

pISSN : 1308 – 7185

eISSN :2149 – 3103



MKU Medical Journal

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ



THE MEDICAL JOURNAL OF MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY

Cilt/Volume : 7 Sayı/Issue: 28 Yıl/Year: 2016

3 ayda bir yayınlanır

Formerly: Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Cilt/Vol 7

Sayı/Number 28

Aralık/December 2016

p.ISSN:1308-7185
e.ISSN:2149-3103



MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını

Yılda 4 kez (Mart – Haziran – Eylül – Aralık) yayınlanır.

Makale gönderim adresi: www.tfd.mku.edu.tr

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ
Medical Journal of Mustafa Kemal University

Mustafa Kemal Üniversitesi adına sahibi
Rektörü Prof. Dr. Hasan Kaya

Baş Editör:
Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Yusuf Önlü

Editörler:
Doç. Dr. Faruk Hilmi TURGUT
Doç. Dr. Erhan YENGİL

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dekanlığı
tarafından yayınlanmaktadır.

Dil Editörleri:
Doç. Dr. Hülya Yalçın
Doç. Dr. Ayşe Güler Okyay

Hazırlık ve Baskı:
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyoistatistik Danışman:
Prof. Dr. Cahit ÖZER
Prof. Dr. Tacettin İNANDI
Doç. Dr. Nazan SAVAŞ

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:
Atakan Öztürk
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi Sekreteri
p.ISSN: 1308 –7185
e.ISSN: 2149–3103

Dergi Sekreterliği:
Yrd. Doç. Dr. Enver Ahmet DEMİR
Arş. Gör. Hatice DOĞAN

Yılda 4 kez yayınlanır.

Makale gönderim adresi: www.tfd.mku.edu.tr

Yazışma Adresi:
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
31100 Antakya/HATAY
Tel : (326) 2455114 / 3114
Faks: (326) 2455305

Danışma Kurulu / Advisory Board

- Dr. Ali Karakuş (Hatay)
Dr. Hüseyin Kafadar (Elazığ)
Dr. Michal Kaliszan (Poland)
Dr. Ashraf Mozayani (USA)
Dr. Cahit Özer (Hatay)
Dr. Erhan Yengil (Hatay)
Dr. Senem Erdoğmuş (Hatay)
Dr. Selim Turhanoğlu (Hatay)
Dr. Çağla Özbakış Akkurt (Hatay)
Dr. Sedat Hakimoğlu (Hatay)
Dr. Mustafa Aras (Hatay)
Dr. Yurdal Seraslan (Hatay)
Dr. İbrahim Kahraman (Hatay)
Dr. İbrahim Şilfeler (Ankara)
Dr. Fatmagül Başarslan (Hatay)
Dr. Ünal Uluca (Diyarbakır)
Dr. Asena Ç. Doğramacı (Hatay)
Dr. Özlem Ekiz (Ankara)
Dr. Gamze Serarslan (Hatay)
Dr. Yusuf Önlén (Hatay)
Dr. Sabahattin Ocak (Hatay)
Dr. Hayal Güler (Hatay)
Dr. M. Turgut Yıldızgören (Hatay)
Dr. Ayşe D. Turhanoğlu (Hatay)
Dr. Cahit Bağcı (Gaziantep)
Dr. Cemil Tümer (Hatay)
Dr. Ramazan Bal (Gaziantep)
Dr. Şeniz Demiryürek (Gaziantep)
Dr. Tuncer Demir (Gaziantep)
Dr. Mustafa Şit (Bolu)
- Dr. Sacid A. Çoban (Gaziantep)
Dr. Mustafa Uğur (Hatay)
Dr. Muhyittin Temiz (Hatay)
Dr. İbrahim Yetim (Hatay)
Dr. Tülin Yetim (Hatay)
Dr. Cenk Babayıđit (Hatay)
Dr. Ali Keskin (Kayseri)
Dr. Bahri Aydın (Ankara)
Dr. Tacettin İnandı (Hatay)
Dr. Nazan Savaş (Hatay)
Dr. Nilgün Ulutasdemir (G.Antep)
Dr. Ayşe Yıldırım (Hatay)
Dr. M. Murat Çelik
Dr. Alper Usluođulları (Gaziantep)
Dr. Mehmet Demir (Hatay)
Dr. Ümit Bilge Doğan (Hatay)
Dr. Hasan Kaya (Hatay)
Dr. Orhan Ayyıldız (Diyarbakır)
Dr. Mehmet Gündođdu (Erzurum)
Dr. İmdat Dilek (Ankara)
Dr. Faruk Hilmi Turgut (Hatay)
Dr. Kültigin Türkmen (Konya)
Dr. Celaletdin Camcı (Gaziantep)
Dr. Ali Balođlu (İzmir)
Dr. İlay Gözükara (Hatay)
Dr. Betül Usluođulları (Gaziantep)
Dr. İyad Fansa (Hatay)
Dr. Orhan Veli Doğan (Hatay)
- Dr. Fatih Şen (Hatay)
Dr. Fatih yalçın
Dr. Ertap Akođlu (Hatay)
Şemsettin OKUYUCU (Hatay)
Dr. Taşkın Duman (Hatay)
Dr. İsmet Murat Melek (Hatay)
Dr. Esra Okuyucu (Hatay)
Dr. Aydınér Kalacı (Hatay)
Dr. Yunus Doğramacı (Hatay)
Dr. Hasan Hallaçeli (Hatay)
Dr. Gülnaz Çulha (Hatay)
Dr. Özlem M. Kaya (Hatay)
Dr. Mustafa Özkan (Hatay)
Dr. Sinem Karazincir (Hatay)
Dr. Hanifi Bayarođulları (Hatay)
Dr. M. Hanifi Kokaçya (Hatay)
Dr. Haluk Savaş (Gaziantep)
Dr. Mahmut Bulut (Diyarbakır)
Dr. Oğuzhan Özcan (Hatay)
Dr. Ramazan Akça (Bursa)
Dr. Müzeyyen İzmirli (Hatay)
Dr. Beyhan Cengiz (Ankara)
Dr. Mustafa Ulaşlı (Gaziantep)
Dr. Harun Alp (Hatay)
Dr. Burçin Özer (Hatay)
Dr. Nizami Duran (Hatay)
Dr. Erkan Yula (İzmir)
Dr. Mehmet Yıldız (Mersin)
Dr. Esin Atik Doğan (Hatay)
Dr. Tümay Özgür (Hatay)
Dr. Sibel Hakverdi (Hatay)
Dr. Sadık Görür (Hatay)
Dr. Kerem Gözükara (Hatay)

Editörden,

Değerli Okuyucularımız, Saygıdeğer Bilim İnsanları,

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi (MKUTD)'nin Aralık 2016 sayısını sizlerle paylaşmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Yeni sayımızda yayınlanan özgün araştırma ve olgu sunumlarını okumaktan keyif alacağımızı ümit ediyoruz.

Bilimin önemli yapıtaşlarından birisi olan çalışmaların değerlendirilip bilim dünyasına katılımında aracılık yapan dergicilik sisteminde Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi olarak 6. yılımızı doldurmuş olmanın sevincini yaşamaktayız. İlk sayısı 2010 yılında yayınlanan dergimizde emeği geçen tüm editör ve yazarlarımıza en içten dileklerimizle teşekkürler ediyoruz.

Dergimiz "çift-hakem" yöntemiyle çalışmakta olup, İngilizce ve Türkçe yazılmış Özgün araştırma, derleme ve olgu sunumları değerlendirilerek hakem görüşleri doğrultusunda uygun görülenleri yayınlamaktadır.

Dergimize yazı göndererek, karşılıksız olarak hakemlik yaparak ve yazılarımıza atıfta bulunarak katkıda bulunan tüm Dergi dostlarımıza teşekkür ediyor, ilgi ve desteklerinin devamını diliyoruz. Dergimizin makale kabul ve değerlendirme sisteminde TÜBİTAK ile yaptığımız anlaşma doğrultusunda, yayınlanan yazılara DOI sağlanması başlamış olup Dergi Park sitesindeki sayfamızdan (www.mkumedicaljournal.com) online sistem aracılığıyla bilime katkı amaçlı yazılarınızı beklemekteyiz. Dergimizin 2015-Ulusal Katkı Değeri: 0,394'dir.

Saygılarımla



Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Dergisi Editörü

İNDEKSLENEN VERİTABANLARI

Türk Medline - Google Scholar

HINARI - Academic Keys

Türkiye Atıf Dizini - Scientific Indexing Services

Journal Index - Index Copernicus - Cite Factor - ResearchBib

DOAJ - Wolters Kluwer - Journal TOCs - J-Gate (Informatics)

International Institute of Organized Research (I2OR)

Directory of Research Journals Indexing (DRJI)-

Connect Journals

İÇİNDEKİLER/TABLE OF CONTENTS

ÖZGÜN MAKALE/ORIGINAL ARTICLE

Minimal İnvaziv Pektus Karinatum Onarımı; Bir Yıllık Deneyim

Tülin Durgun Yetim, Sedat Koçal, Kerem Karaarslan

Minimally Invasive Repair Surgery for Pectus Carinatum; A One-Year Experience.....1-6

Kolon Kanserinde S100A4 Ekspresyonunun Klinik ve Patolojik Önemi

Serhat Özer, Vahit Onur Gül, Sebahattin Destek, Emin Lapsekili, Mehmet İnce, Ali Harlak

Clinical and Pathological Significance of S100a4 Expression in Colon Cancer7-16

Tırnak Batmalarının Tedavisinde Kama Şeklinde Çıkarımla Birlikte Yeni Bir Sütür Tekniğinin Sonuçları

Metin Temel, Ebru Çelik, Raif Özden, A. Çiğdem Doğramacı, Yunus Doğramacı, Vedat Uruç

Consequences of Wedge Resection Procedure with a New Suture Technique in the Treatment of Ingrown Toenails.....17-24

Stereotaktik Radyoterapinin Akustik Nörinoma Hastaları Üzerine Etkisi

Suphi Bulğurcu, İlker Burak Arslan, Ömer Uğur, İbrahim Çukurova

The Effect of Stereotactic Radiotherapy in Patients with Acoustic Neuroma.....25-30

Sigara Dumanının Neden Olduğu Akciğer İnflamasyonuna Karşı Alfa-Linolenik Asitin Koruyucu Rolü

Halil Mahir Kaplan, Figen Doran

Protective Effect of Alpha-Linolenic Acid against Lung Inflammation Induced By Cigarette Smoke.....31-36

Endometriozise Bağlı Ağrı Tedavisinde Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Araç Sistemi (LNG-RIA) ve Naproksen Sodyum Etkinliği Karşılaştırılması

Şengül Talar Arslan, Bünyamin Börekçi, Emsal Pınar Topdağı Yılmaz

In Endometriosis Treatment of Pain due Levonorgestrel Releasing Intrauterine Vehicle System (LNG-IUD) to Event and Comparison Naproxen Sodium.....37-45

DERLEME/REVIEW

Epitelyal Prekanseroz Lezyonlar

Özlem Ekiz

Epithelial Precancerous Lesions.....46-55

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Primer Adrenal Schwannom-Nadir Bir Vaka

Yılmaz Baş, İlke Evrim Seçinti

Primary Adrenal Schwannoma – A Rare Case.....56-59

Uterin Serviks Kanserinin Atipik Prezantasyonu: Olgu Sunumu

Hüseyin Durukan, İlay Gözükara, Emel Dilekçi

Atypical Presentation of Uterine Cervix Cancer: A Case Report.....60-63

Göğüs Duvarında Bir Ay İçinde Hızla Büyüyen Fibrosarkom Vakası

Ahmet Uluşan, Veli Özbek, Sertaç Arslan, İbrahim Koç

Fibrosarcoma Case Getting Bigger in Chest Wall in One Month.....64-67

İzole Paranasal Sinüs Miçetoması: İki Olgu Üzerine Tartışma

Setaç Düzer, Abdulvahap Akyiğit, Günay Yaşar, Cahit Polat, Hasan Çetiner, Öner Sakallıoğlu

Isolated Paranasal Sinus Mycetoma: Review of Two Cases.....68-72

MINIMALLY INVASIVE REPAIR SURGERY FOR PECTUS CARINATUM; A ONE-YEAR EXPERIENCE

Minimal İnvaziv Pektus Karinatum Onarımı; Bir Yıllık Deneyim

Tülin Durgun Yetim¹, Sedat Koçal¹, Kerem Karaarslan¹

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

ABSTRACT

Objective: Pectus carinatum, is the second most common congenital chest wall deformity after pectus excavatum. Etiology is controversial but positive family history of congenital chest wall deformity (25%) is supporting the genetic transition. In recent years, Minimally Invasive Repair of Pectus Carinatum (MIRPC), a modified type of Nuss procedure, has been preferred in many clinical centers due to the successful results achieved by Abramson. We have used the same method in our cases (14 men 6 women) and wanted to share our experiences. Quality of the patients' life was evaluated after the surgery.

