N2 lenf nodu metastazı varlığı

7.Uzak metastaz varlığı

Not: N2 lenf nodu= Peripankreatik, paraduodenal, periportal, celiac, superior mezenterik ve/veya pankreatikoduodenal lenf nodları

#### **Kolanjiokarsinomların Küratif Tedavisi:**

Hilar kolanjiokarsinom tedavisi iki hedefi gerçekleştirme hedefler. Birincisi tümörün negatif cerrahi sınırla çıkarılması diğeri ise biliyo-enterik devamlılığın sağlanmasıdır. Küratif rezeksiyon planlanırken ; stent uygulanmasına ilişkin enfeksiyon ve inflamasyonun yol açtığı strüktürel değişiklikler eksplorasyon güçlüğü açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Rezeksiyon mümkün değilse transtümoral drenaj veya paratumoral cerrahi bypass gibi palyatif yaklaşımlar ve radyoterapi ile kombine edilebilir.

Preoperatif görüntülemeye göre potansiyel rezektabl vakalarda amaç küratif rezeksiyondur. Küratif rezeksiyon kriteri kitlenin tamamının negatif sınırlarla çıkarılmasıdır (R0 rezeksiyon). Bu hedefe ulaşılabilmesi çoğu zaman parsiyel hepatektomi gerektirir. Safra duktus eksizyonu, parsiyel hepatektomi ve enblok kaudat lobektomi genelde negatif sınır elde edilebilmesi açısından gerekli olmaktadır. Kaudat lob duktusu direkt olarak sol hepatik duktusa drene olur. Sol hepatik duktusa ilerleyen tümörler hemen her zaman kaudat loba da yayılmıştır ve kaudat lobun rezeksiyonunu gerektirir. Çoğu merkez hepatik rezeksiyonu rutin olarak uygulamakta olup rezeksiyona ek olarak kaudat lobektomiyi eklemektedir.

Ekstrahepatik bilier kanalın eşlik eden hepatik rezeksiyon olmaksızın çıkarılması (lokal rezeksiyon) majör vasküler yapıların ve ikinci derece intrahepatik bilier duktusların tutulmadığı durumlarda uygulanabilir. Bu durumda rezeksiyon; supraduodenal bilier duktusları, safra kesesini, sistik duktusu, ekstrahepatik duktusları ve supraduodenal dokuları ( lenf nodları ile birlikte) içermelidir.

Enblok hepatik rezeksiyon uygulanmadan lokal rezeksiyon uygulanan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları düşüktür. Jarnagin ve ark’larının 2005 yılında yaptıkları bir

çalışmada HCCA nedeniyle ameliyat edilen 106 vaka-  
dan 19'una lokal rezeksiyon yapılmış olup bunların da  
9'una tam R0 rezeksiyon uygulanmıştır. Ancak sonuç-  
ta lokal rezeksiyon yapılan hastaların hiçbirisinin 5 yıl-  
lık sağ kalımı olmadığı görülmüştür (15). Çoğu hasta-  
da intrahepatik tümör yayılımı ve damar tutulumu lo-  
kal rezeksiyon şansını kaldırır. Bu durumlarda enblok he-  
patik rezeksiyon kaudat lobektomiyle birlikte tümör-  
rün komplet rezeksiyonunu sağlaması açısından gerekli-  
dir.

Bazı hastalarda portal ven tutulumu segmental portal ven  
rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu ile tedavi edilebilir. Bu  
işlem sadece intraoperatif olarak tümörün tamamen çıkar-  
ılabildiği, intakt bilier drenajın sağlandığı vakalarda uy-  
gulanabilir.

**Rezeksiyon Sonuçları:** HCCA'da 5 yıllık survi oranları  
%25 ile %40 arasında değişmektedir. Rezeksiyon sı-  
nırları sonucun belirlenmesinde çok önemlidir. Birçok çalı-  
şma göstermektedir ki negatif cerrahi sınırı olan hasta-  
lar pozitif olanlara göre anlamlı olarak daha uzun survi sü-  
resine sahiptir (16,17). Hilar kolanjiokarsinomlu hastalar-  
da 1980'den beri hepatik rezeksiyon kullanım oranları art-  
mıştır. Bu artışın R0 rezeksiyonu sağlamak ve rezeksiyon  
sonrası gözlenen survi süresinin uzatılmasında anlamlı ol-  
duğuna inanılmaktadır. Rejyonel lenf nodu tutulumu, gra-  
de, diferansiyasyon derecesi ve tümör morfolojisi (papiller  
- nodüler sklerozan) gibi cerrahi sınırlar dışındaki diğer  
değişkenler de sonuçlara etki etmektedir.

Lenf nodu metastaz varlığı ve lenfadenektomi genişliğinin  
cerrahi tedavi sonuçları üzerine etkileri tartışmalıdır. Bir  
çok yayında paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastalar-  
da uzun dönem survi oranları rapor edilmiştir ve geniş lenf  
nodu disseksiyonunun rutin prosedürün parçası olması ko-  
nusunda görüşler bulunmaktadır. Birçok 5 yıllık survi so-  
nuçlarının ele alındığı çalışmalar değerlendirildiğinde gö-  
rülmektedir ki lenf nodu tutulumu güçlü bir negatif prog-  
nostik faktördür. Genişletilmiş lenf nodu disseksiyonunun  
yararları bir çok otör tarafından savunulmakta ve özellikle  
de farklı bölgelerdeki lenf nodu tutulumları nedeniyle re-  
zeke edilemeyen tümörlerin ortaya konması açısından ya-  
rarlı görülmektedir.

2008 yılında yayınlanan Aydın ve arkadaşlarının yaptıkları  
bir çalışmada ise sekonder ve tersiyer bilier dallara ya-  
yılım gösteren kolanjiokarsinomlara yüksek hilar rezeksi-  
yonu takiben bilier rekonstrüksiyon yapılmış ve hastalar-  
ın hepsi de hastaneden şifa ile taburcu edilebilmiştir. Or-  
talama 28.8 aylık takip süresince sadece 1 hasta peritone-

al karsinomatozis nedeniyle exitus olmuş, geri kalan 9 ol-  
guda herhangi bir lokal nüks veya metastaz saptanmamış  
(18).

**Hilar Kolanjiokarsinomda Karaciğer Transplantasyonu:**  
Hilar kolanjiokarsinomda karaciğer transplantasyonu;  
parsiyel rezeksiyona engel olan başka bir karaciğer has-  
talığı durumunda göz önünde bulundurulmalıdır. Özelli-  
kle PSK'lı (Primer sklerozan kolanjit) hastalar bu hastalık  
için yüksek risk taşıdıklarından transplantasyon için aday-  
dırlar. Altta yatan hastalıkla birlikte tümör evresi de önem-  
li bir etkidir. Yayınlarında kanserin erken evrelerine iliş-  
kin sonuçlar iyi gözükmektedir (19). Özellikle nodal tutu-  
lum olmaması ve hastalığın lokal kalması transplantasyonu  
daha yüz güldürücü bir tedavi metodu haline getirmek-  
tedir. Fakat şu an hilar kolanjiokarsinom için genel ola-  
rak kabul edilmiş endikasyon kriterleri bulunmamaktadır  
ve bu girişim sadece bu konu hakkında yeterli olan klinik-  
lerce gerçekleştirilmelidir.

Başarılı transplantasyon sonrası tümör nüksü en sık ölüm  
nedenidir. Iwatsuki ve ark. 5 hastadan 4'ünde rekürrens  
gözlemiş ve hiçbirisinde 2 yıldan fazla survi gözlenme-  
miştir (20). Diğer birçok araştırmacı da yüksek lokal tü-  
mör rekürrens oranları göstermekte ve 2 yıldan fazla sur-  
vi gösteren hasta sayısı çok az bulunmaktadır. Erken evre  
hastalıkta görülen uzun dönem survi oranları bu yüksek  
lokal tümör rekürrens oranları ile çelişmektedir. Çoğu kli-  
nik günümüzde hilar kolanjiokarsinom için transplan-  
tasyon uygulamamaktadır. Yüksek lenf nodu metastazı insi-  
dansı kaygı vericidir ve unrezektabl vakalarda uzun süreli  
takip gerektirmektedirler.

**Palyatif Tedavi Yöntemleri:** Bir çok hilar kolanjiokarsi-  
nomlu hasta cerrahi rezeksiyon için uygun değildir. Bu du-  
rumda tedavi stratejileri biliyer dekompresyonun sağlan-  
masına yönelik palyatif yaklaşımlardır. Sarılık tek başı-  
na dekompresyon için endikasyon değildir. Şu anki biliyer  
dekompresyon için endikasyonlar :

- Tedavi edilemeyen kaşıntı.
- Kolanjit tedavisi.
- İntraluminal radyoterapi için pasaj sağlamak.
- Kemoterapi alan hastalarda karaciğer fonksiyonlarını  
geri kazandırmak.

**Perkütanöz Bilier Drenaj:** Hilar obstrüksiyonu olan bir-  
çok hastada transhepatik bilier drenaj ve genişleyebilir  
metalik stent başarıyla uygulanabilmektedir. Distal bilier  
obstrüksiyonlu hastalarda başarı hilar tümörlü hastalardan  
daha kolay sağlanır. Sarılıklı hastalarda tatmin edici dre-  
naj için fonksiyonel karaciğer parankiminin sadece %25-

30'unun drene olması yeterlidir. İntrahepatik bilier dilataşyonu olmayan durumlarda sarılık stent ile düzeltilemez. Ek olarak lobar atrofi palyatif bilier prosedür uygulanırken önemli bir faktördür. Atrofik lob üzerinden yapılan perkütanöz drenaj sarılığı önlemez. Multipl intrahepatik metastaz bulunması ve ascites bulunması ise teknik zorluk doğurur. Metalik ve plastik stentlerin kullanımını karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır (21,22). Plastik stentler daha küçük çapa sahiptirler ve kolaylıkla tıkanabilirler. Bu nedenle yaklaşık 3 ayda bir değiştirilmeleri gerekir. Oysa metalik stentler daha geniş çapa sahiptirler ve daha uzun süreli biliyer drenaj sağlarlar. Hastanın yaşam beklentisi 6 aydan daha fazla ise metalik stent daha uygun bir seçimdir. Çünkü bu hastalarda metalik stent daha az süre hastanede kalma ve daha düşük maliyet sağlamaktadır.