Material and Methods: Psychosocial problems because of cosmetic appearance occurred in all cases. 17 (85%) patients have symmetrical deformity, and 3 (15%) have asymmetrical deformity. The most common anomaly is scoliosis. Correction was done with one pectus bar in all patients. All 20 patients in the series underwent control thorax CT and quality of life survey in the postoperative 3rd month.

Conclusion: MIRPC is less invasive and leaves less scar tissue, should be preferred in appropriate patients.

Key words: Congenital chest wall deformity, pectus carinatum, minimally invasive surgery.

ÖZET

Amaç: Pektus karinatum (PC), pektus ekskavatum'dan (PE) sonra ikinci sıklıkla görülen doğumsal göğüs duvarı deformitesidir. PE için kesin bir etioloji saptanmamış olmakla birlikte, doğumsal göğüs duvarı deformitelerinde pozitif aile hikayesi (%25) olması genetik geçişi desteklemektedir. Son yıllarda PC onarımında Nuss prosedürünün modifiye bir şekli olan Minimal İnvaziv Pektus Karinatum Onarımı (MIRPC), Abramson tarafından başarılı sonuçlar alınması nedeniyle birçok merkez tarafından tercih edilmeye başlanmıştır. Biz de bu yöntemi kullandığımız 20 (14 erkek, 6 kadın) olgumuzu, tecrübelerimizi ve erken dönem sonuçlarımızı ile hastaların cerrahi sonrası yaşam kalitelerini literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Olguların tamamında psikososyal sorun yaratan kozmetik görüntü bozukluğu ön planda ve 17 (%85) deformite simetrik, 3'ünde (%15) ise asimmetrik idi. En sık rastlanan ek anomali 6 (%15) olguyla skolyozdu. Pektus karinatum deformitesi nedeniyle MIRPC uygulanan bu 20 olgunun tamamında tek bar ile düzelme sağlandı. Tüm hastalar post operatif 3. Ayda bilgisayarlı toraks tomografisi ile ve yaşam kalitesi anketi değerlendirildi.

Sonuç: MIRPC az invaziv ve daha az doku hasarı nedeniyle uygun hastalarda tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital göğüs duvarı deformiteleri, pektus karinatum, minimal invaziv cerrahi.

Gönderme tarihi / Received: 17.11.2015 Kabul tarihi / Accepted: 22.06.2016

İletişim: Tülin Durgun Yetim

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi A. D.

Tel: 05416373031 E-posta: tulinyetim31@gmail.com

INTRODUCTION

Following pectus excavatum (PE), pectus carinatum (PC) is the second most common congenital chest wall deformity (1). Although no exact etiology has been detected for pectus carinatum, high incidence of positive family history (25%) supports the genetic inheritance for the chest wall deformity (2,3). In recent years, Minimally Invasive Repair of Pectus Carinatum (MIRPC), a modified type of Nuss procedure, has been preferred in many clinical centers due to the successful results achieved by Abramson. We have used the same method in our cases and wanted to share our experiences.

MATERIAL AND METHOD

This study was carried out at Mustafa Kemal University Medicine Faculty, Department of Chest surgery between 2010-September 2011 and ethics committee approval and patients consent was provided. MIRPC operation was applied which we have included in the study. MIRPC operation was applied which we have included in the study. Single-lumen intubation was performed to all patients under general anesthesia. Patients were laid in the supine position with both arms abducted with an angle of 70°. Hyperextension was avoided not to overstrain plexus brachialis. The highest point of the pectus and the right and left intercostal spaces where the bar would be placed were determined. Measurements with aluminum models were performed to determine the appropriate pectus bar to fit that region. The bar with the correct size was selected and brought into the shape that the chest front wall would take. The pectus bar in the same size as the model was bent according to the aluminum model which was shaped

with a table top or hand-held bender. Approximately 3-cm incisions were made on the mid axillary line of the right and left intercostal spaces corresponding to the highest point of the pectus. The parts of the ribs where the stabilizers would be attached were deperiosteated. The hook in the set was passed subperiosteally, then a thin (black) suction catheter was placed on its tip and the hook was withdrawn. For fixation; two No.5 steel wires twisted around one another were attached to the suction catheter and the steel wires were passed under the rib by withdrawing the catheter. This process was repeated 4 times and the fixation of carinatum stabilizers on the ribs with the twisted wires was achieved. The tunnel which the bar would be passed through was created underneath the pectoral muscles with the employment of long clamps through the incisions to the anterior. Thoracic drain CH 28 with trocar was passed through this tunnel. Then trocar was removed and the bar was inserted into the drain, then the drain was withdrawn through the tunnel together with the bar. The ends of the bar were positioned in the previously attached stabilizers, and the stabilizers were fixed with steel sutures. The muscle fibers on the ends of the bar and on the stabilizers were approximated with 2/0 Vicryl. The process was completed with 2/0 the continuous Vicryl subcutaneous closure and subcuticular 4/0 Vicryl skin closure. Pain control in early postoperative period was achieved with the controlled intravenous analgesia in all patients. Tramadol and an anti-inflammatory were preferred as analgesic agents and the patients were discharged with oral Tramadol and anti-inflammatory for the maintenance of analgesia.

Quality of the patients' life was evaluated 3 months after the surgery with quality of life survey and all 20 patients in the series underwent control thorax CT.

RESULTS

Of the patients, 14 (70%) were male and 6 (30%) were female (Table 1). The age range was 10-18 with the mean age 14 years. Indications for surgery in all patients were the cosmetic impairment which leads to psychological problems and having heard that it can be repaired with surgery. The deformity was symmetric in 17 patients (85%) and asymmetric in 3 (15%) patients. In the series, the most common additional anomaly was scoliosis with 6 (15%) patients. It was followed by growth retardation in 1(5%) patient and bronchial asthma in 1(5%) patient (Table 3). Nine (45%) of the patients had family history of congenital chest wall deformity (PE or PC). The most frequent symptom in patients was shortness of breath with 10 (50%) patients. It was followed by chest pain in 7 (35%) patients and complaints of fatigue in 3 (15%) patients (Table 4). In all of these 20 patients who underwent MIRPC due to pectus carinatum deformity, the repair was achieved with a single bar and in all cases, the recently developed pectus carinatum bar and stabilizer was used (Biomed W.Lorenz, US). The operation period ranged from 45 minutes to 120 minutes with a mean period of 65 minutes . The hospitalization period ranged from 2 days to 8 days and the mean hospitalization period was 5 days. The most frequently observed postoperative complications were; one patient (%5) developed pneumothorax, but no tube thoracostomy was needed and the air was reabsorbed simultaneously, and 1(5%) patient

developed wound site infection in the late postoperative period. Following the wound site debridement, Septocoll (Biomed BioMaterials-Germany) was applied to this patient and full recovery was achieved. All 20 patients in the series underwent control thorax CT in the postoperative 3rd month and no problems were detected. In quality of life survey, patients compare the questions with preoperative and after 3 month of surgery. Although not statistically significant but we reached higher satisfaction scores in post operative 3. month in all questions.

Table 1. Gender distribution of the patients.

Gender	Number of patients (n)	Percentage
Male	14	70
Female	6	30

Table 2. Types of deformity.

Type of deformity	Number of patients (n)	Percentage
Symmetrical	17	87
Asymmetrical	3	15

Table 3: Accompanying anomalies.

Additional pathologies	Number of patients (n)	Percentage
Scoliosis	6	15
Growth retardation	1	5
Bronchial asthma	1	5

Table 4. Symptoms.

Symptoms	Number of patients (n)	Percentage
Shortness of breath	10	50
Chest pain	7	35
Quick tiredness	3	15
Wound site infection	1	5

Figure 1: Preoperative image.

DISCUSSION

Pectus carinatum includes the anterior chest wall deformities characterized with the convex protrusion of the sternum and costal cartilages. These deformities are classified as condrogladiolar and condromanubrial, depending on the anatomical site of the highest prominence. Condrogladiolar deformity is the symmetrical or asymmetrical protrusion of gladiolus and inferior costal cartilages.

Figure 2: Postoperative image.

Unilateral overgrowth of costal cartilages in asymmetrical deformity leads to the rotational deformity of the sternum. However, condromanubrial PC is the protrusion of manubrium and superior costal cartilages, and this subtype constitutes less than 1% of the PC cases (4). Among our cases, there were 3 (15%) asymmetrical and 17 (85%) symmetrical deformities.

Although there is no exact etiology for pectus carinatum, high positive family history incidence (25%) supports the genetic inheritance for the chest wall deformity (2). Similarly, 9 (45%) patients in our series had family history.

Over the active linear growth in puberty, PC makes a progress that leads to significant cosmetic and psycho-social problems and becomes more evident. Only in less than 10% of the PC patients, an evident protrusion is observed under the age of 11. Typical PC deformity is identified in early adolescence and it progressively aggravates until the patient reaches the full skeletal maturity (5). Accordingly, the ages of our patients ranged

from 10 to 18, and most of the patients were unaware that their deformity could be repaired surgically.

Pectus carinatum is observed 5 times less than pectus excavatum and is 4 times more common in males than females(6). Fourteen (70%) of our cases were males and six (30%) were females. Pectus carinatum can be a deformity alone, or it can be observed together with other genetic deformities and syndromes such as trisomy 18, Marfansyndrome, homocystinuria, Morquio's syndrome and Ehler-Danlos syndrome, with congenital cardiovascular diseases, or with other connective tissue diseases(3). The most common musculoskeletal abnormality which accompanies PC is scoliosis (15%) (7). Similarly 6 (30%) patients in our series had scoliosis and it was the most common deformity in the group.

The most frequently observed symptoms in patients with pectus carinatum are shortness of breath, getting tired quickly and chest pain at the site of deformity (7). The most frequently observed symptom in our series was also shortness of breath with 10 (50%) patients. Chest pain was in the 2nd place with 7 (35%) patients and getting tired quickly was in the 3rd place with 3 (15%) patients.

Pneumonia, wound infection, pneumothorax and nickel allergy are among the complications that can develop in the early postoperative period. The infection rate in the series usually does not exceed 1% with a careful operation considering that a foreign body implantation is being performed and with a proper antibiotic prophylaxis (8). If any infection develops, the infection can be controlled with the help of wound drainage and antibiotherapy supported by a culture. There is no need for the

removal of the bar. In our series, one (5%) patient developed wound infection. The infection was controlled with Septacoll (Sebamed).

The standard surgical approach for PC had been Ravitch open surgery procedure until the minimally invasive technique was dintroducted by Abramson (9, 10). Minimal Invasive Repair of Pectus Carinatum (MIRPC), which is a modified type of Nuss, was first defined by Abramson in 2005 (11) and it has been preferred at many centers since then, because it is minimally invasive and yields successful results. We applied the same technique to the patients who were suitable for it. In the evaluation of the data obtained from life quality questionnaires applied to the patients, it was observed that the questionnaire scores of all patients increased in the postoperative 3rd month.

In open surgery, sternum or cartilaginous parts of the ribs may need to be cut or removed partially. Additionally, open surgery leaves a wide scar tissue although it is performed for aesthetic concern. Thus, Abramson method, which is less invasive and leaves less scar tissue, should be preferred in appropriate patients.

REFERANSLAR

1. Attila Kálmán, MD Initial results with minimally invasive repair of pectus carinatum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:434-8.
2. Golladay ES. Pectus carinatum and other deformities of the chest wall. In: Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR, editors. *Operative Pediatric Surgery*. New York (NY) 7McGraw-Hill; 2003:269-77.
3. Shamberger RC, Welch KJ. Surgical correction of pectus carinatum. *J Pediatr Surg* 1987;22: 48–53
4. Shamberger RC, Welch KJ. Surgical correction of chondromanubrial deformity (Currarino Silverman syndrome). *J Pediatr Surg* 1988;23:319-22.
5. Fonkalsrud EW, Beanes S. Surgical management of pectus carinatum: 30 years experience. *World J Surg* 2001;25:898-903.
6. Pena A, Perez L, Nurka S, Dorenbaum D. Pectus carinatum and pectus excavatum: are they the same disease? *Am Surg* 1981;47:215–8
7. Fonkalsrud EW, Anselmo DM. Less extensive techniques for repair of pectus carinatum: the undertreated chest deformity. *J Am Coll Surg* 2004;198:898-905
8. Calkins CM, Shew SB, Sharp RJ, et al. Management of postoperative infections after the minimally invasive pectus repair. *J Pediatr Surg* 2005;40:1004-8.
9. Abramson H. A minimally invasive technique to repair pectus carinatum. Preliminary report. *Arch Bronconeumol* 2005;41:349-51.
10. Ravitch MM. The operative correction of pectus carinatum (pigeon breast). *Ann Surg* 1960;151:705-14.
11. Abramson H, D'Agostino J, Wuscovi S. A 5-year experience with a minimally invasive technique for pectus carinatum repair. *J Pediatr Surg* 2009;44:118-23.