Intrahepatik Bilier-enterik Bypass: Operasyon sırasında unrezekektabl bulunan vakalar intrahepatik bilier-enterik bypass için aday olabilir. Segment 3 duktusu genellikle en kolay ulaşılabilir ve çoğu merkezin genellikle uyguladığı yaklaşımdır. Sağ anterior veya posterior sektoral hepatic duktuslar da bypass amacıyla kullanılabilir. Segment 3 bypass ile sağlanan bilier drenajın tümör tarafından tıkanma olasılığı stentten çok daha düşüktür. Fonksiyonel hepatic parankimin en az 1/3'ünün uygun drene edilmesi sarılığın düzeltilmesi için gereklidir. Sağ ve sol duktus arasında bağlantı gerekli değildir ama bu durumda kolanjit ve bilier fistül gelişimi riski yüksektir.

**Palyatif radyoterapi:** Unrezekektabl veya lokal invaziv fakat uzak yayılımı olmayan tümörler palyatif radyoterapi için aday olabilir. Eksternal ışın uygulaması (5000-6000 cGy) ile intraluminal iridyum uygulanması kombine olarak uygulanır. Komplet cerrahi rezeksiyonu takiben lokal rekurrens sıklığı. Birçok otör postoperatif radyasyonu tavsiye etmektedir (23). HCCA'lı hastalarda eksternal radyasyon, intraoperatif radyoterapi, internal radyoterapi, radyoimmünoterapi ve yüklenmiş partikül radyasyonu içeren bir dizi metot kullanılabilir. Radyoterapinin sağ kalım süresi üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak lokal hastalığın kontrolü üzerinde etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Radyoterapi biliyer dekompresyona ve ağrının hafifletilmesine katkıda bulunabilir. Radyasyon ve kemoterapi kombinasyonunun tek tedavi rejimlerinden daha üstün olduğu düşünülse de bunu ortaya koyabilecek bilimsel kanıtlar bulunmamaktadır (23,24).

**Fotodinamik tedavi:** Bu yöntem daha önce kolon, mide, özefagus, bronş ve beyin tümörlerinde kullanılmıştır. Fotodinamik tedavi 2 basamaklı bir işlemdir. İlk olarak fotosensitif madde enjekte edilir daha sonra kolanjiyoskopi ile

birlikte illuminasyon tümör hücrelerinin ölümüne neden olur. Ortner ve arkadaşları endoskopik olarak stent yerleştirilemeyen 9 hastaya bu tedaviyi uygulamış ve hiçbirisinde mortalite gelişmediğini rapor etmişlerdir. (25). Fototerapi kullanılan hastalarda daha uzun survinin; belirgin tümör yükünün azalmasından çok, daha iyi bilier drenaja bağlı olduğu düşünülmektedir (26).

**Kemoterapi:** Kemoterapi kontrolsüz çalışmalarda uygulanmış. Herhangi bir fayda gösterilememiştir. 2 adet faz 2 çalışma; IFN alfa 2b ile kombine 5-FU kullanımı ve paklitakselin kullanımının yarar sağlamadığını göstermiştir. Daha güncel çalışmalarda gemsitabin ve irinotekan gibi ilaçların, 5-FU bazlı rejimlerden daha fazla yanıt oluşturduğunu düşündürmektedir.

## Sonuç

Hilar kolanjiokarsinom tedavisine yönelik gelişmeler ve arayışlar hala devam etmektedir. Klatskin tümörlerinde palyasyondan çok uzun survi ve kür asıl hedefdir. Bu sunumdaki sonuçlar negatif sınırları olan hastalarda agresif yaklaşımın gerekliliğini göstermektedir. Bu hedeflere ulaşmak için parsiyel hepatektomi genellikle gerekmektedir. Preoperatif bilier drenaj ile detaylı tanısal çalışmalar, multipl drenaj tüpleri ile kolanjiyografi, kolanjiyoskopi jupon cerrahlar tarafından uygulanmış ve yararlı olabileceği öngörülmektedir. Fakat rezektabiliteyi arttırdığı, perioperatif mortaliteyi azalttığı ve uzun süre survi sağladığına dair bir veri yoktur. Cerrahi veya entübasyon ile yapılan bütün bilier-enterik dekompresyon metodları kabul edilebilir morbiditeye sahiptir ve bazı hastalarda yeterli palyasyonu sağlar. Radyoterapi ve fototerapinin stent açık kalımını ve survi'yi uzatmada rolü olabilir. Bunların mevcut tedavideki yerlerinin belirlenmesi için ileri araştırmalar gerekmektedir. Hilar kolanjiokarsinomlu vakalar ileri tedavi merkezlerinde multidisipliner yaklaşım tarzı ile değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Altemeier WA, Gall EA, Zininger MM, Hoxworth P1. Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts. Arch Surg 1957;75:450-461.
2. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. Am J Med 1965;38:241-56.
3. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. Lancet 2005;366:1303-1314.
4. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2008; 10:77-82.





5. Brandsaeter B, Isoniemi H, Broomé U, et al: Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004;40:815–822.
6. Flanigan DP: Biliary carcinoma associated with biliary cysts. *Cancer* 1977 Aug; 40(2):880–883.
7. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al: Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004;95:592–595.
8. Vogl T.J., Schwarz W.O., Helter M. Staging of Klatskin Tumors (Hilar Cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging and ERCP. *Eur Radiol* (2006) 16:2317-2325.
9. Park HS, Lee JM, Choi JY, Lee MW, Kim HJ, Han JK, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:396-405.
10. Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, Abdalla EK, Zhu AX, Schulick RD, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:14-22.
11. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:31-38.
12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III A. Perihilar Bile Ducts. In: *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. Chicago, IL: Springer; 2010:718.
13. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BJ, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507-517.
14. Michelle L. DeOliveira, Richard D. Schulick, Yuji Nimura, Charles Rosen et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;53:1363-1371.
15. Jarnagin WR, Bowne W, Klimstra DS, Ben-Porat L, Roggin K et al. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005 May;241(5):703-12.
16. Li SQ, Liang LJ, Hua YP, et al. Long-term outcome and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Chin Med J* 2009; 122: 2286-2291.
17. Han SS, Jang JY, Lee KU, Kim SW. Actual long-term outcome of Klatskin's tumor after surgical resection. *Hepatogastroenterology*;2008 Nov-Dec;55(88):1986-92.
18. Aydin U, Yedibela S, Yazici P, Aydinli B, Zeytunlu M, Kilic M, Coker A. A new technique of biliary reconstruction after "high hilar resection" of hilar cholangiocarcinoma with tumor extension to secondary and tertiary biliary radicals. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jul;15(7):1871-9.
19. Friman S, Foss A, Isoniemi H, et al: Liver transplantation for cholangiocarcinoma selection is essential for acceptable results. *Scand J Gastroenterol* 2010 Nov 15.
20. Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, Madariaga JR, Lee RG, Dvorchik I, et al. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. *J Am Coll Surg* 1998; 187:358–64.
21. Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clarck ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 35: 467-70, 1994.
22. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 57: 178-82, 2003.
23. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *The Oncologist* 9: 43-57, 2004.
24. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WMC, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 51(suppl): vi1-vi9, 2002.
25. Ortner MA, Liebetruh J, Schreiber S, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1998;114:536-542.
26. Talreis JP, Kahaleh M. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Gut liver*; 2010 Sep;4 Suppl 1:S62-6. Epub 2010 Sep 10.

Sorumlu Yazar: Dr. Muzaffer AKKOCA

Adres: Keçioren Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Tel: 356 90 00

E-mail: muzafferakk@gmail.com

## Nadir Bir Koroner-Subklaviyan Çalma Sendromu ve Başarılı Tedavisi

### Unique Case Of Coronary-Subclavian Steal Syndrome And Successful Treatment

Uğur ARSLANTAŞ, Ekrem YETER, Mehmet DOĞAN, Sadık AÇIKEL, Harun KILIÇ, Ramazan AKDEMİR  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE  
Geliş Tarihi:17.08.2011 Kabul Tarihi:21.03.2012

#### Özet

Elli bir yaşında bayan hasta göğüs ağrısı ve senkop yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. İki yıl önce sol anterior desending artere (LAD) sol internal mammaryan arterin greft olarak kullanıldığı koroner bypass operasyonu uygulanmıştır. Elektrokardiyografisinde prekordiyal T negatifliği vardı. Troponin değeri 0,15mg/dl e yükseldi. Koroner anjiyografisinde mid LAD arterde ciddi olmayan (%30) daralma ve distalinde azalmış kan akımı izlendi. Subklaviyan arterin ostiyumundan tam tıkanmış ve LAD'den İMA ile beyinden vertebral arter ile kan çaldığı görüldü. Subklaviyan artere perkütan anjiyoplasti ve stentleme sonrası distal LAD akımının düzeldi ve anjinal yakınmaları geçti.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner-Subklaviyan Çalma Sendromu, Koroner arter bypass, Subklaviyan stent

#### Abstract

A 51 year-old woman presented with chest pain and syncope. She has underwent a coronary artery bypass surgery using left internal mammary graft to the left anterior descending coronary (LAD) artery two years ago. Electrocardiography showed nonspecific T wave inversion in anterior leads. Troponin was elevated to 0,15 mg/dl. Coronary angiogram revealed a non critical (30%) stenosis in the mid LAD artery, and the flow distal to lesion was diminished. Subclavian artery was totally occluded at the level of ostium and stealing blood from LAD via LIMA and from brain via left vertebral artery. Percutaneous subclavian angioplasty and stent implantation to the left subclavian artery stenosis restored normal flow to the distal LAD artery and total relief of angina.