CLINICAL AND PATHOLOGICAL SIGNIFICANCE OF S100A4 EXPRESSION IN COLON CANCER

Kolon Kanserinde S100A4 Ekspresyonunun Klinik ve Patolojik Önemi

Serhat Özer¹, Vahit Onur Gül², Sebahattin Destek³, Emin Lapsekili⁴, Mehmet İnce⁴, Ali Harlak⁴

¹Konya Asker Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, KONYA

²Edremit Askeri Hastanesi Genel Cerrah Kliniği, BALIKESİR

³Emsey Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

⁴Gülhane Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

Aim: Because the S100A4 gene is recognized as a marker in metastasis (in vitro, in vivo) and invasion, this study aimed to determine the clinical and pathological significance of S100A4 expression in patients with colorectal cancer.

Material and Methods: S100A4 expression was evaluated through samples taken from blocked resection material from 111 colon cancer patients and through immunohistochemical staining scores (IHCSS). We studied the relationships between IHCSS and patient age, gender, tumor localization, tumor diameter, surgical procedure, perineural invasion, perivascular invasion, T stage, N stage, M stage, disease stage, tumor grade, and metastatic lymph node ratio, comparing survival and mortality rates.

Results: No statistically significant difference was spotted when comparing IHCSS against patient gender, patient age, tumor localization, surgery performed, or tumor diameter. As for perivascular invasion, lymph node involvement, and degree of metastasis, all of which are considered to intensify tumor progression and aggressivity, each increased in direct proportion to IHCSS. As a result, because S100A4 expression influences tumor metastasis and invasion, an increase in S100A4 proteins may herald a poor prognosis.

Conclusion: Thus, S100A4 expression may be useful for determining more effective treatment strategies in colorectal cancer. Further studies are needed at the clinical level to confirm the practicality of using S100A4 expression to augment patient treatment.

Key words: Colon cancer, S100A4, calcium binding proteins

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, invitro ve invivo metastaz ve invazyon belirteci olarak gösterilmiş olan S100A4 ekspresyonunun kolorektal kanserli hastalarda klinik ve patolojik önemini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 111 kolon kanserli hastanın bloklanmış rezeksiyon materyallerinden kesitler alınmış ve immunhistokimya boyama skorlaması (İHKBS) yapılarak S100A4 ekspresyonu değerlendirilmiştir. İHKBS ile hasta yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, ameliyat tipi, perinöral invazyon varlığı, perivasküler invazyon varlığı, T evresi, N evresi, M evresi, hastalık evresi, tümör grade'i, metastatik lenf nodu yüzdesi, sağkalım ve mortalite arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hasta cinsiyeti, hasta yaşı, tümör lokalizasyonu, ameliyat tipi ve tümör çapı ile İHKBS arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir istatistiksel fark elde edilmedi. Tümör progresyonu ve agresivitesini arttıran perivasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu ve metastaz parametrelerinin ise İHBS ile doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak tümör metastazı ve invazyonunu arttıran S100A4'nün ekspresyonundaki artışın kötü prognoz göstergesi olabileceği değerlendirilmiştir. Kötü prognostik faktörlerle ilişkili olan S100A4 ekspresyonunun kolorektal kanser tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kullanılması mümkün olabilir. Bu konunun klinik pratiğe yansıtılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kolon kanseri, S100A4, kalsiyum bağlayıcı proteinler

Gönderme tarihi / Received:06.05.2016 Kabul tarihi / Accepted:17.08.2016

İletişim: Vahit Onur GÜL Edremit Askeri Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Edremit, Balıkesir/Türkiye.

Tel: 0532 366 92 27 E-posta: vonurgul@hotmail.com

INTRODUCTION

S100 proteins which are calcium binding proteins (CaBP) were firstly recognized by Moore and took their name as they are soluble in 100% amnion sulphate solution (1). S100 protein family consists of at least twenty one different proteins having common calcium binding EF-hand motif and its molecular weight varies from 9 to 13 kDa (2). S100 proteins play a significant role in various functions such as protein phosphorylation, immune response, growth, differentiation, cytoskeletal movement, enzyme activity and Ca²⁺ homeostasis by interacting with different target proteins. Extracellular S100 proteins have a part in neuronal differentiation, astrocyte proliferation by stimulating the activity of inflammatory cells (3,4). Overexpression of S100 proteins is observed in cardiac diseases, neurodegenerative and inflammatory diseases, psoriasis, wound healing and cancer especially such as melanoma(5). In the clinical trials made, it has been stated that S100A4 is a molecular marker related to clinical metastatic tumours and S100A8 and S100A9 are overexpressed in the early period of prostate cancer (6,7). S100B concentration in the circulation is also a marker for determining the direction of treatment in cancer such as melanoma (8).

Searching various medications ensuring that calcium concentration is kept at a certain level in cell by affecting CaBP and determining the roles of these medications in the treatment of some diseases are among the issues remaining to be searched and in our opinion, these are important research areas. A great many correlated molecular researches are made by clinic concerning colorectal cancer (CRC) and new markers to lead the treatment team

especially in determining the course of disease are sought. New information to be obtained about the course of any type of CRCs is so important to properly choose the treatment alternatives and to develop new treatment strategies. In this study, it was aimed to reveal whether the expression of S100A4 protein is associated with the tumour progression and metastasis characteristics in patients with colon cancer and to observe its prognostic significance in our clinic. The fact that the relationship of S100A4 protein enabling in vitro and in vivo invasion and metastasis with clinical and pathological characteristics of colon cancer was revealed and the value of this characteristic as a prognostic criterion were searched.

MATERIAL AND METHOD

This study was made by using recorded clinical data and the preparations prepared by paraffin-embedded blocks of patients with colon cancer treated in our clinic between the years of 1995 and 2008 by the approval of Gulhane Medical School local ethics committee (05.03.2010. 1491-688-10/1539). This is a retrospective study.

Total 111 patients, 67 of whom were males, 44 of whom were females were included in the study. Age, gender, tumour localization, M stage, surgery type, morality and survival times of patients were retrospectively obtained from patient files and hospital information system. Tumour size, T stage, N stage, metastatic lymph node percentage, grading of tumour, perivascular invasion, perineural invasion and stage were retrospectively collected from pathology reports. S100A4 immunohistochemical staining was made by preparing new preparations from paraffin-

embedded blocks and the staining score was calculated. For the evaluation of survival, all patients or their relatives were contacted and whether they were alive or not was determined.

Criteria for Exclusion from the Study: The patients whose clinical and pathological data determined for the study could not be reached and the patients who could not be followed and the patients who could not be contacted were excluded from the study. Additionally, the patients whose immunohistochemical staining technically failed were also excluded from the study. Rectum located cancers were excluded from the study to enable homogeneity in the evaluation of TNM stage. Death due to complications caused by surgery within 30 days after surgery or death before leaving hospital after initial hospital admission were accepted as criteria for exclusion from the study. Patients having extra colonic second primary tumour, the presence of synchronous or metachronous tumours and the presence of significant associated diseases resulting in the death of patient were evaluated as the reason why to be excluded from the study.

Sections will be stained with S100A4, xylene, and high concentration to quench endogenous peroxidase activity then deparaffinised alcohol were incubated in hydrogen peroxide solution. Then boiled in citrate buffer for antigen recovery purposes within was allowed to cool to room temperature. ultra block protein were incubated in blocking solution dropwise. Thereafter sections were stained with rabbit antibodies diluted 1/100 dropwise S100A4 was incubated at room temperature. The biotinylated Goat Anti-Polyvalent solution stood still dropwise onto the sections. sections

were incubated in PBS wash buffer between steps. Streptavidin-peroxidase solution was added dropwise onto the sections were incubated again. DAB chromogen incubated with sections for hematoxylin counter stain was performed. Sections through alcohol, dried etuve and was sealed with Entellan.

All immunohistochemistry applied sections were examined by two independent observers. Cytoplasmic staining for S100A4 was evaluated by applying staining scoring system. A lymph node and melanoma section was taken as positive control. For negative control, staining that S100A4 showed on peripheral nerve was accepted as the strongest in the evaluation of immunohistochemical sections by dripping non-specific immune serum instead of primary antibodies and accordingly the staining density was determined as negative (0), weak (+1), medium (+2) and strong (+3). The percentage of cell stained was determined as 0-10% (1), 10-25% (2), 25-50% (3) and 50-100% (4). These two scores were multiplied by each other. Immunohistochemical staining score (IHCSS) was obtained as 1 for the ones having score 0 (Figure 1), as 2 for the ones having score between 1-4 (Figure 2), as 3 for the ones having score between 5-8 (Figure 3), as 4 for the ones having score 9-12 (Figure 4) (Table 1).

Statistical Evaluation: When evaluating the findings obtained from the study, "SPSS 15.0" package program was used for statistical analysis.

As for the comparison of qualitative data, Chi-square Test, Log-rank Test, Univariate Cox-regression Test and Multivariate Cox-regression Test were used. The fact that P value was less than 0.05 was accepted statistically significant.

RESULTS

Average of patient age was determined as 60.9 (21-90). No significant result was obtained from the comparison of the relationship between age and gender and IHCSS.

There were 6 patients having Grade 1 (well-differentiated), 72 patients having Grade 2 (moderately-differentiated) and 33 patients having Grade 3 (poorly-differentiated). No significant result was obtained from the comparison made between the Grade of tumour and IHCSS (Pearson Chi-square, $P=0.751$) (Table 2).

It was determined that as the number of metastatic lymph node and the percentage of metastatic lymph node rose, IHCSS increased ($P=0.001$). It was observed that 27 of 111 patients had perivascular invasion. It was also observed that the patients having perivascular invasion had higher IHCSS (Pearson Chi-square, $P=0.022$) (Table 3)

It was observed that 19 of 111 patients had perivascular invasion. It was also observed that the patients having perineural invasion had high IHCSS (Pearson Chi-square, $P=0.023$) (Table 4).

When T stages of the patients were evaluated, 1 of whom was at T1, 8 of whom were at T2, 11 of whom were at T3 and 91 of whom were at T4 stage. As for the evaluation of N stage, it was determined that 58 patients were as N0, 24 patients were as N1 and 29 patients were as N2. There were 85 patients having M0 stage and 26 patients having M1 stage. It was observed that as T stage, N stage and M stage increased, IHCSS rose. According to TNM staging, 8 of patients were at Stage I, 49 of whom were at Stage II and 26 of whom were at Stage IV. It was found that as the stages of tumours significantly progressed, their IHCSS

were high (Pearson Chi-square, $P<0.001$) (Table 5).

Average follow-up period of patients was 44 months (2-113 months). It was seen that as IHCSS increased, their 5-year survival rates decreased (Logrank test, $P=0.002$) (Table 6).

Figure 1: S100A4 expression at IHCSS 1 tumor (x200)

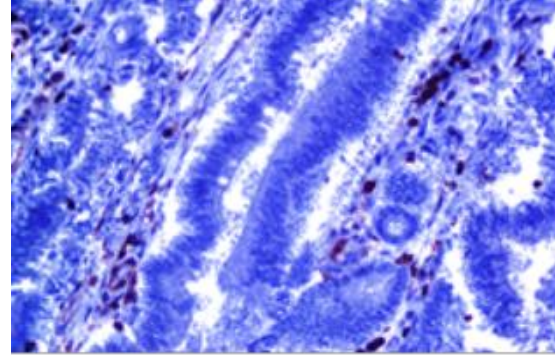


Figure 2: S100A4 expression at IHCSS 2 tumor (x200)

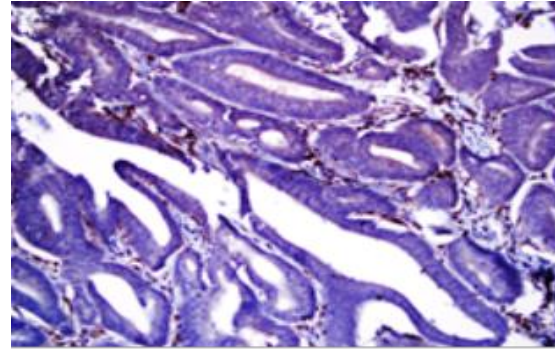
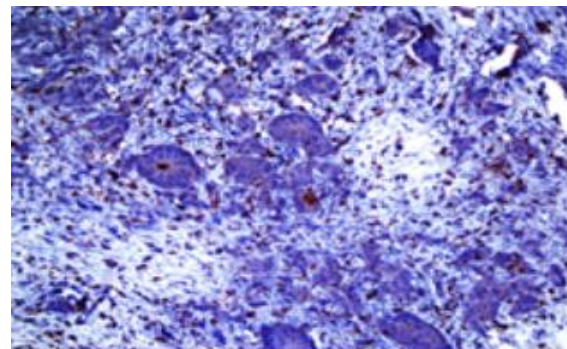


Figure 3: S100A4 expression at IHCSS 3 tumor (x200)



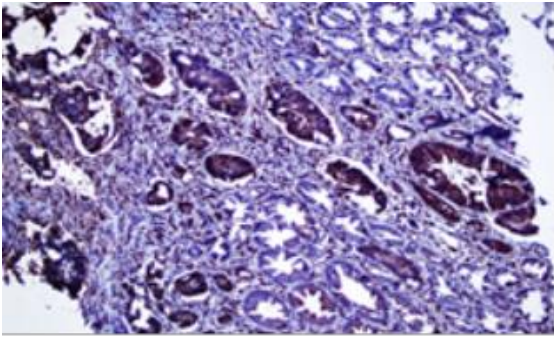


Figure 4: S100A4 expression at IHCSS 4 tumor (x200)

Table 1: Immunohistochemical staining scores

Staining intensity	Score
Negative	0
Weak	+1
Mild	+2
Strong	+3
Stained cell percentage	Score
0-10%	1
11-25%	2
26-50%	3
51-100%	4
IHCSS	Total score (axb)
1	0
2	1-4
3	5-8
4	9-12

Table 2: Relationship between the tumor grade and IHCSS.

IHCSS	Grade 1	Grade2	Grade3	Total	P value
1	1	7	4	12	P=0.751
2	5	41	17	63	
3	0	19	10	29	
4	0	5	2	7	
Total	6(5.4%)	72(64%)	33(29.7%)	111	

No significant result was obtained from the comparison made between the Grade of tumour and IHCSS.

Table 3: Relationship between PVI (Perivascular invasion) and IHCSS.

IHCSS	PVI(-)	PVI(+)	P value
1	11	1	P=0.022
2	51	12	
3	16	13	
4	6	1	
Total	84(75.7%)	27(24.3%)	

It was also observed that the patients having perivascular invasion had higher IHCSS.

Table 4: Relationship between PNI (Perineural invasion) and IHCSS.

IHCSS	PNI(-)	PNI(+)	P value
1	12	0	P=0.023
2	55	8	
3	19	10	
4	6	1	
Total	92(%82.9)	19(%17.1)	

It was also observed that the patients having perineural invasion had high IHCSS.

Table 5: Relationship between IHCSS and tumor stage.

IHCSS	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	P value
1	4	6	0	2	P<0.001
2	3	40	13	7	
3	1	3	11	14	
4	0	0	4	3	
Total	8(7.2%)	49(44.1%)	28(25.2%)	26(23.5%)	

It was found that as the stages of tumours significantly progressed, their IHCSS were high.

Table 6: Relationship between IHCSS and 5 years survival rate.

IHCSS	N	5 years survival rate	P value
1	12	65.4%	P=0.002
2	63	60.7%	
3	29	21.8%	
4	7	57.1%	

It was seen that IHCSS increased, their 5-year survival rates decreased.

DISCUSSION

In various clinical studies, high level S100A4 expression is a significant factor for various cancer types (9-19) and metastasis in CRC (20-23) and appears as correlated with poor prognosis. S100A4 expression was shown in various cancer types such as breast, colorectal, stomach, medulloblastoma, prostate and bladder (24-29). As for our study, S100A4 overexpression in tumour cells in colon cancer was revealed by immunohistochemical staining. In the literature, the S100A4 positivity or IHCSS showing the overexpression of S100A4 or were calculated in different ways. In this study, when evaluating the immunohistochemical staining

scores, the staining that S100A4 showed in peripheral nerve was accepted as the strongest and calculated. Accordingly, the staining density and the percentage of cell stained were determined. Both of these scores were multiplied by each other. Immunohistochemical staining score (IHCSS) was obtained as 1 for the ones having score 0, as 2 for the ones having score between 1-4, as 3 for the ones having score between 5-8, as 4 for the ones having score 9-12 (30). In a study made by Yong-Gu Cho et al. (31), the fact that the percentage of cell stained was higher than 30% was accepted as positive. In the scoring made by Ok-Jae Lee et al. (32), IHCSS was accepted as 0 for the ones having score 0, as 1 for the ones having score 1-2, as 2 for the ones having score 2-6, as 3 for the ones having score 5-12, which were obtained from the multiplication of the staining density and the percentage of cell stained.

In advanced metastatic colon cancers, it was shown that S100A4 mRNA expression was higher than the ones which were non-metastatic (33). The metastatic activity of S100A4 which was overexpressed was shown in transgenic rats. In the studies made in various animal models, it was reported that S100A4 which did not affect the tumour progression enabled metastatic development (34,35). It was revealed that high S100A4 expression level was correlated with poor prognosis and low survival (36,37). As for our findings, when comparing the relationship between mortality and IHCSS, it was seen that as IHCSS increased, the mortality increased and the survival rates decreased.

In the studies made, it was shown that there was a correlation between lymph node involvement and S100A4 overexpression in CRCs (38). In our results, it was determined that as the number of metastatic lymph node and the percentage and metastatic lymph node increased, IHCSS increased. The fact that as the staining scores increased, the percentage of lymph node increased showed in parallel with

other literature information that S100A4 was active in invasion and metastasis.

If there is S100A4 expression in CRC, this increases the tumour progression and causes liver metastasis (21,25,39). In a study made in patients with non-metastatic colon cancer, it was observed that more metastasis presented in the follow-up of patients showing S100A4 expression (40). As for our study, when comparing the relationship with Pearson Chi-square test between T, N and M stages and IHCSS, all three were found statistically significant. As a result, it was observed that IHCSS was high in cases where T stage, N stage and M stage were high. It is not surprising that S100A4 overexpression showing the capacity of invasion and metastasis of tumour rather than tumorigenic effect occurs as T, N and M stages progress. When considering that perineural and perivascular invasions are poor prognostic factors, the fact that S100A4 was overexpressed in these cases revealed that S100A4 was a significant factor in terms of invasion and metastasis and had a prognostic value. The close relationship of S100A4 with these parameters determining the stage has a prognostic meaning. The fact that as the tumour stage known as a significant factor as prognostic value progressed, S100A4 expression got stronger became an important finding. Showing S100A4 expression in early affected patients is quite important when considering that it is an indicator that the tumour will gain aggressivity later. In the studies to be made for this subject, results to change our treatment strategies and to require personalized treatment protocols application may be obtained.

In this study, no significant result was determined in comparing the relationship between the grade of tumour and IHCSS. It was thought that this was related to the lack of number of grade 3 patients included in the study and the inhomogeneity of their grade distributions by staining scores.

In our study, basic factors affecting the prognosis and S100A4 overexpression were compared. Significant results were obtained between S100A4 and all other parameters excluding tumour differentiation and S100A4 was found as tumour aggressivity-increasing factor. However, S100A4 did not separately appear as a poor prognostic factor. As the reasons of this, factors such as the inadequacy of the number of patients examined and the inhomogeneity of patient distributions by stages can be listed. No significant statistical difference was obtained in the comparison made between gender of patient, age of patient, tumour localization, surgery type and tumour diameter and S100A4 overexpression evaluated by immunohistochemical staining. It was seen that S100A4 was independent from these parameters. The study made by Hemandas et al (41). showed parallelism with our study. In their studies, they could not reveal S100A4 expression as a separate independent prognostic factor and argued the inadequacy of the number of patient included in the study. Moreover, they pointed out that at least 12 lymph nodes should be excised in patients with stage III. Considering that in case the metastasis detection incidence of excision of more than 15 lymph nodes is 22% when they are excised by 85.15%; the fact that at least 12 lymph nodes are excised in each case is a factor to affect the treatment as well as affecting the stage. In their studies, they found the 5-year survival as 57 months in patients having S100A4-positive involved 4 lymph nodes and more. This was found as 74 months in patients having S100A4-negative. In order to see that S100A4 is a useful parameter for prognosis, it was emphasized that the number of lymph nodes excised in each case should be standardised; because the difference between the numbers of lymph nodes excised in each case may give different and wrong results in the effect of S100A4 on prognosis. More patients and time are required for good results. As for our study, we tried to

show the relationship of the number and percentage of metastatic lymph nodes with S100A4 rather than the number of ideal lymph nodes that should be excised. The prognostic role of S100A4 existence has still been discussed in terms of colorectal cancer (37, 42-47). These disaccords may result from subtle diversities such as the number of patients, observation period, stage distribution, tissue fixation methods, antibody use and cut-off for positivity. During the immunohistochemical staining, not only are the tumour cells stained, but also the parenchymal tissue, reactive fibroblast-like cells, nerve cells, lymphocytes and blood vessels are stained at reduced rate. The staining of tumour cells shows the efficiency of staining. Heterogeneous staining pattern of S100A4 may give wrong results due to non-binding of antigen to antibody. These show up due to the mistakes during staining (48).

In the study that we made, in our opinion, it is quite important to determine the expression level of S100A4 correlated with all other parameters including stage. Especially the occurrence together with the lymph node involvement is valuable for showing the aggressivity of tumour. Considering as a prognostic factor, the occurrence of S100A4 expression in early stages may change the treatment approach in the future. Therefore, further studies should be made with more patients.

In our study, S100A4 expression in colon cancer was defined as a parameter that increases tumor progression and aggressivity. The measurable increase in S100A4 expression at advanced stages in metastatic patients was statistically presented.

Nevertheless, the mechanism of S100A4 protein in stimulating metastasis and invasion is still not fully elucidated. Detecting the expression of this protein at early stages may help prevent future recurrences and

metastases, and may even lead to personalized treatment protocols tailored to each patient.

REFERENCES

1. Bastianelli E (2003) Distribution of calcium-binding proteins in the cerebellum. *Cerebellum*. 2 (4), 242–62.
2. Eckert RL, Broome AM, Ruse M, Robinson N, Ryan D, Lee K(2004) S100 proteins in the epidermis. *J Invest Dermatol*. 123 (1),23–33.
3. Emberley ED, Murphy LC, Watson PH (2004) S100 proteins and their influence on pro-survival pathways in cancer. *Biochem Cell Biol*. 82 (4), 508–15.
4. Donato R (2001) S100:a multigenic family calcium modulated proteins of the EF hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol*. 33 (7), 637–68.
5. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. (2004) S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) *Biochem Biophys Res Commun*. 322 (4), 1111–22.
6. Helfman DM, Kim EJ, Lukanidin E, Grigorian M (2005) The metastasis associated protein S100A4: role in tumour progression and metastasis. *Br J Cancer*. 92 (11), 1955–8.
7. Hermani A, Hess J, De Servi B, Medunjanin S, Grobholz R, Trojan L, et al. (2005) Calcium-binding proteins S100A8 and S100A9 as novel diagnostic markers in human prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 11 (14), 5146–52.
8. Harpio R, Einarsson R (2004) S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem*. 37 (7), 512–8.
9. Grigorian M , Andresen S, Tulchinsky E, Kriajevska M, Carlberg, C, Kruse C, et al. Tumor suppressor p53 protein is a new target for the metastasis-associated Mts1/S100A4 protein: functional consequences of their interaction. *J. Biol. Chem*. 2001 276: 22 699 – 22 708.
10. Mueller A, Bachi T, Hochli M, Schafer BW, Heizmann CW . Subcellular distribution of S100 proteins in tumor cells and their relocation in response to calcium activation. *Histochem Cell Biol* 1999 111, 453 – 459.
11. Heighway J, Knapp T, Boyce L, Brennand S, Field JK, Betticher DC, et al. Expression profiling of primary non – small cell lung cancer for target identification. *Oncogene* 2002 21, 7749 – 7763.
12. Imazawa M, Hibi K, Fujitake S, Kodera Y, Ito K, Akiyama S, et al. S100A2 overexpression is frequently