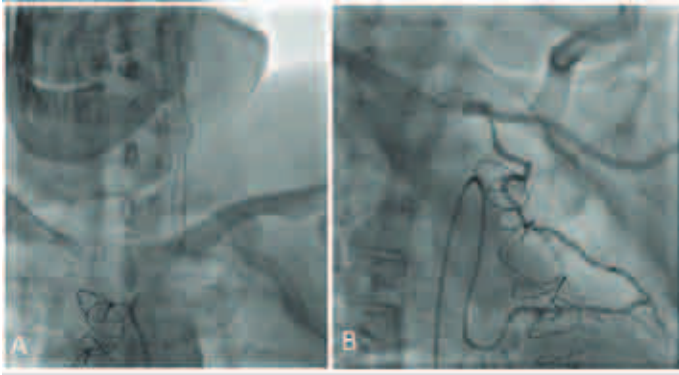
**Keywords:** Coronary subclavian steal, coronary artery bypass grafting, subclavian stenting

#### Giriş

Koroner-Subklaviyan Çalma sendromu, internal mammaryan arter (İMA) greftinin kullanıldığı koroner arter bypass operasyonu (CABG) sonrasında görülür<sup>1,2</sup>. İMA grefti, CABG vakalarının çoğunda ciddi sol LAD arter daralmasının tedavisinde kullanılır. Subklaviyan arterde İMA ostiyumu öncesindeki daralması İMA akım yönünü tersine çevirerek bu sendroma neden olur.<sup>4</sup> Bu daralma vertebral arter ostiyumu öncesinde ise bazı vakalarda vertebral ters akıma da neden olabilir. Bu ters akımlar miyokart ve beyin iskemisine yol açabilirler ve anjinal ağrıya ya da senkopa neden olabilir. Biz olgumuzda CABG operasyonunu önemsiz LAD lezyonuna yapıldığı ve miyokart enfarktüsüne neden olan Koroner-Subklaviyan Çalma sendromu vakasını ve başarılı tedavisini sunuyoruz.

#### Vaka Sunumu

51 yaşında bayan hasta kliniğimize son 15 gündür olan göğüs ağrısı ve senkop yakınmasıyla başvurdu. Özgeçmişinde iki yıl önce İMA greftinin LAD artere bağlandığı CABG öyküsü ve hipertansiyon, diyabet tanıları olduğu öğrenildi. Fizik muayenede sol kol radyal ve brakial nabızlarda zayıflama ve her iki kol arasında 10 mmHg kan basıncı farkı vardı. Elektrokardiyografisinde V1-3 leadlerinde 1 mm T negatifliği ve Troponin değerinde 0,15 mg/dl 'e artış saptandı. Yapılan anjiyografide sağ ve sirkumflex arterler normal, LAD arterinde %30'luk daralma saptandı. LAD arter distal akımı azalmış olduğu ve LİMA greftinden subklaviyan artere belirgin ters akım ile belirgin olduğu izlendi (Resim 1B). Arkus aorta anjiyografisinde sol subklaviyan arter ostiyumundan tıkalı olduğu görüldü. Sol karotis anjiyografisinde vertebral arterden subklaviyan artere ters yönlü akım izlendi (Resim 1A).



**Resim 1:** A- Karotis anjiyosunda subklaviyan arterin vertebral arterden doluşu izleniyor. B- Sol koroner anjiyosunda subklaviyan arterin internal mamariyal arter yoluyla doluşu izleniyor.

Bu bulgularla, subklaviyan tam tıkanmanın hastanın semptomlarına neden olduğu düşünülerek subklaviyan artere anjiyoplasti kararı verildi. 8 F JR4 kılavuz kateteri (Launcher, Medtronic) SKA ostiyumuna selektif girildi (Resim 2A). Tam tıkanma 0,014" kılavuz tel (Miracle 3, Asahi) ile geçilerek, 2x20 mm ve 4x20 mm boyutlarında koroner balon ile anjiyoplasti işlemi sırasıyla 14 ve 12 atm basınç altında uygulandı. Balon anjiyoplasti sonrası 0,035" amplatz super stiff kılavuz tel ile lezyon geçildi ve 8x40 mm boyutlu self-expandable nitinol stent (Johnson & Johnson, Codis Corporation Miami Lake, FL) 10 atm basınç altında yerleştirildi ve 8x60 mm boyutlu balon (Johnson & Johnson, Codis Corporation Miami Lake, FL) ile 10 atm basınç altında post dilatasyon ile işlem başarı ile tamamlandı (Resim 2B). Kontrol koroner anjiyogramında minimal retrograd LIMA akımı ve düzelmiş distal LAD kan akımı izlendi. İşlem sonrasında kollar arası kan basıncı ve nabız farklılığının düzeldiği görüldü. Ayrıca EKG kontrolünde T dalga negatifliğinin kaybolduğu görüldü. Üç aylık takibinde hastanın semptomları tekrarlamadı.



**Resim 2:** A- Subklaviyan arterin total oklüzyonu ve klavuz tel ile geçiş. B- Subklaviyan artere uygulanan başarılı anjiyoplasti ve stent sonrası anjiyogramı.

## Tartışma

Koroner-Subklaviyan Çalma sendromunun sıklığı İMA greftinin CABG'da kullanımının yaygınlaşması ile artmak-

tadır. CABG operasyonları sonrası insidansının %0,2-0,7 olduğu tahmin edilmektedir<sup>3</sup>. Koroner-Subklaviyan Çalma sendromu semptomları eşlik eden vertebral arter darlığının olup olmaması, subklaviyan darlığının ciddiyeti ve koroner arter hastalığı yaygınlığı gibi sebeplere bağlı çeşitlilik gösterebilmektedir. Başlıca yakınmalar aynı taraf üst ekstremitede güçsüzlük, soğukluk, ağrı olabilirken, vertebral çalma durumunda baş dönmesi, senkop gibi vertebobaziler sistem yetmezliği semptomları, ve koroner çalma durumunda iskemiye bağlı göğüs ağrısı olabilir. İMA greftinin kullanıldığı CABG operasyonu sonrasında rekürren anjina durumunda kollar arası kan basıncı farkının 20 mmHg'nin üzerinde olması<sup>5</sup>, aynı taraf ekstremitede periferik nabızlarında zayıflama durumunda tanıda mutlaka düşünülmelidir. Bununla beraber vakamızda olduğu gibi önemli subklaviyan arter darlığına rağmen iyi kollateral dolaşım durumunda basınç farkı daha da düşük olabilmektedir.

Ciddi olmayan LAD arter darlığına neden CABG yapıldığını hastanın tıbbi kayıtlarına ulaşamadığımız için bilemiyoruz. Vakamız literatürde ciddi olmayan LAD darlığı ile Koroner-Subklaviyan Steal sendromu birlikteliği ile ilgili ikinci vakadır (6). Subklaviyan arter darlığının tedavisi cerrahi olarak yapılabilse de anjiyoplasti başarılı sonuçları nedeniyle çoğu vakada ilk tercihtir. Bu vakada da semptomlara ve troponin yükselmesine neden olabilecek başka darlığın olmaması ve eşlik eden senkopun varlığı LAD ve vertebral arterden subklaviyan artere kan akımına bağlanmış ve anjiyoplasti ile tedavi edilmiştir. İşlem sonrasında distal LAD akımında ve hastanın semptomlarında düzelme izlenmiştir. Bu vakanın literatüre nadir 'çalma' fenomeni ve tedavisine iyi bir örnek olarak katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Ochi M, Yamauchi S, Yajima T, Bessho R, Tanaka S. Simultaneous subclavian artery reconstruction in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63(5): 1284-1287.
2. Takach TJ, Beggs ML, Nykamps VJ, Reul GJ Jr. Comcominat cerebral and coronary subclavian steal. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63(3): 853-854.
3. Marques KM, Ernst SM, Mast EG, Suttorp MJ, Plokker HW. Percutaneous transluminal angioplasty of the left subclavian artery to prevent or treat the coronary-subclavian steal syndrome. *Am J Cardiol.* 1996 ; 78(6): 687-690.
4. Nguyen NH, Reeves F, Therasse E, Latour Y, Genest J Jr. Percutaneous transluminal angioplasty in coronary-internal thoracic-subclavian steal syndrome. *Can J Cardiol.* 1997 ; 13(3): 285-289.
5. Marshall WG Jr, Miller EC, Kouchoukos NT. The coronary-subclavian steal syndrome: report of a case and recommendations for prevention and management. *Ann Thorac Surg.* 1988 ; 46(1): 93-96.
6. Latific-Jasnic D, Zorman D, Cijan A, Rakovec P. Unusual subclavian steal phenomenon. *Tex Heart Inst J.* 1994; 21(3): 236-237.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Uğur ARSLANTAŞ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara.

Tel : 596 20 00

E-mail: druars@yahoo.com



## Tanı Sırasında Böbrek Metastazı Olan Yassı Hücreli Akciğer Kanseri: Olgu Sunumu

### *Kidney Metastasis And Squamous Cell Lung Cancer In Diagnosis; A Case Report*

Yüksel ÜRÜN<sup>1</sup>, Mutlu DOĞAN<sup>1</sup>, Güze ÖZAL<sup>1</sup>, Koray CEYHAN<sup>2</sup>, Selim EREKUL<sup>2</sup>  
Güngör UTKAN<sup>1</sup>, Bülent YALÇIN<sup>1</sup>, Fikri İÇLİ<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:03.05.2010

Kabul Tarihi:.21.03.2012

### Özet

Akciğer kanseri (AK) ABD’de erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen kanser tipi olup; her iki cinste de kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. AK sıklıkla kemik, sürrenal bez, beyin ve karaciğer metastazı yapmaktadır. AK’nin böbrek tutulumu literatürde nadir olarak bildirilmektedir. Hemoptizi ve nefes darlığı şikâyeti ile kliniğimize başvuran 59 yaşındaki erkek hastada yapılan incelemelerde eş zamanlı olarak akciğer ve böbrekte solid kitle tespit edildi. Histopatolojik değerlendirmede her iki kitlenin de yassı hücreli karsinom özelliğinde olması ve karşılaştırmada aynı tümöral doku özelliklerini göstermesi üzerine hasta AK’nin böbrek metastazı olarak kabul edildi. Böbrek metastazlarının sıklıkla asemptomatik olmaları nedeniyle hastaların değerlendirilmesinde böbrek tutulumu da akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda prognoz genellikle daha kötü olup tedavi yaklaşımı daha çok yaşam kalitesini iyileştirmeye yöneliktir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, yassı hücreli kanser, böbrek metastazı

### Abstract

Lung cancer is the second most commonly diagnosed types of cancer in USA and is the leading cause of cancer death in both women and men. Bone, surrenal gland, brain and liver are the usual sites for lung cancer metastasis. However, renal metastasis of lung cancer diagnosed seldom. A 59 year-old male patient was admitted to hospital with complaint of dyspne and hemoptysis. We have found solitary masses in lung and kidney. Histopathological evaluation revealed squamous cell lung cancer with renal metastasis. Because of involvement of kidney are rarely symptomatic, we should keep in our mind during initial evolution. The prognoses of these patients are usually poor and aim of the treatment for them is ameliorate the quality of life.