- observed in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2005 25, 1247 – 1250.
13. Kao JP, Alderton JM, Tsien RY, Steinhart RA. Active involvement of Ca²⁺ in mitotic progression of Swiss 3T3 fibroblasts. *J Cell Biol* 1990 111, 183 – 196.
 14. Mueller A, Schafer BW, Ferrari S, Weibel M, Makek M, Hochli M, et al. The calcium-binding protein S100A2 interacts with p53 and modulates its transcriptional activity. *J Biol Chem* 2005 280, 29186 – 29193.
 15. Barraclough R. Calcium-binding protein S100A4 in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1998;1448:190–199.
 16. Mazzucchelli L. Protein S100A4: too long overlooked by pathologists? *Am J Pathol* 2002;160:7–13.
 17. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:1111–1122.
 18. Helfman DM, Kim EJ, Lukanidin E, Grigorian M. The metastasis associated protein S100A4: role in tumour progression and metastasis. *Br J Cancer* 2005;92:1955–1958.
 19. Garrett SC, Varney KM, Weber DJ, Bresnick AR. S100A4, a mediator of metastasis. *J Biol Chem* 2006;281:677–680.
 20. Yonemura Y, Endou Y, Kimura K, Fushida S, Bandou E, Taniguchi K, et al. Inverse expression of S100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000 6: 4234–4242.
 21. Taylor S, Herrington S, Prime W, Rudland PS, Barraclough R. S100A4 (p9Ka) protein in colon carcinoma and liver metastases: association with carcinoma cells and T-lymphocytes. *Br J Cancer* 2002;86:409–416.
 22. Gongoll S, Peters G, Mengel M, Piso P, Klempnauer J, Kreipe H, et al. Prognostic significance of calcium-binding protein S100A4 in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123:1478–1484.
 23. Flatmark K, Pedersen KB, Nesland JM, Rasmussen H, Aamodt G, Mikalsen SO, et al. Nuclear localization of the metastasis-related protein S100A4 correlates with tumour stage in colorectal cancer. *J Pathol* 2003;200:589–595.
 24. Nikitenko LL, Lloyd BH, Rudland PS, Fear S, Barraclough R. Localisation by in situ hybridisation of S100A4 (p9Ka) mRNA in primary human breast tumour specimens. *Int. J. Cancer*, 2000 86: 219–228.
 25. Takenaga K, Nakamura Y, Sakiyama S. Expression of antisense RNA to S100A4 gene encoding an S100-related calcium-binding protein suppresses metastatic potential of highmetastatic Lewis lung carcinoma cells. *Oncogene*, 1997 14: 331–337.
 26. Yonemura Y, Endou Y, Kimura K, Fushida S, Bandou E, Taniguchi K, et al. Inverse expression of S100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000 6: 4234–4242.
 27. Hernan R, Fasheh R, Calabrese C, Frank AJ, Maclean KH, Allard D, et al. ERBB2 up-regulates S100A4 and several other prometastatic genes in medulloblastoma. *Cancer Res.* 2003 63: 140–148.
 28. Gupta S, Hussain T, MacLennan GT, Fu P, Patel J, Mukhtar, H. Differential expression of S100A2 and S100A4 during progression of human prostate adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2003 21: 106–112.
 29. Davies BR, O'Donnell M, Durkan GC, Rudland PS, Barraclough R, Neal DE, et al. Expression of S100A4 protein is associated with metastasis and reduced survival in human bladder cancer. *J. Pathol.* 2002 196: 292–299.
 30. Gunal A, Onguru O, Safali M, Beyzadeoglu M. Fascin expression in glial tumors and its prognostic significance in glioblastomas. *Neuropathology* 2008; 28, 382–386
 31. Cho YG, Kim CJ, Nam SW, Yoon SH, Lee SH, Yoo NJ, et al. Overexpression of S100A4 is closely associated with progression of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(31):4852-4856
 32. Ok-Jae L, Seung-Mo H, Mohammad HR, Dunfa P, Steven M P, Mark S , et al. Expression of Calcium-Binding Proteins S100A2 and S100A4 in Barrett's Adenocarcinomas. *Neoplasia* 2006;8;843-850
 33. Ulrike S, Franziska A, Wolfgang W, Janice S, Todd W, Erik D H, et al . The Metastasis-Associated Gene S100A4 Is a Novel Target of β -catenin/T-cell Factor Signaling in Colon Cancer. *Gastroenterology* 2006;131:1486–1500
 34. Davies MP, Rudland PS, Robertson L, Parry EW, Jolicoeur P, Barraclough R. Expression of the calcium-binding protein S100A4 (p9Ka) in MMTV-neu transgenic mice induces metastasis of mammary tumours. *Oncogene*, 1996 13: 1631–1637.
 35. Ambartsumian NS, Grigorian MS, Larsen IF, Karlstrom O, Sidenius N, Rygaard J, et al. Metastasis of mammary carcinomas in GRS/A hybrid mice transgenic for the mts1 gene. *Oncogene* 1996;13:1621–1630.
 36. Helfman DM, Kim EJ, Lukanidin E, Grigorian M. The metastasis associated protein S100A4: role in tumour progression and metastasis. *Br J Cancer* 2005;92:1955–1958.
 37. Gongoll S, Peters G, Mengel M, Piso P, Klempnauer J, Kreipe H, von Wasielewski R. Prognostic significance of calcium-binding protein S100A4 in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123:1478–1484.

38. Kimura K, Endo Y, Yonemura Y, Heizmann CW, Schafer BW, Watanabe Y, et al. Clinical significance of S100A4 and E-cadherin – related adhesion molecules in non – small cell lung cancer. *Int J Oncol* 2000 16, 1125 – 1131.
39. Flatmark K, Pedersen KB, Nesland JM, Rasmussen H, Aamodt G, Mikalsen SO, et al. Nuclear localization of the metastasis-related protein S100A4 correlates with tumour stage in colorectal cancer. *J Pathol* 2003;200:589–595.
40. Ulrike S, Franziska A, Wolfgang W, Janice S, Todd W, Erik D H, et al. The Metastasis-Associated Gene S100A4 Is a Novel Target of β -catenin/T-cell Factor Signaling in Colon Cancer. *Gastroenterology* 2006;131:1486–1500
41. Hemandas AK, FRCS, MSc, M. Salto-Tellez, LMS, MRCPATH, S.H. Maricar, BSc, A.F.P.K. Leong, MMed, FRCS, C.K. Leow, FRCS, MD. Metastasis-associated protein S100A4 - a potential prognostic marker for colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2006;93:498–503
42. Kwak JM, Lee HJ, Kim SH, Kim HK, Mok YJ, Park YT, et al. Expression of protein S100A4 is a predictor of recurrence in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16:3897–3904.
43. Hemandas AK, Salto-Tellez M, Maricar SH, Leong AF, Leow CK. Metastasis-associated protein S100A4--a potential prognostic marker for colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2006;93:498–503.
44. Cho YG, Kim CJ, Nam SW, Yoon SH, Lee SH, Yoo NJ, et al. Overexpression of S100A4 is closely associated with progression of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005, 11(31):4852–4856.
45. Kim JH, Kim CN, Kim SY, Lee JS, Cho D, Kim JW, et al. Enhanced S100A4 protein expression is clinicopathologically significant to metastatic potential and p53 dysfunction in colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2009;22:41–47.
46. Wang HY, Zhang JY, Cui JT, Tan XH, Li WM, Gu J et al. Expression status of S100A14 and S100A4 correlates with metastatic potential and clinical outcome in colorectal cancer after surgery. *Oncol Rep* 2010;23:45–52.
47. Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of S100A4 overexpression in colorectal cancer: a meta-analysis. *Diagn Pathol.* 2013 Nov 4;8:181.
48. Matsubara D, Niki T, Ishikawa S, Goto A, Ohara E, Yokomizo T, et al. Differential expression of S100A2 and S100A4 in lung adenocarcinomas: clinicopathological significance, relationship to p53 and identification of their target genes. *Cancer Sci* 2005. 96, 844 – 857.

CONSEQUENCES OF WEDGE RESECTION PROCEDURE WITH A NEW SUTURE TECHNIQUE IN THE TREATMENT OF INGROWN TOENAILS

Tırnak Batmalarının Tedavisinde Kama Şeklinde Çıkarımla Birlikte Yeni Bir Sütür Tekniğinin Sonuçları

Metin Temel¹, Ebru Çelik², Raif Özden³, A. Çiğdem Doğramacı², Yunus Doğramacı³, Vedat Uruç³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, HATAY

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, HATAY

³Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, HATAY

ABSTRACT

Aim: The narrowing of the nail plate or debulking of soft tissues is the mainstay of the different surgical techniques used to treat ingrown toenails. However, neither of these methods is sufficient alone to treat all types of ingrown toenail. The aim of this study was to present a new surgical wedge resection procedure for an ingrown toenail that includes a definitive narrowing of the nail plate, debulking of the lateral fold and attachment of the remaining lateral fold to the nail plate using a novel suturing technique.

Material and Methods: Fifty two patients with grade 2-3 ingrown toenails were operated on. Twelve of these cases involved bilateral toes and 11 toes had bilateral lesions; 75 lesions on 64 toes were therefore surgically treated. Recurrence and cosmetic satisfaction were the main outcomes to be assessed.

Results: No recurrence was detected in any subject and all patients were satisfied with the cosmetic results.

Conclusion: Our new surgical procedure is a very effective alternative treatment for an ingrown toenail which produces excellent cosmetic results.

Key words: Ingrown toenail, surgical procedures.

ÖZET

Amaç: Tırnak batmalarında tırnak yatağının daraltılması ve yumuşak dokudaki şişliklerin giderilmesi birçok cerrahi müdahalenin ortak noktasıdır. Ancak bu cerrahi tekniklerin hiçbiri tek başına cerrahi tedavide yeterli olmamaktadır. Bu çalışmada amaç kama şeklinde etraf yumuşak dokuda eksizyon yapılarak tırnak yatağının daraltılması ve kalan yumuşak dokuların ise yeni geliştirilen bir sütür tekniği ile yeniden tırnak yatağı oluşturulmasını sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza sınıf 2-3 tırnak batması olan 52 hasta dahil edildi. Bu olguların 12'sinde her iki ayakta ve 11'inde ise aynı ayakta tırnağın her iki tarafında tırnak batması mevcuttu. Toplam 64 ayakta 75 lezyon cerrahi olarak tedavi edildi. Nüks ve kozmetik memnuniyet açısından sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Hiçbir hastada nüks görülmedi ve tüm hastalar kozmetik sonuçlardan memnundu.

Sonuç: Yeni geliştirilen bu cerrahi tekniğin tırnak batması tedavisinde çok etkili, mükemmel kozmetik sonuçlar doğuran alternatif bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tırnak batması, cerrahi işlemler.

Gönderme tarihi / Received: 22.05.2016 Kabul tarihi / Accepted: 17.08.2016

İletişim: Yrd. Doç. Dr. Metin TEMEL Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Hatay/Türkiye.

Tel: 0543 690 46 81 E-posta: drmetintemel@hotmail.com

INTRODUCTION

Ingrown toenails are widely encountered among patients presenting to orthopedic, family medicine and dermatology outpatient clinics. Teenagers and young adults are mostly affected. The most common symptom is pain and difficulty in walking, which adversely affects patient quality of life. The pathology of an ingrown nail begins with the penetration of the lateral nail fold by the edge of the nail plate. This causes inflammatory responses, infections and granulated tissue formation (1). The primary cause of these conditions may be the nail plate itself or the bulky soft tissues of the lateral fold (2, 3). The most common predisposing factors for ingrown toenails are poorly fitting shoes, improperly trimmed toenails, excessive sweating and nail infections (4, 5).

Treatments of ingrown toenails differ according to the stage of the lesion, previous interventions, and recurrence of the lesion. Mild to moderate lesions with minimal erythema and no purulent drainage (Grade I-II) can be treated using conservative methods. Moderate to severe lesions (Grade II-III) and recurrent lesions with substantial granulomatous tissue and purulent drainage usually require surgical intervention (6, 7). Surgical techniques in these cases are mainly based on either narrowing of the nail plate or the debulking of soft tissues. Although there are numerous reported surgical methods for treating an ingrown toenail, none of these procedures is sufficient alone to treat all types of such lesions. However, these techniques can result in delayed wound healing, a poor cosmetic result, and recurrence of ingrowth (8,9). Hence the surgical approach changes

according to the type of pathology in these cases (2).

The aim of this study was to present the results of a new surgical wedge resection procedure for the treatment of an ingrown toenail and to compare other wedge resection techniques.

MATERIAL AND METHOD

Patients with an ingrown toenail that were seen as outpatients at University Hospital Departments of Orthopedics, Plastic and Reconstructive Surgery and Dermatology were enrolled in the study. The study protocol was reviewed and approved by the ethics board of University and written informed consent was obtained from all patients. The surgical procedures were conducted by VU and MT. Lesions were evaluated according to the Heifetz staging system: grade I, swelling and erythema is present; grade II, additional wound drainage and infection is present; grade III, chronic inflammation, and granulation tissue formation is evident (10). Patients were classified according to this staging system.

From March 2011 to February 2013, this study started with 61 patients, but the patients with nail fungal infections (n:5), diabetes mellitus (n:3), circulating problems (n:1) in the same extremity and patients who refused surgery were excluded from this study. Then, the study included 52 patients with grade 2-3 ingrown toenails were operated on at our hospital

Surgical technique and patient management

Prophylactic intravenous cefazolin was infused 30 minutes prior to surgery. Local anesthesia was performed with a digital nerve block (1% lidocaine). Surgical latex gloves were cut and used as a digital tourniquet. A longitudinal incision was made to the nail plate beginning 5

mm proximally to the eponychium and 3-4 mm far from the edge of the nail plate. A number 15 blade was used, and the incision was extended down to the bone. The proximal part of the incision was continued 5 mm proximally with a 45-degree inclined line. The proximal and distal ends of the incision were connected by an elliptic incision that included a small amount of normal tissue from the lateral fold. The latter incision was curved obliquely at a 45-degree angle to the initial incision to reach the most lateral margin of the germinal matrix (Fig. 1). After the wedge excision, the lateral horn where the germinal matrix is most likely to remain was cauterized using a monopolar tip at a 40-V setting. The wound was closed with 3/0 cutting polypropylene suture materials. The proximal part was closed with one vertical mattress or a plain suture. The middle of the remaining lateral fold was attached to the nail plate by a new suture technique: the first bite was made at the surface of the nail plate. The needle was passed through the nail plate and emerged from the wound and subsequently from the corresponding lateral fold. (Fig. 2a, 2b) The tip of the needle was then reversed and passed through the skin to emerge just near the edge of the wound. (Fig. 2c) This enabled us to recreate the normal anatomical curve of the lateral fold. Finally, the last suture bite was made at the middle of the distance between the first suture bite and the edge of the nail plate. (Figure 2d) The sutures were then tied on the surface of the nail plate. The distal corner of the wound was closed with one normal suture. (Fig. 2e) The tourniquet was removed, and fusidic acid was applied topically. The dressing remained in place for 24 to 48 hours. Cefaclor Monohydrate (1500mg/day)

was given orally for antibiotic prophylaxis over a 10-day postoperative period. Etodolac (800mg/day) was used for postoperative pain control. The sutures were removed at the end of the second week. The patients were initially followed up at one, three and six months after surgery and then at one subsequent visit.