**Keywords:** Lung cancer, squamous cell carcinoma, renal metastasis

### Giriş

Akciğer kanseri (AK) ABD’de erkeklerde prostat, kadınlarda da meme kanserinden sonra en sık görülen kanser tipi olup; her iki cinste de kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). Yassı hücreli akciğer karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri alt tiplerinden biridir. Akciğer

kanserleri direkt yayılım ile komşu yapılara metastaz oluştururken lenfatik ve hematojen yayılım ile lenf nodu ve uzak organ metastazı yapmaktadır. Sıklıkla tutulum alanları kemik, karaciğer, sürrenal bezler ve beyin olmakla beraber tüm organların tutulumu olabilmektedir (2). Böbrek metastazları yaygın kanserlerde nadir olmayan bir tutulum yeri olup, otopsi serilerinde %3–15 insidansında ra-

por edilmektedir. Ancak çoğunlukla semptomatik olmamaları nedeniyle antemortem nadiren tanınmaktadır (3). Hastaların çoğunlukla asemptomatik olmaları nedeniyle olası böbrek tutulumu da akılda tutulmalıdır. Çünkü böbrek metastazlı akciğer kanserli hastaların prognozu daha kötüdür. Bu nedenle tedavi yaklaşımı daha çok yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik olmalıdır.

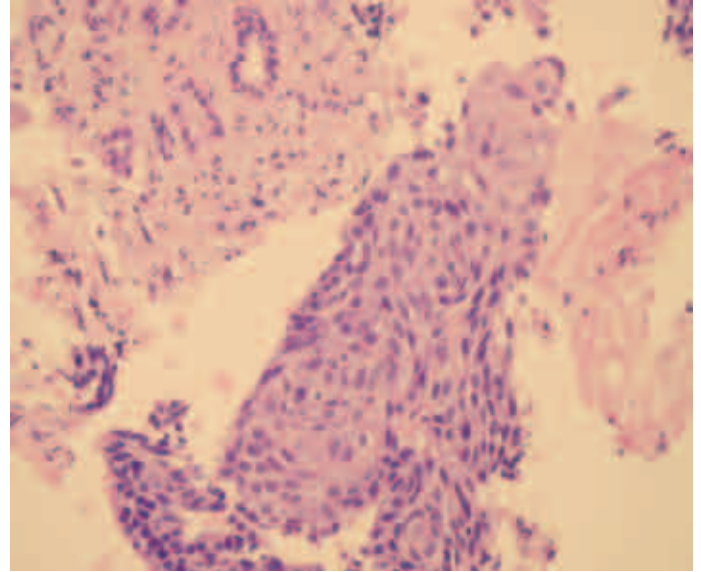
## Vaka Raporu

Elli dokuz yaşında erkek hasta iki aydır olan öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi şikâyeti ile başvurdu. Çiftçi olan hastanın 45 paket/yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Hastanın fizik muayenesinde ECOG performans statusu 2 (Eastern Cooperative Oncology Group) olup, ekspiryum uzaması dışında patolojik bulgusu yoktu. Tam kan sayımında hemoglobin değeri 7,7 g/dl, lökosit sayısı  $3,2 \times 10^3/uL$ , trombosit sayısı 289.000/uL olarak saptandı. Biyokimyasal değerlendirmede kreatinin düzeyi 1,5 mg/dl (0,5-0,9 mg/dl), laktat dehidrogenaz düzeyi 742 U/L (Normal düzeyi 240–480) olup diğer bulguları normal sınırlardaydı. Hastanın kreatinin klirensi Cockcroft - Gault metoduna göre 56 ml/dk olarak hesaplandı. Hastanın tam idrar analizinde nadir eritrosit ve lökosit dışında patolojik bulgusu yoktu. Çekilen akciğer grafisinde sağ paratrakeal homojen gölgelenme saptanan hastaya toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'si çekildi. Yapılan incelemede sağ hiler bölgede 60 milimetre, ikinci kostada, vertebra prosesini de ilgilendiren 70 mm çapında solid kitle tespit edildi. Bronkoskopik değerlendirmede sağ ana bronş girişinden itibaren üst lobu tamamen tıkayan endobronşiyal lezyon saptanan hastadan biyopsiler alındı. Histopatolojik incelemesinde akciğer parankiminde yaygın düzensiz adalar halinde invazyon, belirgin nükleus pleomorfizmi ve sık mitoz gösteren atipik yassı hücreler içeren tümöral yapı saptandı (Şekil 1). Hastanın evreleme amaçlı değerlendirmesinde üst batin BT' sinde sağ böbrek alt polde 50 mm çapında solid kitle tespit edildi. Primer böbrek tümörü veya metastaz ayırımı için böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek ince iğne aspirasyon biyopsisinin sitolojik incelemesinde de düzensiz, büyük hiperkromatik nükleuslu, koyu siyanofilik keratinize sitoplâzmalı atipik yassı hücrelerin oluşturduğu tümöral yapı saptandı (Şekil 2). Hasta klinik ve morfolojik özellikleri birlikte değerlendirilerek akciğer yassı hücreli karsinomu (küçük hücreli dışı akciğer kanseri = KHDAK) ve böbrek metastazı olarak değerlendirildi. Sistemik kemoterapi planlanan hastanın izleminde masif hemoptizisi gelişmesi üzerine hastaya palyatif radyoterapi başlandı.

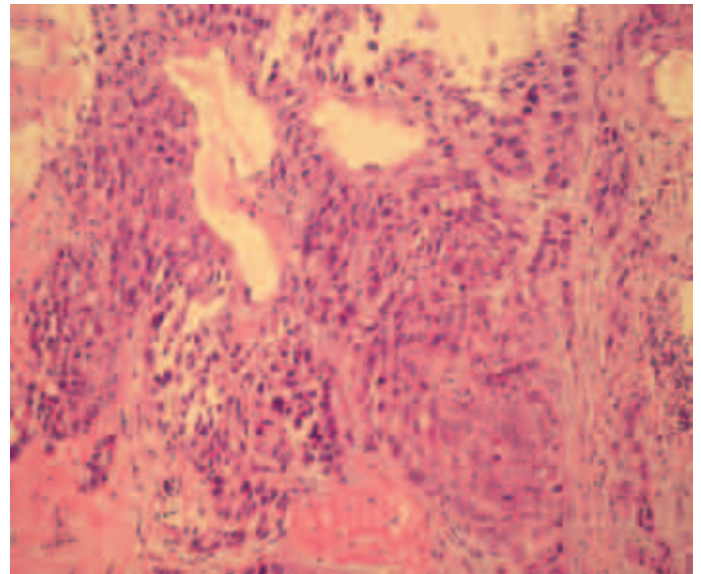
## Tartışma

KHDAK'nin en sık metastaz alanları kemik, karaciğer,

sürrenal bezler ve beyin olmakla beraber nadiren diğer organlarda da tutulumlar olabilmektedir (2).



**Resim 1:** Keratinize atipik yassı epitel adalarından oluşan tümöral invazyon. Bronş mukoza biyopsisi ( H.E. 200X )



**Resim 2:** Böbrek ince iğne aspirasyon biyopsisi. Düzensiz, büyük hiperkromatik nükleuslu, koyu siyanofilik keratinize sitoplâzmalı atipik yassı hücreler.

Böbreğin metastatik tutulumu nadir olmayıp metastatik böbrek tümörleri, primer böbrek tümörlerinden daha sıktır. Yirmi yedi böbrek metastazlı olgunun değerlendirildiği bir seride 7 hastada akciğer kaynaklı tümör tespit edilmiştir. Bu hastaların dördünde primer tümör yassı hücreli, üç hastada ise adenokarsinom olarak tespit edilmiştir. Böbrek metastazı olan bu 27 hastanın sadece dördünde

(%15) klinik hematüri bildirilmiştir (4). Böbrek tutulumlarının çoğu asemptomatik olmakla birlikte hastalarda hematüri, ağrı semptomları olabilmektedir (4,5). Bu nedenle genellikle tanı postmortem konulmaktadır. Ancak günümüzde gerek görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler gerekse kanser hastalarının sağ kalımındaki iyileşmeler antemortem tanı olasılığını arttırmıştır (4-6).

Böbrek metastazı olan olgularda, bizim olgumuzda da olduğu üzere sıklıkla yaygın hastalık gözlenmektedir. Bu hastaların genel prognozu kötüdür. Tedavi yaklaşımı daha çok mevcut klinik duruma bağlı olup, öncelikli amaç yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. geliştirilmesidir.