Figure 1. The shape of incision

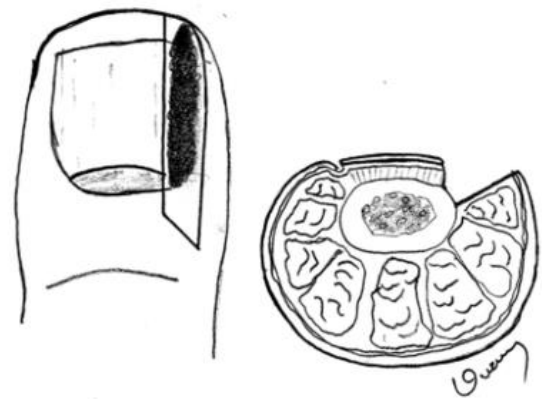
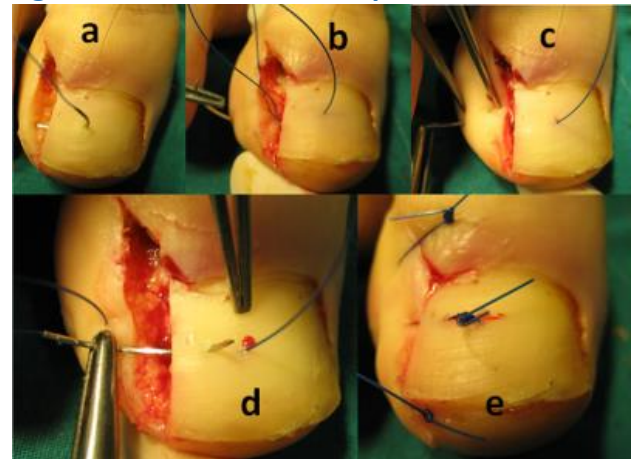
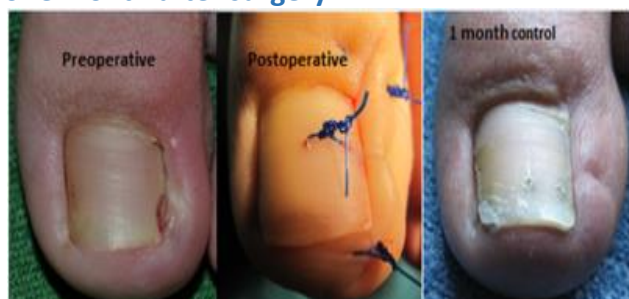


Figure 2. The suture technique.



2a: Starting from the middle of the nail surface. **2b:**The needle is passing through the corresponding lateral fold. **2c.** The tip of the needle is reversed and passed through the skin to emerge just near the edge of the wound. **2d.** The last suture bite at the middle of the distance between the first suture bite and the edge of the nail plate. **2e.** Final appearance.

Figure 3. The appearance of an ingrown toenail before surgery, just after surgery and one month after surgery.



RESULTS

The authors included 75 lesions from 64 big toes from 52 patients (40 male and 12 female) in our current study. Of these, 25 had grade 2 and 50 had grade 3 ingrown nails, and 12 cases involved bilateral toes, and 11 toes had bilateral lesions. Sixteen of the patients had previously undergone surgery for ingrown nails. Forty-five of these lesions with active drainage and infection were treated orally for 10 days with 2000 mg/day cefaclor monohydrate prior to surgery. The median age of the patients was 31 years (range, 20-48). Patients were followed up for 10 months (range, 6-24 months). At each follow-up visit, the subjects were examined for recurrence, infection. No recurrence or infection was detected in any subject, and none of the patients required additional surgery during the follow-up period. The patients were interviewed to express their postoperative term satisfaction. They asked to evaluate their satisfaction as “Excellent, acceptable, poor”. Their answers were rated, and 50 patients were assessed the postoperative results as “excellent”. However, 2 patients were assessed as “acceptable.” All of the patients reported that pain was substantially reduced after surgery, and foot-related quality of life was increased. The majority of patients involved in

the study were satisfied with the cosmetic results of our surgical treatment. Additionally the natural view of the nail and the lateral fold tissue (bulky) were evaluated by an independent dermatologist according to the postoperative pictures. Moreover, the dermatologist was asked to assess the results as “Excellent, acceptable, poor”. The dermatologist reported the evaluation of the results 48 as excellent and 4 as acceptable.

DISCUSSION

The skill of the surgeon is a critical determinant of the outcome of all surgical procedures. The best treatment of ingrown toenails should be an effective, simple, inexpensive outpatient procedure with little postoperative discomfort and a rapid return to normal activities. Moreover, low complication and recurrence rates with acceptable cosmetic outcomes are of great importance (11, 7). We believe that our technique covers most of these requirements. The anatomy of the nail matrix must be accurately determined, and all residue of the germinal matrix must be excised to prevent recurrence. In our novel surgical technique, the trapezoidal shape of the incision at the proximal side provided an excellent view of the germinal matrix and enabled us to remove it without any residue. Debulking of the lateral fold and our suture technique, which keeps the lateral fold under the nail plate, also contributed to the prevention of recurrence. Another aspect of our technique is that when the proximal part of the incision, which has a trapezoidal shape, is closed the lateral fold translates a little bit proximally. The distal corner of the lateral fold, which plays a significant role in the pathogenesis of an ingrown toenail, is thereby decompressed.

Plication of the skin with our suture technique contributed to the reconstruction of a normal anatomic convexity of the lateral fold that gave excellent cosmetic outcomes (Fig. 3). This technique is an easy surgical procedure and has several advantages, including no requirement for specific chemicals, or surgical tools and patients can resume work after the surgery.

Various methods have been used to treat ingrown or pincer-like (curved) toenails, including taping (12), cotton wool packing, (13) gutter treatment (14) with a tube (15) and with or without formable acrylic (16) 3TO (VHO-Osthold brace) treatment, (17) and surgical procedures (18, 7).

The conservative treatment approaches for the ingrown nails are chosen by dermatologists or family doctors. Moreover such conservative interventions results with frequent recurrences (19). The treatment materials cause dermatologic problems due to skin irritations (20). For the patients who are unsuitable for the surgical interventions or rejecting any surgical procedure, the conservative therapy techniques could be considered.

Surgical treatments of ingrown toenails are mainly based on definitive narrowing of the nail plate or debulking of the periungual soft tissues (2). Definitive narrowing of the nail plate can be achieved by chemical cauterization (21), wedge excision (22) ablative CO2 lasers (23-25) and radiosurgery (26). Techniques for debulking of the periungual soft tissues include the Howard-Dubois' procedure (27), Vanden Bos' procedure (28), super U technique (29), Noel's procedure [30] and Tweedie and Ranger's transposition flap (29).

Our current technique can be considered to be a type of wedge resection. Several variants of

our surgical method have been described such as the Winograd, Zadik, or Emmert procedures (31, 32, 17). The common feature of these proceedings is a bloc resection of the lateral part of the nail plate, and its corresponding bed and matrix and conflicting results from these approaches have been reported in the literature.

Huang JZ et al. (33) reported a study that they compared the Winograd technique with the total nail plate avulsion technique associated with wedge resection. They showed that there was not any significant difference between the two techniques from the aspect of recurrence. They stated that the Winograd technique was resulted with better cosmetic results. In our technique, the cosmetic results were satisfactory for both, the patient, and the surgeon. The simultaneous correction of the lateral nail fold by wedge resection and the destruction of the stem cells by cauterisation prevents recurrences. The nail plate avulsion technique has an adverse effect over the life quality of the patient and delays the beginning to the work. Thus, it is not a widely chosen technique. The healing time is too short than then the techniques, so our technique also shortens the return time back to daily life.

Aksoy B et al. (34) have reported a surgical technique for composing a lateral fold at the ingrown nail. Their technique is more invasive than the wedge resection, and them intervene mostly to the lateral fold. The authors have reported one flap failure. In their technique, the resection from the germinal matrix is limited to 2 mm for preventing the narrowing of the nail width. A 3% of recurrence is reported. In our technique, no flap is used for restoring the lateral fold. Thus, the healing

process is faster, and there is no complication risk depended on the flap failure.

Kayalar et al. reported good results with surgical block wedge resection (22). However, Kose et al. reported a high recurrence rate and poor cosmetic results with the Winograd technique (32). The recurrence rate of wedge resection is reported at between 6.5% and 20.4% (22, 32, 35, 36). Lower recurrence rates have been reported with chemical matrixectomy (36, 37), but a higher postoperative infection frequency is reported (38). In our current study series, no recurrences were detected during the follow-up period, and all patients were satisfied with the cosmetic results. We think that destructing the germinal matrix cells by monopolar cauterization or chemical matrix ectomy is associated with the absence of the recurrence.

Good outcomes have also been reported for soft tissue debulking procedures (27, 28, 30, 34). Noel et al. reported a complete cure in 23 ingrown toenail patients treated with a vertical wedge shape resection procedure. The incision in that technique resembles the one we use in our new surgical method but includes only the soft tissue of the lateral fold without any part of the nail plate or matrix (30). In our technique, the excess tissue of lateral fold is removed.

In the "Knot Technique" study of Ince B. et al. (39), they use only the suspension force of suture. They resected only the tissue excess of the lateral fold without excising the in growing part of the germinal matrix at the lateral aspect of the nail. Then they suspend the lateral of the nail by suturing by monofilament polypropylene suture. The long-term recurrence is inevitable if there is a lack of germinal matrix resection at the lateral aspect

of the ingrowth nail. Moreover, the monofilament sutures have a higher opening potential and tensile power reduction. In our study, the technique is depended on the restoration of the lateral nail tissue than the tensile strength of sutures. As a result, we achieve a flat surface for nail location.

Rusmir et al. retrospectively reviewed the postoperative infection rate after toenail matrixectomy and found high rates of clean foot surgery. Routine antibiotic prophylaxis after surgery is, therefore, warranted (40). In our present study, no infection arose in any of our patient subjects during the postoperative period.

The inadequate number of the patients and excluding the patients with comorbidities such as fungal infections, diabetes and peripheral vessel diseases due insufficient patient number are the limiting aspects of this study. Furthermore, the study includes only the healthy individuals. It is also a limiting factor the limiting factors of the study can be eliminated by increasing the number of the patients with and without comorbidities.

In conclusion, our novel surgical procedure for an ingrown toenail is an alternative treatment approach that is very effective and produces excellent cosmetic results.

REFERENCES

1. Baran R. The nail in the elderly. *Clinics in dermatology*. 2011;29(1):54-60. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.07.008.
2. Richert B. Surgical management of ingrown toenails - an update overdue. *Dermatologic therapy*. 2012;25(6):498-509. doi:10.1111/j.1529-8019.2012.01511.x.
3. Chapeskie H. Ingrown toenail or overgrown toe skin?: Alternative treatment for onychocryptosis. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2008;54(11):1561-2.
4. Daniel CR, 3rd, Iorizzo M, Tosti A, Piraccini BM. Ingrown toenails. *Cutis*. 2006;78(6):407-8.
5. Langford DT, Burke C, Robertson K. Risk factors in onychocryptosis. *The British journal of surgery*. 1989;76(1):45-8.
6. Zuber TJ, Pfenninger JL. Management of ingrown toenails. *American family physician*. 1995;52(1):181-90.
7. Heidelbaugh JJ, Lee H. Management of the ingrown toenail. *American family physician*. 2009;79(4):303-8.
8. Uruc V CN, Selcuk CT, Donmez M. . Partial wedge resection of nail, nail bed and nail matrix in ingrown toenail treatment. . *Klinik Ve Deneysel Arastirmalar Dergisi* 2010;1:37-40.
9. G. G. Nail surgery for beginners. *Turkderm* 2010;44:123-7.
10. Heifetz CJ. Operative management of ingrown toenail. *Missouri medicine*. 1945;42:213-6.
11. Gerritsma-Bleeker CL, Klaase JM, Geelkerken RH, Hermans J, van Det RJ. Partial matrix excision or segmental phenolization for ingrowing toenails. *Arch Surg*. 2002;137(3):320-5.
12. Nishioka K, Katayama I, Kobayashi Y, Takijiri C. Taping for embedded toenails. *The British journal of dermatology*. 1985;113(2):246-7.
13. Senapati A. Conservative outpatient management of ingrowing toenails. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1986;79(6):339-40.
14. Wallace WA, Milne DD, Andrew T. Gutter treatment for ingrowing toenails. *British medical journal*. 1979;2(6183):168-71.
15. Schulte KW, Neumann NJ, Ruzicka T. Surgical pearl: nail splinting by flexible tube--a new noninvasive treatment for ingrown toenails. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;39(4 Pt 1):629-30.
16. Arai H, Arai T, Nakajima H, Haneke E. Formable acrylic treatment for ingrowing nail with gutter splint and sculptured nail. *International journal of dermatology*. 2004;43(10):759-65. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02342.x.
17. Harrer J, Schoffl V, Hohenberger W, Schneider I. Treatment of ingrown toenails using a new conservative method: a prospective study comparing brace treatment with Emmert's procedure. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2005;95(6):542-9.
18. Karaca N, Dereli T. Treatment of ingrown toenail with proximolateral matrix partial excision and matrix phenolization. *Annals of family medicine*. 2012;10(6):556-9. doi:10.1370/afm.1406.
19. Watabe A, Yamasaki K, Hashimoto A, Aiba S. Retrospective Evaluation of Conservative Treatment for 140 Ingrown Toenails with a Novel Taping Procedure. *Acta dermato-venereologica*. 2015. doi:10.2340/00015555-2065.
20. Tsunoda M, Tsunoda K. Patient-controlled taping for the treatment of ingrown toenails. *Annals of family medicine*. 2014;12(6):553-5. doi:10.1370/afm.1712.
21. Bostanci S, Ekmekci P, Gurgey E. Chemical matricectomy with phenol for the treatment of ingrowing toenail: a review of the literature and follow-up of 172 treated patients. *Acta dermato-venereologica*. 2001;81(3):181-3.
22. Kayalar M, Bal E, Toros T, Ozaksar K, Gurbuz Y, Ademoglu Y. Results of partial matrixectomy for chronic ingrown toenail. *Foot & ankle international*. 2011;32(9):888-95.
23. Andre P. Ingrowing nails and carbon dioxide laser surgery. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2003;17(3):288-90.
24. Ozawa T, Nose K, Harada T, Muraoka M, Ishii M. Partial matricectomy with a CO2 laser for ingrown toenail after nail matrix staining. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2005;31(3):302-5.
25. Lin YC, Su HY. A surgical approach to ingrown nail: partial matricectomy using CO2 laser. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2002;28(7):578-80.
26. Hettinger DF, Valinsky MS, Nuccio G, Lim R. Nail matrixectomies using radio wave technique. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 1991;81(6):317-21. doi:10.7547/87507315-81-6-317.
27. Sarifakioglu E, Sarifakioglu N. Crescent excision of the nail fold with partial nail avulsion does work with ingrown toenails. *European journal of dermatology : EJD*. 2010;20(6):822-3. doi:10.1684/ejd.2010.1062.
28. Chapeskie H, Kovac JR. Case Series: Soft-tissue nail-fold excision: a definitive treatment for ingrown toenails. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2010;53(4):282-6.

29. Tweedie JH, Ranger I. A simple procedure with nail preservation for ingrowing toe-nails. *Archives of emergency medicine*. 1985;2(3):149-54.
30. Noel B. Surgical treatment of ingrown toenail without matricectomy. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2008;34(1):79-83. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.34012.x.
31. Shaath N, Shea J, Whiteman I, Zarugh A. A prospective randomized comparison of the Zadik procedure and chemical ablation in the treatment of ingrown toenails. *Foot & ankle international*. 2005;26(5):401-5.
32. Kose O, Guler F, Gurcan S, Arik HO, Baz AB, Akalin S. Cosmetic results of wedge resection of nail matrix (Winograd technique) in the treatment of ingrown toenail. *Foot & ankle specialist*. 2012;5(4):241-4. doi:10.1177/1938640012444729.
33. Huang JZ, Zhang YJ, Ma X, Wang X, Zhang C, Chen L. Comparison of wedge resection (Winograd procedure) and wedge resection plus complete nail plate avulsion in the treatment of ingrown toenails. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*. 2015;54(3):395-8. doi:10.1053/j.jfas.2014.08.022.
34. Aksoy B, Aksoy HM, Civas E, Oc B, Atakan N. Lateral foldplasty with or without partial matricectomy for the management of ingrown toenails. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2009;35(3):462-8. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01067.x.
35. Aydin N, Kocaoglu B, Esemeli T. [Partial removal of nail matrix in the treatment of ingrowing toe nail]. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2008;42(3):174-7.
36. Herold N, Houshian S, Riegels-Nielsen P. A prospective comparison of wedge matrix resection with nail matrix phenolization for the treatment of ingrown toenail. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*. 2001;40(6):390-5.
37. Shaikh FM, Jafri M, Giri SK, Keane R. Efficacy of wedge resection with phenolization in the treatment of ingrowing toenails. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2008;98(2):118-22.
38. Rounding C, Bloomfield S. Surgical treatments for ingrowing toenails. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2):CD001541. doi:10.1002/14651858.CD001541.pub2.
39. Ince B, Dadaci M, Altuntas Z. Knot technique: a new treatment of ingrown nails. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2015;41(2):250-4. doi:10.1097/DSS.0000000000000271.
40. Rusmir A, Salerno A. Postoperative infection after excisional toenail matrixectomy: a retrospective clinical audit. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2011;101(4):316-22.

STEREOTAKTİK RADYOTERAPİNİN AKUSTİK NÖRİNOMA HASTALARI ÜZERİNE ETKİSİ

The Effect Of Stereotactic Radiotherapy In Patients With Acoustic Neuroma

Suphi Bulğurcu¹, İlker Burak Arslan², Ömer Uğur², İbrahim Çukurova²

¹Van Başkale Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, VAN

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, İZMİR

ÖZET

Amaç: Akustik nörinoma için tedavi seçenekleri, mikrocerrahi, stereotaktik radyoterapi ve her ikisinin birlikte kullanımınıdır. Bu çalışmamızda, kliniğimizde akustik nörinoma nedenli stereotaktik radyoterapi uyguladığımız hastaların tedavi sonrası kitle boyutlarındaki, işitme düzeylerindeki değişimler ve yaşam kalitesi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2009 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında kliniğimizde üç santimetreden küçük akustik nörinoma saptanmış 22 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara stereotaktik radyoterapi ile 12 Gray doz uygulandı. Magnetik rezonans ile tedavi öncesi ve sonrası boyutları ve odyogramda işitme düzeyleri ve konuşmayı ayırt etme skorları hesaplandı. Tedavi sonrası SF-36 Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği ile yaşam kaliteleri değerlendirildi.

Bulgular: Stereotaktik radyoterapinin hem sadece internal akustik kanalda yerleşim gösteren hem de serebellopontin köşe ve internal akustik kanalda birlikte yerleşim gösteren akustik nörinoma hastalarında işitme kaybına ve konuşmayı ayırt etme eşiği skorlarında düşmeye sebep olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($P>0,05$). Son kontrollerinde çekilen magnetik rezonans 12'sinin akustik nörinoma boyutları stabil seyrederken, 2'sinde boyutlarda progresyon ve 8'inin boyutlarda regresyon izlendi. Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği değerlendirme sonucunda en fazla canlılık skorlamasında düşme olduğu izlendi.

Sonuç: Stereotaktik radyoterapi 3 santimetre altındaki akustik nörinoma tanısı almış hastalarda işitme fonksiyonu, kitle boyutlarındaki değişim ve yaşam kalitesinde düşük morbitideyle birlikte kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Akustik, nörinoma, stereotaktik, radyoterapi.

ABSTRACT

Aim: Treatment options for acoustic neuroma are; microsurgery, stereotactic radiotherapy and the use of these two options together. In this study, after treatment quality of life and changes in the tumor size, hearing level of patients whom were applied stereotactic radiotherapy due to acoustic neuroma in our clinic were evaluated..

Material and Methods: In our clinic, between September 2009 and May 2016 22 patients who had acoustic neuroma smaller than 3 centimeter were evaluated retrospectively. The patients underwent stereotactic radiotherapy with a dose of 12 Gray. Size was measured before and after treatment with magnetic resonance and hearing level and speech discriminations were calculated with audiogram. Their quality of life was evaluated with SF-36 Quality of Life Assessment Scale after treatment.

Results: In both of these patients groups with acoustic neuroma whose tumor is located at only internal auditory canal or at cerebellopontine angle and internal auditory canal; it was showed that stereotactic radiotherapy can cause hearing loss and decrease in speech discrimination scores but this difference is not statistically significant ($P>0.05$). In recent follow-up magnetic resonance imaging was taken and in 12 of these patients; sizes of the acoustic neuroma was stabil and on the other hand in 2 of the patients there was a progression and in 8 of the patients there was a regression. In the evaluation of Quality of Life Assessment Scale; most decrease was found in vitality scores.

Conclusion: Stereotactic radiotherapy can be used with hearing function, changes of tumor size and low morbidity in quality of life in patients with diagnosis of acoustic neuroma under 3 centimeter.

Key words: Acoustic, neuroma, stereotactic, radiotherapy.

Gönderme tarihi / Received: 11.05.2016 Kabul tarihi / Accepted: 13.10.2016

İletişim: Dr Suphi Bulğurcu, Başkale Devlet Hastanesi, KBB Kliniği, Van

Tel: 0432 6513010 E-posta: suphibulg@yahoo.com

GİRİŞ

Akustik nörinoma, çoğunlukla sekizinci kranial sinirin vestibüler dalından gelişen ve schwann hücrelerinde oluşan benign tümördür. Beyinde tanı alan tümörler arasında yaklaşık % 6 oranında saptanmaktadır ve serebellopontin açıda en sık görülen tümördür, buradaki lezyonların % 75-90'ını oluşturmaktadır (1). Karakteristik olarak yavaş progresyon gösteren işitme kaybı ve denge kaybı ile birlikte veya denge kaybı olmadan saptanabilirler (2). Manyetik rezonans (MR) kullanımı yaygınlaştıkça akustik nörinomalar daha erken zamanda, daha küçük boyutlarda ve insidental olarak saptanabilecektir (3). Tedavi seçenekleri, mikrocerrahi, stereotaktik radyoterapi (SR) ve her ikisinin birlikte kullanımınıdır (4).

SR 3 santimetreden (cm) küçük akustik nörinomada ve eşlik eden komorbidite, 40 yaşından sonra progresyon gösteren semptomlar, tek işiten kulakta tümör, bilateral akustik nörinoma, ameliyat sonrası nüks ve hastanın ameliyatı reddetmesi durumunda kullanılabilir (5).

SR uygulanan hastalarda literatürde işitme kaybı, yüzde his ve güç kaybı, tinnitus, disarti, disfaji, denge kaybı, baş ağrısı, kistik nekroz ve hidrosefali komplikasyonlarına rastlanılmıştır [5]. Bu çalışmamızda akustik nörinoma nedeni SR uyguladığımız hastalardaki tedavi sonrası kitle boyutlarındaki, işitme düzeylerindeki değişimler ve yaşam kalitesi literatür eşliğinde değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Eylül 2009 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında akustik nörinoma tanısı alan 22 hastadan onam alındıktan sonra işitme düzeyleri ve tümör boyutları retrospektif olarak

değerlendirildi. Hastalara kontrastlı temporal kemik MR çekilerek tümör boyutları, yerleşimleri ve odyogram ile işitme düzeyleri ve konuşmayı ayırt etme skorları kontrol edildi. Hastalarda saf ses ortalaması odyogramda hava yolundaki 500 hertz (Hz), 1000 Hz ve 2000 Hz ortalamalar alınarak desibel (dB) düzeyinde hesaplandı. Hastaların hepsine SR ile 12 Gray doz uygulandı. Hastalar 6 ay aralıklarla kontrole çağrıldı ve SF 36 Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği ile yaşam kaliteleri fiziksel rol, fiziksel sağlık, sosyal fonksiyon, ağrı, ruh sağlığı, sosyal rol, canlılık (enerji, halsizlik), genel sağlık algısı grupları altında değerlendirildi.