Özellikle her iki organda soliter lezyon varlığında, bizim vakamızda olduğu gibi, sık beklenen bir yayılım bölgesi değilse, her iki lezyonun da histopatolojik değerlendirmesi uygun olacaktır. Bununla beraber böbrekte operabl kitleri olan hastalarda akciğer görüntülemesi dikkatli yapılmalıdır. Preoperatif toraks BT rutin olarak önerilmemekle beraber böbrekte operabl kitlesi olan hastalarda, primer akciğer tümörünün metastazı olasılığı akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

- 1.Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin, 2008. 58(2): p. 71-96.
- 2.Vincent T. DeVita, J., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg, M.D., DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8 ed. 2008.
- 3.Abrams, H.L., R. Spiro, and N. Goldstein, Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. Cancer, 1950. 3(1): p. 74-85.
- 4.Choyke, P.L., et al., Renal metastases: clinicopathologic and radiologic correlation. Radiology, 1987. 162(2): p. 359-63.
- 5.Mathew, B.S., et al., Renal metastasis from squamous cell carcinoma of the lung. Australas Radiol, 1998. 42(2): p. 159-60.
- 6.Chen, Y., et al., Kidney metastasis of lung cancer presenting as renal carbuncle. BJU Int, 1999. 83(9): p. 1078.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Yüksel ÜRÜN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Tıbbi  
Onkoloji Bilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE  
Tel:595 71 22  
E-posta: yukselurun@gmail.com



## Rektum CA Olgusunda Malrotasyon Anomalisi ve Rudimenter Appendiks

### *Malrotation Anomaly and Rudimentary Appendix in a Case with Rectum Ca*

Hasan BOSTANCI<sup>1</sup>, Sezai LEVENTOĞLU<sup>2</sup>, Ali Cihat YILDIRIM<sup>1</sup>, Bahadır EGE<sup>3</sup>, Seda BOZKURT<sup>3</sup>,  
Bülent MENTEŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara-TÜRKİYE

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

<sup>3</sup> Özel Koru Hastanesi, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:04.07.2011

Kabul Tarihi:..21.03.2012

### Özet

İntestinal malrotasyon midgutun embriyolojik dönemde 270 derecelik rotasyonu tamamlayamaması ile ortaya çıkan gelişimsel bir anomalidir. Bu anomaliye bağlı gelişen semptomlar yetişkinlerde insidental olarak tespit edilmektedir. Bu çalışmada rektum kanseri nedeniyle opere edilen bir hastada karşılaşılan intestinal malrotasyon ve rudimenter appendiksin birlikteliğini irdelemeye çalıştık.

**Anahtar Kelimeler:**Malrotasyon anomalisi,Rektum Kanseri,Rudimenter Appendiks.

### Abstract

Intestinal malrotation is an embryological development anomaly which midgut does not rotate properly its 270 degree anticlockwise rotation.Symptoms resulting from this are

found incidentally in adults.In this case we want to study the relationship

between intestinal malrotation and rudimentary appendix tissue in a patient with rectum carcinoma.

**Keywords:**Malrotation anomaly,rectum carcinoma,rudimentary appendix.

### Giriş

İntestinal malrotasyon, Treitz ligamanından itibaren transvers kolonun ortasına kadar olan orta barsak adlandırılan midgut'ın 5. ve 10-12. haftaları arasındaki embriyolojik dönemde superior mezenterik arter etrafında saat yönünün aksi istikametinde yapması gereken 270 derecelik rotasyonu tamamlayamaması ile ortaya çıkan gelişimsel bir anomalidir (1,2,3). Bu anomaliye bağlı gelişen semptomlar hayatın ilk dekatında intestinal obstrüksiyon, intestinal iskemi ve kronik karın ağrısı şeklinde ortaya çıkarken nadiren yetişkinlerde insidental olarak tespit edilmektedir (2,3,4,5). Literatürde malrotasyon ve rektum kanserinin

birlikteliğini bildiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada rektum kanseri nedeniyle opere edilen bir hastada karşılaşılan intestinal malrotasyon ve rudimenter appendiks birlikteliğini literatür eşliğinde irdelemeye çalıştık.

### Olgu

67 yaşında erkek hasta makattan kanama şikayeti ile genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde özellik yoktu. Laboratuvar bulguları normaldi. Rektal muayenesinde anal kanaldan itibaren 5. cm de düzensiz sınırlı kitlen vardı. Kolonoskopik incelemesinde anal kanaldan itibaren 5. cm. lümeni tama yakın daraltmış, ülserevejetan kitlen görüldü. Kitleden alınan biyopsi sonucu adenokarsinom

olarak raporlandı. Çekilen abdomen BT sonucunda tümör T3N1 olarak değerlendirildi. Bu bulgularla hastaya 2 kür neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi verildi.

Ameliyat sırasında yapılan incelemede çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun ortasına kadar olan bölümü içeren kolon segmentinin peritona fiske olmadığı ve karın sol üst kadranda mobil bir şekilde yerleştiği ve appendiksin ince bir fibröz band şeklinde olduğu görüldü. Hastaya low anterior rezeksiyon+saptırıcı ileostomi+apendektomi yapıldı. Postoperatif takiplerinde komplikasyonu gelişmeyen hasta 5. gün sonra taburcu edildi.

## Tartışma

Normal rotasyon ve fiksasyon işlemleri embriyonun 5. ve 10-12. haftaları arasında gerçekleşmektedir (5). Süperior mesenter arter tarafından beslenen orta barsak yani duodenum üçüncü bölümünden transvers kolon proksimal 2/3 lük kısım embriyonun 5. haftasında duodenojejunal ve çekokolik bir ucu olacak şekilde bir silindir şeklini alır (5,6). Barsaklar longitudinal olarak uzarken süperior mezenterik arter etrafında saatin tersi yönünde üç kez 90 derece lik dönme hareketi gerçekleştirir. Bu şekilde toplam 270 derece rotasyon yaparak normal yetişkin pozisyonunu almış olur (6,7,8). Rotasyon işlemi takiben 12. haftada fiksasyon işlemi başlamaktadır. İnen ve çıkan kolon bölümleri karın arka duvarına sabitlenmekte, bu işlem doğuma kadar devam etmektedir. Ancak rotasyon tamamlanamazsa fiksasyon işlemide gerçekleşemez (5,6,7). Bu anomaliler (1) non-rotasyon, (2) inkomplet rotasyon, (3) reversed rotasyon, (4) fiksasyon anomalileri olarak sınıflandırılırlar (9,10,11,12). Çeşitli serilere göre; canlı doğumlarda %0,03-%0,5 arasında değişen sıklıkta rastlanan malrotasyonların %80'i infantil dönemde bulgu vermekte ve semptomatik bulgular saptanan bebeklerin de büyük çoğunluğu kaybedilmektedir (13).Erişkinlerdeki yaklaşık insidans % 0,2 olduğu bildirilmesine rağmen gerçek insidans bilinmemektedir (14,17). Erişkinlerdeki malrotasyon genellikle başka bir sebeple ameliyat edilen hastalarda rastlantısal olarak veya başka bir nedenli istenen tetkik sırasında saptanmaktadır (15,17). Erişkinlerde hastalığın tanısı akut ve kronik seyir olarak iki şekilde karşımıza çıkmaktadır(17). Kronik seyir daha sık görünmekte olup,nonspesifik kronik intermittan krampla seyreden karın ağrısı,bulantı ve kusma şeklinde kendini gösterir.Bu şekliyle tanı koymak oldukça güçtür.İlk defa Dott tarafından tanımlanan,ancak Ladd adlı araştırmacının adıyla anılan Ladd bantları sağ karın duvarında çekumdan çıkan kolon boyunca yer alır ve kronik ağrıların en muhtemel kaynağını oluştururlar(18).

Nadiren akut karın bulgularıyla ortaya çıkan malrotasyonda midgut ve çekum volvulusu sonrası intestinal iskemi, obstrüksiyon,Ladd bantlarına bağlı internal herniasyon tablosu ortaya çıkmaktadır(17).

Tanıda direkt grafilerde ipuçları elde etmek mümkün olsa da kontrastlı grafiler teşhis için daha değerlidir . Kontrastlı tetkiklerde çekumun hangi lokalizasyonda olduğu değerlendirilir ancak malrotasyon anomalisi olan hastalarda sadece %5-20 oranında çekum normal pozisyonundadır (6). Bizim hastamızda da çekum olması gereken yerde değil sol üst kadranda yerleşmiş olarak görüldü. Çekum, çıkan kolon ve transver kolon karın mobil olup karın arka duvarına fiske değillerdi. Ayrıca bu hastalarda süperior mezenterik arter ve süperior mezenterik ven normal anatomik lokalizasyonunda değildir.

Süperior mezenterik arter orta hatta göre sağda, ven ise solda yer alarak normal anatominin tam tersi damar yerleşiminde bulunurlar.İlk olarak Pacros ve arkadaşlarının tariflediği girdap belirtisi Ultrasonografik olarak karakteristiktir(17). Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ya da anjiografilerde bu durumun tespiti için tanıda kullanılabilir önemli tetkikler arasındadır (6,8). Malrotasyonların çoğunda bu duruma eşlik eden anomaliler görülebilirken, izole intestinal malrotasyon olguları da saptanabilmektedir(1).

Bu durumla birlikte preoperatif olarak mevcut bir malrotasyonun tespiti önemlidir. Çünkü bu durum ameliyat planını değiştirecektir, ayrıca intraabdominal komplikasyon oranının en aza inmesine neden olacaktır. Malrotasyon nedeniyle oluşabilecek en önemli komplikasyonlardan biri özellikle genişletilmiş sağ ya da sol hemikolektomi esnasında middle kolik arterin yerine süperior mezenterik arterin ligate edilmesidir ki bu nedenle dikkatli bir eksplorasyon yapılmalıdır.

William Ladd tarafından 1936 da tariflenen Ladd's prosedürü intestinal malrotasyonun cerrahisinde dört adımlı bir tedaviyi tariflemekte olup;duodenumu çevreleyen Ladd bantlarının kesilmesi,duodenumun mobilizasyonunu takiben ince barsak mezenterinin daraltılması ve Superior mezenterik arterdeki adezyonların ayrılması ile sonraki volvulusun önlenmesi,saat tersi yöne midgutun detorsiyone edilmesi ve ileride geliştiğinde tanısal gecikmeye yol açacağı endişesi nedeniyle appendektomi yapılmasıdır(17,18).Hastamızda da günümüzde daha yaygın olarak literatürde belirtilen modifiye Ladd's prosedürü uygulanmıştır.Ladd bantları ayrılmış ve appendektomi eklenmiştir. Olgumuzda intestinal malrotasyon insidental olarak tespit

edilmiş olup hastanın mevcut rektal tümörü nedeniyle operasyonu esnasında fark edilmiştir. Ayrıca appendiksin rudimenter bir fibröz bant şeklinde görülmüş olup bu duruma benzer bir olguya literatürde rastlanılmamıştır (Resim 1). Solda yerleşimli appendiks olgusu iki konjenital anomali ile birlikte görülebilir. Bunlardan biri intestinal malrotasyon diğeri ise situs inversus anomalisidir (16). Her iki durumda da tanı konulmasındaki güçlük nedeniyle gecikmeler yaşanabilmekte ve appendisit komplike olabilmektedir. Bu nedenle hastaya postoperatif dönemde sorun çıkartmaması açısından ek olarak appendektomi de uygulanmıştır. Mevcut tümörün distal rektumda olması nedeniyle hastaya low anterior rezeksiyon yapıldı. İnen kolonun mobilizasyonunda bu anomali ile beraber olabilecek vasküler lokalizasyon değişiklikleri dikkatli bir şekilde incelenmiş ve kolon neo pelvise anastomoz yapılacak düzeye gelinceye kadar titiz bir diseksiyon yapılmıştır.



**Resim 1:** Fibröz Band Şeklinde Apandiks

## Kaynaklar

1. Parish A. Intestinal malrotation. *Medicine* 2002; 20: 1-16.
2. Ford EG, Senac MO Jr, Srikanth MS, Weitzmann JJ. Malrotation of the intestine in children. *Ann Surg* 1992; 215: 172-178.
3. Rescorla Fj, Shedd FJ, Grosfeld JL, Vane DW, West KW. Anomalies of the intestinal rotation in childhood: Analysis of 447 cases. *Surgery* 1990; 108: 710-715.
4. Torres AM, Ziegler MM. Malrotation of the intestine. *World Journal of Surgery* 1993; 17: 326-331.
5. Aiken JJ, Oldham KT. Malrotation. *Pediatric Surgery*, fourth edition Philadelphia 2005; 31: 435-447.
6. Stockmann PT. Malrotation. *Principles and Practice of Pediatric Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005; 81:1283-1296.
7. Samuel D Smith. Disorders of intestinal rotation and fixation. *Pediatric Surgery*, Mosby-Elsevier, Philadelphia, 2006; 84:1342-1357.
8. Tores AM. Malrotation. *Operative Pediatric Surgery*, Mc Graw-Hill Companies, USA, 2003;55: 609-616.
9. Zissin R, Rathaus V, Oscadchy A, et al. (1999). Incidental intestinal malrotation on Ct in adults. *Abdom Imaging* 24: 550-555.
10. Kapfer SA, Rappold JF (2004) Intestinal malrotation-not just the pediatric surgeon's problem. *J Am Coll Surg* 199(4): 628-635.
11. Lee MR, Kim JH, Hwang Y, et al (2006) A left-sided periappendiceal abscess in an adult with intestinal malrotation. *World J Gastroenterol* 12(33):5399-5400.
12. Stinger Da (1989) Pediatric gastrointestinal imaging. In: Decker BC (eds) *Practical pediatric radiology*. Philadelphia, pp 235-239
13. Keith JCTJ, Buday SJ, Price PD, Smear J. Asempatomatic Midgut Rotational Anomalies in adults: 2 Cases Reports and Review of the Literature. *Contemporary Surgery* 2003;59:322-5.
14. Welte FJ, Grosso M. Left-sided appendicitis in a patient with congenital gastrointestinal malrotation: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2007; 1: 1-4.
15. Gülen M, Şentürk O, Akıncı M, Kocakuşak A. Asempatomatic insidental erişkin intestinal malrotation. *Haseki Tıp Bülteni* 2005; 43: 130-3.
16. Kamiyam T, Fujiyoshi F, Hamada H, et al. Left-sided acute appendicitis with intestinal malrotation. *Radiation Medicine* 2005;23(2):125-7
17. Emanuwa OF, Ayantunde AA, Davies TW. Midgut malrotation first presenting as acute bowel obstruction in adulthood: a case report and literature review *World Journal of Emergency Surgery* 2011; 29;6(1):22.
- 18- Palmer OP, Rhee HH, Park WG, Visser BC. Adult intestinal malrotation: When Things Turn the Wrong Way. *Dig Dis Sci*. 201

Sorumlu Yazar: Dr. Ali Cihat YILDIRIM

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara-TÜRKİYE

Tel: 596 20 00

E-posta: dralicihat@yahoo.com.tr



## GM2 Gangliosidoz

### GM2 Gangliosidosis

Namık Kemal ALTINBAŞ

Dışkapı Çocuk Hastalıkları Hastanesi Radyoloji Kliniği, ANKARA

Geliş Tarihi:02.03.2012

Kabul Tarihi:21.03.2012

Gangliosidozlar, konjenital metabolik bozukluklardan olup bir lizozomal depo hastalığıdır. Lizozomlar sitoplazmik, tek membran ile sınırlanmış organeller olup mukopolisakaritler, sfingolipidler ve glikoproteinleri içeren çeşitli bileşiklerin yıkılmasından sorumlu enzimleri içermektedirler. Spesifik enzimlerdeki aktivite bozukluğu, kısmi yıkılmış materyallerin progresif olarak birikmesine, hücrenin şişmesine, hücre fonksiyonunun bozulmasına ve bazen lizozomlardan küçük moleküllerin dışa aktif transportunda yetersizliğe neden olmaktadır (1). Lizozomal depo hastalıkları, lizozom metabolizması defektine veya farklı dokulardaki lizozomlarda doğal olarak oluşan birikmiş çeşitli glikozaminoglikan, glikoprotein veya glikolipid bileşiklerinin dışa taşınmasındaki bozukluğa bağlıdır (2).

Klinik sonuçlar depolanma yerine ve derecesine göre değişerek ortaya çıkmakla birlikte progresif hepatomegali, splenomegali, nörolojik gerileme, kısa boy, kaba yüz görünümü, küçük ve büyük eklemlerde kısıtlanma, periferik nöropati ve/veya ataksiyi içerebilmektedir (3,4). Bu bozukların tanısı genellikle beyaz kan hücresi, serum veya cilt fibroblast örneklerinde spesifik enzim çalışmaları ile konur (5). Lizozomal depo hastalıkları etkilenen bileşik veya yollara bağlı olarak aşağıdaki gibi alt gruplara ayrılabilir (2,5): Mukopolisakkaridozlar (örnek; Hurler sendromu).

Sfingolipidozlar (örnek; GM1 gangliosidoz, GM2 Gangliosidoz Tay-Sachs hastalığı, Sandhoff hastalığı, Fabry hastalığı, Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı, Farber hastalığı, Krabbe hastalığı, metakromatik lökodistrofi, multipl sülfataz eksikliği).

Glikoproteinozlar (örnek; mannosidoz, sialidoz).

Lizozomal enzim transport bozuklukları (örnek, mukolipidozlar).

Lizozomal membran transport bozuklukları (örnek; sialik asit depo hastalığı, sistinozis).

Diğerleri (örnek; asit lipaz yetmezliği).

Konjenital metabolik bozukluklarının geleneksel sınıflama sistemi, ilgili metabolizma genel tipindeki bozukluğa göre yapılmaktadır. Konjenital metabolizma bozuklukları ana kategorileri şunları içerir (6):

Aminoasit bozuklukları,

Organik asidemiler,

Üre siklus defektleri,

Karbonhidrat metabolizması bozuklukları,

Yağ asidi oksidasyon defektleri,

Mitokondriyal bozukluklar,

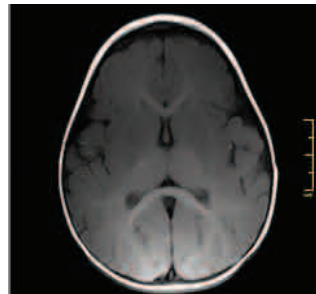
Peroksizomal bozukluklar

Lizozomal depo hastalıkları

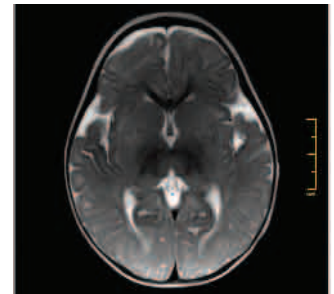
Kalıtılmış lizozomal depo hastalıkları beyinde GM2 gangliosid birikimi ile karakterizedir. Klinik olarak ayırt edilemeyen üç ana biyokimyasal ayırım mevcuttur. Bu tipler; Tay-Sachs hastalığı (TS), Sandhoff hastalığı (SD) ve nadir görülen GM2 varyant AB dir. TS ve SD nin infantil, juvenil ve adult formları mevcuttur. GM2 varyant AB'nin sadece infantil formu mevcuttur (7).

**Genel görüntüleme bulguları:** İnfantil GM2 talamus, korpus striatum ve serebral beyaz cevheri, daha az olarak da serebellar beyaz cevheri tutar. Juvenil ve adult GM2'de serebellar tutulum ve atrofi görülür. Bilgisayarlı tomografide (BT) bulgular, infantil GM2'de klasik olmakla birlikte değişken olan hiperdens talamuslar ile hipodens korpus striatum ve beyaz cevher, juvenil ve adult tip GM2'de serebellar atrofi, eşlik edebilen serebral beyaz cevher hipodansitesi ile atrofidir (8).

Magnetik rezonans (MR) görüntüleme bulgular, infantil tipte T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens talamuslar (resim 1), hipointens beyaz cevher, T2 ağırlıklı görüntülerde ise TS'de hipointens ventral talamus ve eşlik edebilen hiperintens posterior talamus (resim 2), SD'de ılımlı difüz talamik hipointensite olup her ikisinde de ılımlı korpus striatum ve serebral beyaz cevher hiperintensitesidir (9).



**Resim 1:** Onbir aylık nörometabolik hastalık düşünülen kız hastada T1A görüntüde bilateral simetrik hiperintens talamuslar izlenmektedir.



**Resim 2:** Aynı hastada T2A da TS hastalığı ile uyumlu olabilecek şekilde hipointens ventral talamus, hiperintens posterior talamus görünümü izlenmektedir.

Juvenil ve adult tip GM2 serebellar atrofi, eşlik edebilen T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens serebral beyaz cevher ile atrofi olup nadiren T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens

kitle benzeri beyin sapı tutulumu izlenebilir (10). Difüzyon ağırlıklı incelemede TS'de ventral talamusta değişken difüzyon kısıtlanması saptanabilir. Kontrastlı incelemede anormal boyanma saptanmaz. Transfontanel ultrasonografide infantil GM2'de ekojen talamuslar saptanabilir. Önerilen görüntüleme yöntemi MR görüntülemidir. BT, talamik anormalliği konfirme edebilir. Transfontanel ultrasonografi ise infantil tip için yönlendirici olabilir (10).

**Patoloji:** Hastalığın patogenezinde bir lizozomal enzim olan  $\beta$ -hekzozaminidaz A yetersizliğine bağlı olarak nöronlarda GM2 gangliozid birikimi rol almaktadır. GM2 gangliozid nöronal membranda bulunmakta olup hücre-hücre tanınmasında, sinaptogeneze rol oynamaktadır.  $\beta$ -hekzozaminidaz A ile GM2 aktivatör protein, lizozomal GM2 gangliozid katabolizması için gereklidir.

**Genetik:** Otozomal resesif kalıtım sözkonusudur. TS'de  $\beta$ -hekzozaminidaz A alfa altünite 100'den fazla farklı mutasyon mevcut olup ilgili alan kromozom 15q23-q24'dür. SD'de  $\beta$ -hekzozaminidaz A beta altünite 30'dan fazla farklı mutasyon sözkonusu olup ilgili alan kromozom 5q13'dür. GM2 varyant AB'de GM aktivatör proteininde yaklaşık 4 farklı mutasyon sözkonusu olup ilgili alan kromozom 5q31.3-q33.1'dir. GM2 varyant B1 nadirdir.  $\beta$ -hekzozaminidaz A alfa altünite mutasyonu sonucu normal alfa altünite üretimine karşın GM2 gangliozid hidrolizi için katalitik olarak inaktif  $\beta$ -hekzozaminidaz A oluşur.  $\beta$ -hekzozaminidaz A aktivitesine (normalin %0.5-4 ü) izin vermiş mutasyonlar, ılımlı juvenil/adult fenotiplerin nede-nini açıklamaktadır.

**Etyoloji - Epidemiyoloji:** Nöronal lizozomlarda GM2 gangliozid birikimi, sekonder olarak hipomyelinasyon ya da demyelinasyona giden nöronal dejenerasyon ve apoptozise neden olmaktadır. Myelin membranda GM2 gangliozid birikimi demyelinasyona katkıda bulunabilir. Nöronal apoptozise neden olan GM2 gangliozid birikiminin kesim mekanizması bilinmemektedir. İnflamatuar komponentte aktive mikroglia, makrofajlar ve astrositlerin rolü ileri sürülmektedir. SD fare modellerinde otoantikörlerin saptanması otoimmün komponenti telkin etmektedir. Ayrıca SD'de ek olarak iç organlarda GM2 gangliozid ve globozid depolanması sözkonusudur. Bu hastalıklar bazı etnik gruplarda ya da küçük bir gen havuzunda artmış insidansa sahiptirler. Ancak TS insidansı Amerika ve Kanada'da 1970'den bu yana yapılan taşıyıcı taraması ve prenatal tanıya bağlı olarak %90'dan fazla azalma göstermiştir.

**Klinik:** Sık beklenen bulgu ve semptomlar infantil GM2'de psikomotor gerilik/gerileme, juvenil/adult GM2'de atipik spinoserebellar ataksidir. Ayrıca infantil formda makrokranium, hipotoni, nöbetler, körlük (%90 kiraz kırmızısı lekeli makula), sesli uyarana aşırı irkilme cevabı, Juvenil/adult formda disartri, ekstrapiramidal disfonksiyon ile geç dönemde görülen psikoz ve depresyondur.

Tanı; serum lökositlerinde, cilt fibroblast kültüründe, amniyon sıvısında veya koryonik villus örneğinde  $\beta$ -hekzozaminidaz A kusurunun belirlenmesi ile konur (5).

DNA analizinde mutasyon saptanabilir.

İnfantil GM2'de yaşamın ilk yılında ortaya çıkan semptomlar mevcuttur. Juvenil GM2'de semptomlar yaşamın 2-6. yılında, adult GM2'de 1-3. dekatlarda ortaya çıkar. Cinsiyet ayrımı yoktur. TS sıklıkla Aşkenazi Yahudilerinde, Fransız asıllı Kanadalılarda, Kajunlarda ve Dürzilerde görülmekte olup SD ve GM2 varyant AB tüm etnik gruplarda görülür, fakat küçük bir gen havuzunda artmış insidansa sahiptir.

Hastalığın seyri ve prognozu infantil GM2'de paraliz, körlük ve sağırılık ile zirve yapan hızlı progresif psikomotor regresyon şeklinde olup tipik olarak 4 yaşında ölüm beklenir. Juvenil tip 5-15 yaş arasında ölüm ile sonuçlanan yavaş bir progresyon göstermekte olup ölüm sıklıkla bitkisel hayatta deserebre rijititesinde geçen birçok yılı takiben gelişen respiratuar infeksiyonlara sekonderdir. Adult tipte ise 60-80 yaşına kadar sürebilen uzun yaşam sözkonusu olabilmektedir.

Destek tedavisi ve nöbet kontrolü ana tedavi stratejisidir. Gelecekteki tedavi yöntemleri olarak enzim replasmanı, kemik iliği ve santral sinir sistemi kök hücre transplantasyonu, substrat mahrumiyeti, retroviral vektör aracılı gen tedavisinden bahsedilebilir (11).

## Kaynaklar

1. Wappner RS. Lysosomal storage disorders. In: Oski's pediatrics: Principles and practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.2199.
2. Lindor NM, Karnes PS. Initial assessment of infants and children with suspected inborn errors of metabolism. Mayo Clin Proc 1995; 70:987.
3. Wappner RS, Hainline BE. Introduction to inborn errors of metabolism. In: Oski's pediatrics. Principles and practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2006. p.2145.
4. Wenger DA, Coppola S, Liu SL. Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. Arch Neurol. 2003; 60:322.
5. Wappner RS. Biochemical diagnosis of genetic diseases. Pediatr Ann. 1993; 22:282.
6. Sutton VR, Firth HV, TePas E. Overview of the classification of inborn errors of metabolism. UpToDate.
7. Maegawa GH et al: The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported. Pediatrics 2006; 118:1550-1562.
8. Brismar J et al: Increased density of the thalamus on CT scans in patients with GM2 gangliosidosis. AJNR Am J Neuroradiol. 1990; 11:125-130.
9. Yuksel A et al: Neuroimaging findings of four patients with Sandhoff disease. Pediatr Neurol. 1999; 21:562-565.
10. Illner A. Gangliosidosis (GM2). In: Diagnostic Imaging: Pediatric Neuroradiology. 1st ed, Barkovich AJ (Ed), Amirsys, Salt Lake City, Utah. 2007; 1(1): 60-63.
11. Chavany C et al: Biology and potential strategies for the treatment of GM2 gangliosidosis. Mol Med Today. 1998; 4:158-165.

Sorumlu Yazar: Dr. Namık Kemal ALTINBAŞ

Dışkapı Çocuk Hastalıkları Hastanesi,

Radyoloji Kliniği, ANKARA

Tel:596 20 00 - E-posta:dralicihat@yahoo.com.tr

# ORTADOĞU TIP DERĐİSİ / YAZIM KURALLARI

## YAZARLARIN DİKKATİNE

**Kapsam:** Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayınlanır. Dergi, tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bi- limsel toplantı veya sempozyumlar da duyurulur. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve Yayın Yürütme Kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü aldığı anda yayınlanmaya hak kazanır. Daha önce Kongrede poster veya sözlü sunumu yapılmış olan bildiriler, belirtilmek kaydıyla Dergide makale veya olgu sunumu olarak yayınlanabilir.

**Yayın Dili:** Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Makalelerin İngilizce yazılmış “özet bölümü” olmalıdır. İngilizce hazırlanmış metinlerin (yabancı uyruklu olanlar hariç) “Türkçe özeti” olmalıdır. Editör, yayınlanmak üzere gönderilmiş ve değerlendirme sürecinin sonunda yayınlanma kararı verilmiş ve Türkçe yazılmış yazıların birebir İngilizce’ye çevrilmesini yazarlardan isteyebilir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, “Yöntem ve Gereçler” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya **çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir ibare yer almalıdır.** Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Yazının içeriğinden tüm yazarlar sorumludur, Ortadoğu Tıp Dergisi yazarlar tarafından ileri sürülen fikirler ve yapılan yorumlarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Yayımlanan yazıların telif hakkı Ortadoğu Tıp Dergisine aittir. Yayınlanmış yazılar, kısmen veya tamamen, Dergi Editörlüğünün yazılı izni olmadan yeniden yayınlanamaz. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir.

**Yazı Metni Düzeni:** Tüm yazı metni “iki aralıklı” olarak ve Times New Roman (TR) yazı tipinde yazılmalıdır. Harf boyutu Başlık için 12 punto, özetler için 9 punto, tablolar için 8 punto ve metnin diğer kısımları için 10 punto olmalıdır. Yazı metni aşağıdaki ana başlıkları sırasıyla içermelidir:

- **Özet:** Yapılandırılmış Özet (araştırman yazıları = makaleler için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Gereç (Hastalar) ve Yöntem [olgu sunumları için: olgu sunumu]:** Klinik ve teknik işlemlerin detaylarını, çalışma planını, örnek büyüklüğünü, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini, kullanılan araçları, verinin nasıl elde edilip analiz edildiğini, kullanılan istatistik yöntemi belirtilir.
- **Bulgular (sadece araştırmalar için):** Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısa, öz ve açık bir şekilde belirtilir.
- **Tartışma:** Elde edilen sonuçlar açıklanır, diğer yazarlar tarafından bulunanlarla ilişkileri ve pratik klinikteki anlamı açıklanır.
- **Sonuç:** Araştırmadan elde edilen sonuç kısaca ve net olarak açıklanır. Araştırmanın literatüre, varsa katkısı varsa belirtilir.
- **Teşekkür (varsa):** Yazının hazırlanmasına veya araştırmaya anlamlı katkıları bulunan kişilere teşekkür edilebilir.
- **Kaynaklar:** Sadece gerekli kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklar metinde yerleşme sırasına göre numaralanmalı ve metin içinde kaynak numarası parantez içinde verilmelidir. Eğer kaynak gösterilen çalışmada 6’dan fazla yazar var ise ilk üç yazardan sonra ‘et al.’ (Türkçe kaynaklar için ‘ve ark’) yazılmalıdır. Dergi isimleri MEDLINE’ a göre kısaltılmalı (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), eğer Index Medicus tarafından taranmayan bir dergi kaynak gösterilecekse, bu derginin adı tam olarak yazılmalıdır. Kaynak sayısı mümkünse 15 ila 40 arasında olmalıdır.

**Yazar Sıralaması:** Yazıya katkı ölçüsünde yazar isimleri sıralanır. Yazarlar tanımlanırken üst rakam kullanılır (1,2,3..) ve altta açıklanır. Yazarların ünvanları kullanılmaz, yalnızca isimleri yazılır.

### ÖRNEK:

#### KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE VENA KAVA SÜPERİORUN NEDEN OLDUĞU SORUNLAR

Aslı GÜLER<sup>1</sup>, Saniye YURT<sup>2</sup>, Mehmet COŞKUN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

<sup>3</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

**Yapılandırılmış özet ve anahtar kelimeler:** Her yazılı eserde en az 100 en çok 200 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce özet bulunmalıdır. Ancak İngilizce yazılan ve Türkiye dışından gönderilen yazılarda Türkçe özet (ve Türkçe anahtar kelime) şartı aranmaz. Araştırma türü yazılarda özet, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve derlemelerin özetlerinin yapılandırılması gerekli değildir.

Özet bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo olmamalıdır. Özet bölümünden sonra en fazla 5 olmak üzere anahtar kelime verilmelidir. Anahtar kelimeler, Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus’ e göre hazırlanmalıdır.



**Kısaltmalar:** Kısaltma, ilgili sözcüğün metin içinde ilk geçtiği yerde yapılmalı ve parantez içinde kısaltması gösterilmelidir. Başlık veya özetle kısaltma yapılmamalıdır.

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

İlaçlar – İlaçların jenerik isimleri (ticari isimleri kullanılmamalı), dozu, uygulama yolu ve uygulama sıklığı ile birlikte yazılmalıdır.

Sayılar- 1-10 arasındaki sayılar yazı olarak (örn. beş, altı, yedi...), 10'dan daha büyükleri ise arabik (11, 13, 15...) yazılmalıdır. Cümle başına gelen sayılar yazıyla yazılmalıdır (örn. Onaltı hasta ....).

Bakteri isimleri örnekte olduğu gibi kısaltılmalı: "Eschericia coli" şöyle kısaltılabilir : E. coli.

**Tablolar:** Her tablo, bir başlığa sahip olmalı, ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı, tablonun en üst kısmına yazılmalıdır.

**Şekil ve resimler :** Tüm şekiller yazıda geçiş sırasına göre Arabi harflerle numaralandırılmalı ve bir başlığa sahip olmalıdır. Şekillerin elektronik uyarlamaları, yazı ile birlikte, ama ayrı bir dosya olarak jpg formatında olmalıdır. Sunulan çalışma yayına kabul edildiği zaman tüm şekillerin asılları yazarlardan istenir.

Eğer renkli resim veya şekil içeren bir çalışma yayınlanmak üzere kabul edilirse, yazarlardan renkli basım ücreti istenir. Mikroskop görüntüsü içeren resimlerde boyama tekniği ve kullanılan büyütme resim başlığında belirtilmelidir.

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen "manuscriptcode\_fig1.jpg" gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

**Eserlerin gönderilmesi:** Metinlerin tamamı 3,5 inch'lik diskete ya da CD veya flash diske kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. Yazılar elektronik olarak da web sitemize gönderilebilir.

İlişikteki üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir.

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

**ADRES:** DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.  
Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA  
www.dntortadoguyayincilik.com.tr  
e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com.tr  
Tel: 418 40 77 & Fax: 418 40 67

**İLETİŞİM:** Aslı ÇALIŞKAN  
Tel: (0312) 418 40 77  
e-posta: asliscaliskan@ortadogutipdergisi.com

**KAYNAKLAR:** Kaynak gösterimi, metinde geçtiği sıraya göre parantez içinde Arabi rakamla gösterilir ve metin sonunda geçme sırasına göre dizilir. Kaynak gösterme şekil ve usulü aşağıda örneklerle gösterilmiştir.

## ÖRNEK

Örnek	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
Yazar, bir kurum ise	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-686.
Suplementli örnek	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-99.
Kitap	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Örnek	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
Editor(ler) yazar ise	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Yazar(lar) ve editor(ler)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
Yazar bir kurum ise	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
Kitaptan bölüm	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Örnek	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Konferans kitabı	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-191.
Baskıda	AU. TA. TP. In press Y.
Örnek	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

# NAVELBINE® Oral

vinorelbin

METASTATİK MEME KANSERİ  
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ  
TEDAVİSİNDE



Farklı bir kemoterapi tecrübesi için  
**NAVELBINE® Oral**  
vinorelbin



# Herceptin®

HER2-pozitif meme kanseri tedavisinin

tüm evrelerinde

sağkalımı

artırır.<sup>1,2</sup>



**Referanslar:** 1. Prospektüs bilgisi 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, Breast Cancer, V.1.2012

**Formülü:** Bir flakon 150 mg trastuzumab içerir. **Endikasyonları:** Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde, metastatik hastalığı için bir veya daha çok kez kemoterapi gören hastaların tedavisinde tek ajan olarak, metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisinde taksanlarla kombine olarak endikedir. Ayrıca Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden erken evre meme kanserli hastalarda, lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvant tedavisinde, lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvant tedavisinde, lenf nodu tutulumu olmayan ancak hormon reseptörlerin negatif olması, tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması, grade 2 veya 3 olması ve yaşı 35'den küçük olması durumlarından birine sahip olan hastaların adjuvant tedavisinde endikedir. **Özellikleri:** Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefleyen rekombinant DNA kökenli IgG yapısında bir insan monoklonal antikorudur. In vitro deneyler ve hayvanlardaki çalışmalar trastuzumabın HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden insan tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca trastuzumab, antikora-bağlı hücreler sitotoksitesine (ADCC) için güçlü bir aracıdır. **Kontrendikasyonları:** Herceptin trastuzumab veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önemli:** Herceptin tedavisine kanser hastalarının tedavisinde deneyimli doktorun gözetimi altında başlanmalıdır. Kardiyomyopati ve hipersensitivite reaksiyonları gözlenebilir. Herceptin tedavisine başlanmadan ve tedavi esnasında sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir. Kardiyak disfonksiyonlu hastaların yaklaşık üçte ikisi kardiyak semptomlar için tedavi görmüş; çoğu tedaviyle iyileşmiştir. **Yan Etkiler:** Enfüzyon reaksiyonu, kardiyovasküler problemler, asteni, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, üşüme, ateş, grip sendromu, baş ağrısı, anoreksi, konstipasyon, diyare, dispepsi, şişkinlik, bulantı ve kusma. **İlaç Etkileşimleri:** İnsanlarda Herceptin ile yapılmış hiçbir formel ilaç etkileşim çalışması yoktur. Klinik çalışmalarda kullanılan başka ilaçlarla klinik açıdan anlamlı etkileşim gözlenmemiştir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Herceptin tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır. Haftalık doz rejiminde başlangıç için önerilen uygulamada, 4 mg/kg (vücut ağırlığı) yükleme dozundaki Herceptin 90 dakikalık intravenöz enfüzyon olarak uygulanır, sonraki dozlar için haftalık Herceptin dozu 2 mg/kg (vücut ağırlığı)'dır. Başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse doz, 30 dakikalık enfüzyon olarak uygulanabilir. Alternatif 3 haftalık doz programında başlangıç için önerilen 8 mg/kg (vücut ağırlığı) yükleme dozu ve 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan 6 mg/kg (vücut ağırlığı) doz, 90 dakika süresince enfüzyon olarak uygulanır. Intravenöz yükleme veya bolus olarak uygulanmalıdır. **Yasal Kategorisi:** Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güney Plaza, Eski Büyükdere Asfaltı, No: 17/A, 34398 Maslak/İstanbul Tel: [212] 366 90 00, www.roche.com.tr. **Üretim Yeri İsim ve Adresi:** F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre **Ticari Şekli:** Herceptin 150 mg tek dozlu liofilize toz içeren flakon, 1 adet **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** 01.08.2003-114/34 **Güncel prospektüsün son güncelleme tarihi:** 12.08.2009 Herceptin 150 mg flakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi: 1252,72 TL / 29.03.2011



Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.  
Güney Plaza Eski Büyükdere Asfaltı No:17/A  
34398 Maslak-İstanbul [www.roche.com.tr](http://www.roche.com.tr)



Ortak Geleceğimizi İçin Keşfediyoruz



**Herceptin®**  
trastuzumab

Güç • Güven • Gelecek