Cerrahi sonrası nüks ve nörofibromatozis tip 2 nedeni SR uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Elde edilen veriler ile SPSS® 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak bir veri tabanı oluşturuldu ve değerlendirildi. Veriler Student T test ile numerik ve kategorik analiz edildi. İstatistik değerlerde $p < 0.05$ anlamlı değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 53,2 yaş (32 ile 70) olup 12'si kadın, 10'u erkekten oluşmaktadır. Hastaların SR sonrası takip süreleri ortalama 32,7 ay (12 ile 70 ay arasında) olarak saptandı. Hastaların hepsinin kliniğimize başvuru şikayeti işitme kaybı olduğu görüldü. Hastalarda işitme kaybının başlangıç süresi ortalaması 11,8 ay (2 ile 35 ay arasında) olarak saptandı. Hastaların 5'inde işitme kaybına eşlik eden denge kaybı şikayeti mevcuttu. Hastaların 13'ünde tümör solda yerleşimli iken 9'unda sağda yerleşimli olduğu görüldü. Hastaların 12'sinde tümör sadece internal akustik kanalda yerleşim gösterirken, 10'unda serebellopontin köşe ve internal akustik kanalda yerleşim

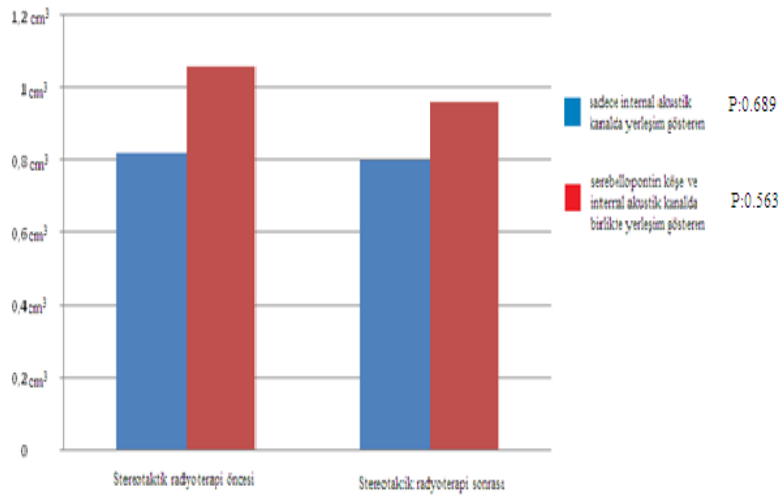
gösterdiği saptandı. SR öncesi MR'da akustik nörinoma boyutları ortalaması 0,94 santimetre küp (cm^3) (0,49 ile 7,66 cm^3 arasında) olarak saptandı. Hastaların son kontrollerinde çekilen MR'da 12 (%54,5) hastanın akustik nörinoma boyutları stabil seyrederken, 2 (% 9) hastada ortalama 0,16 cm^3 boyutlarda progresyon ve 8 (%36,3) hastada ortalama 0,24 cm^3 regresyon izlendi ($P>0.05$). Hastaların yerleşim yerlerine göre SR ile boyutlarındaki ortalama değişim şekil 1'de gösterildi. Akustik nörinoma boyutlarında progresyon gösteren 2 hastada kitlenin sadece internal akustik kanalda yerleşim gösterdiği ancak regresyon izlenen 8 hastanın 4'ünde kitlenin sadece internal akustik kanalda yerleşim gösterdiği ve 4'ünde de hem serebellopontin köşe ve internal akustik kanalda yerleşim gösterdiği saptandı. Akustik nörinoma boyutlarında değişim ile kitlenin yeri

arasında istatistiksel fark saptanmadı ($P>0.05$). Internal akustik kanal yerleşimli tümörü olan hastalarda serebellopontin köşe ve internal akustik kanalda birlikte yerleşim gösteren hastalara göre saf ses ortalaması daha düşük ve konuşmayı ayırt etme skorları daha yüksek olarak saptandı ($P>0.05$).

Hastalarda SR'nin saf ses ortalaması ve konuşmayı ayırt etme skorlarına etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($P>0.05$) (Tablo 1).

SF-36 Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği değerlendirme sonucu hem internal akustik kanal yerleşimli tümörü olan hastalarda hem de serebellopontin köşe ve internal akustik kanalda birlikte yerleşim gösteren hastalarda canlılık(enerji, halsizlik) skorunun en düşük olduğu izlendi. (Tablo 2).

Şekil 1. Stereotaktik radyoterapi öncesi ve sonrası sadece internal akustik kanal yerleşimi gösteren ve serebellopontin köşe ve internal akustik kanalda birlikte yerleşim gösteren akustik nörinoma boyutları ortalaması (Santimetre küp= cm^3).



Tablo 1. Stereotaktik radyoterapi öncesi akustik nörinoma yerleşimine göre saf ses ve konuşmayı ayırt etme skor ortalaması (dB: Desibel).

Yerleşim Yeri	Stereotaktik radyoterapi öncesi		Stereotaktik radyoterapi sonrası	
	Saf ses	Konuşmayı ayırt etme skoru	Saf ses	Konuşmayı ayırt etme skoru
Serebollopontin köşe ve internal akustik kanalda	66,2±16,7 dB	46,5±23,8	66,4± 15,4 dB P:0.522	40,9±11,6 P: 0.525
İnternal akustik kanal	59± 13,8 dB	61,1± 14,5	62,3±12,1dB P: 0.412	55,2±15,2 P: 0.476

Tablo 2. SF 36 Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği ile akustik nörinoma yerleşimine göre yaşam kalite skora ortalaması.

İnternal akustik kanal		Serebollopontin köşe ve internal akustik kanal	
Fonksiyon	Skor	Fonksiyon	Skor
Fiziksel rol	76	Fiziksel rol	77
Fiziksel sağlık	75	Fiziksel sağlık	76
Sosyal fonksiyon	77	Sosyal fonksiyon	76
Ağrı	81	Ağrı	79
Ruh sağlığı	71	Ruh sağlığı	74
Sosyal rol	87	Sosyal rol	88
Canlılık	69	Canlılık	73
Genel sağlık algısı	79	Genel sağlık algısı	81

TARTIŞMA

Üç cm'den küçük akustik nörinoma saptanan hastaların tedavisinde SR uygulama ile cerrahiye göre daha az morbitide ve tümör üzerindeki kontrol oranının cerrahi ile benzer saptanması üzerine hastalar tarafından daha çok tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Ancak cerrahi kadar olmasa da yüzde uyuşma, işitmede azalma ve yaşam kalitesinde azalma gibi şikayetler ortaya çıkmaktadır (6).

Cerrahi yöntem ile SR'nin akustik nörinoma boyutları üzerine etkisini araştıran literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Wangerid ve ark.'ın 128 hastayı kapsayan bir çalışmada SR uygulanan ve 7 yıl takip edilen hastalarda %92 oranında tümör kontrolü sağlandığını belirtmişlerdir (7). Cerrahi ile tümörün kontrol oranlarını literatürde değişik oranlarda saptanmıştır. Forster ve ark.'ın cerrahi uyguladığı 3 cm'den büyük akustik nörinomalarda başarı oranının %33, 2-3 cm arasında %86, 2 cm'de %89 oranında saptamışlardır [8]. Karpinos ve ark.'ın yaptıkları çalışmada mikrocerrahi ile SR arasında tümör kontrolü açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptamadıkları belirtmektedirler (5).

Bizim çalışmamızda, SR uygulanan 22 hastanın sadece 2'sinde kitle boyutlarında ortalama 0,16 cm³ boyutlarda progresyon, 8'inde ortalama 0,24 cm³ boyutlarında regresyon ve 12'sinde kitle boyutlarının stabil olduğu izlendi. SR ile kitle boyutlarındaki değişme istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Pollack ve ark.'ın 87 akustik nörinoma hastası arasında cerrahi uygulananlarda, SR uygulananlara göre işitme kaybı riskinin artmış olduğunu belirtmişlerdir [9]. Başka çalışmalarda cerrahi uygulanan hastalardaki işitme kaybı riskinin tümör boyutu ve uygulanan cerrahi

yönteme göre değiştiği bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızdaki hastaların tedavi sonrası ortalama 32,9 aylık takiplerinde hem sadece internal akustik kanalda yerleşim gösterenlerde hem de serebellopontin köşe ve internal akustik kanalda birlikte yerleşim gösterenlerde saf ses ortalamalarında minimal artış ve işitmeyi ayırt etme skorlarında minimal düşme izlendi. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı gözlenmedi.

SF-36 yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği, akustik nörinoma hastalarında kullanılan ve literatürde yer almış önemli bir değerlendirme yöntemidir (10). Brain ve ark.'ın 137 hasta ile yaptığı çalışmada cerrahi ve SR uygulanan hastalar karşılaştırıldığında her iki grupta da en düşük skora canlılık fonksiyonunda saptanmış. Gruplar arasında fonksiyonlarda SF-36 yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği ile anlamlı fark saptanmamışlardır. Ayrıca bu çalışmada PANQOL yaşam kalitesi ölçeğinin de akustik nörinoma hastalarında kullanılabileceğini bildirmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda hem sadece internal akustik kanalda yerleşim gösterenlerde hem de serebellopontin köşe ve internal akustik kanalda yerleşim gösterenlerde SF-36 yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği ortalamasında ise en fazla canlılık skorunda düşme gözlemlendi.

Yaptığımız çalışma ve literatür değerlendirmesi ile 3 cm'den küçük, serebellopontin köşe ve internal akustik kanalda birlikte veya tek bir alan yerleşmiş akustik nörinoma tedavisinde düşük morbitide ile SR cerrahiye alternatif bir yöntem olarak güvenle kullanılabilmektedir.

REFERANSLAR

1. BisiMA, SelaimenCM, ChavesKD, Bisi MC, Grossi ML. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma) mimicking temporomandibular disorders: a case report J Appl Oral Sci, 2006; 14:476-81.
2. Brackmann D, Arriaga M. Neoplasms of the posteriorfossa. In: Flint PW, ed. Cummings Otolaryngology: Headand Neck Surgery. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2010. chap 177. p. 1605-1615.
3. Jeyakumar A, Seth R, Brickman TM, Dutcher P.The prevalence and clinical course of patients with 'incidental' acoustic neuromas. Acta Otolaryngol 2007;127:1051.
4. López Carratalá I, Escorihuela García V, Orts Alborch M, de PaulaVernetta C, MarcoAlgarra J. Radiosurgery as Treatment for Acoustic Neuroma Ten Years' Experience Acta Otorrinolaringol Esp. 2014;65:327-31.
5. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C, Mai WY, et al. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs microsurgery. Int J Rad Oncol Biol Phys. 2002; 5:1410-21.
6. Chopra R, Kondziolka D, Niranjana A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68:845-51.
7. Wangerid T, Bartek J Jr, Svensson M, Förander P. Long-term quality of life and tumour control following gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma. Acta Neurochir (Wien). 2014;156:389-96.
8. Forster DM, Kemeny AA, Pathak A, Walton L. Radiosurgery: a minimally interventional alternative to microsurgery in the management of acoustic neuroma. Br J Neurosurg. 1996;10:169-74.
9. Pollack BE, Lunsford DL, KondziolkaD, Flickinger JC, Bissonette DJ, KelseySF, et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: A comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 1995;36:215-24.
10. Godefroy WP, Kaptein AA, Vogel JJ, Van Der Mey AGL. Conservative treatment of vestibular schwannoma: a follow-up study on clinical and quality-of-life outcome. Otol Neurotol 2009;30:968-74.
11. Shaffer BT, Cohen MS, Bigelow DC, Ruckenstein MJ. Validation of a disease-specific quality-of-life instrument for acoustic neuroma: the Penn Acoustic Neuroma Quality-of-Life Scale. Laryngoscope. 2010;120:1646-54k Psikiyatri Derg. 2007; 18(1):31-7.

SİGARA DUMANININ NEDEN OLDUĞU AKCİĞER İNFLAMASYONUNA KARŞI ALFA-LİNOLENİK ASİTİN KORUYUCU ROLÜ

PROTECTIVE EFFECT OF ALPHA-LINOLENIC ACID AGAINST LUNG INFLAMMATION INDUCED BY CIGARETTE SMOKE

Halil Mahir Kaplan¹, Figen Doran²

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ADANA

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ADANA

ÖZET

Amaç: Yapılan çalışmalar keten yağında bolca bulunan ve omega 3 yağ asitlerinden biri olan alfa-linolenik asitin antioksidan ve anti inflammatuar etkinliğini göstermiştir. Sigara dumanı birçok zararlı bileşeni içerdiğinden akciğerlerde hasara neden olmaktadır. Bu nedenle alfa-linolenik asitin sigara dumanı maruziyetine bağlı akciğer hasarına karşı koruyucu etkinliği olup olmayacağını planladık.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla farelere 2 ay boyunca sigara dumanı ve 200 mg/kg alfa-linolenik asit verildi. ve akciğerlerindeki siklooksijenaz-2, fosfolipaz A2 ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimleri ELISA yöntemiyle analiz edildi.

Bulgular: Farelere gentamisin uygulaması akciğerlerde siklooksijenaz-2(COX-2), fosfolipaz A2 ve iNOS enzimlerinin ekspresyonlarını arttırdı. Sigara dumanına maruz bırakılan farelere alfa-linolenik asit verilmesi bu enzimlerdeki artışı geri çevirdi.

Sonuç: Çalışmamız sigaranın neden olduğu akciğer hasarına karşı alfa-linolenik asit kullanılmasının yararlı olacağını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Sigara dumanı, akciğer, alfa-linolenik asit, siklooksijenaz-2, fosfolipaz A2, ve iNOS

ABSTRACT

Aim: Alpha-linolenic acid which is been found in leensed oil abundantly is a omega-3 faty acid and its anti-inflammatory and antioxidant effects are shown in various studies. Cigarette smoke contains various toxic and causes lung damage. Due to this reason, we planned a study to examine the protective effects of alpha-linolenic acid against smoke exposure induced lung damage in mice.

Material and Methods: For this purpose, mice exposed to smoke during 2 month and 200 mg/kg alpha-linolenic acid per a day and cyclooxygenase-2, phospholipase A2 and inducible nitric oxide synthase (iNOS) enzymes in their lungs are analyzed by using ELISA method.

Results: Smoke exposure increased the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), phospholipase A2 and iNOS enzymes. Alpha-linolenic acid administration to mice that are exposed to smoke previously decreased the rate of increase of the phospholipase A2, cyclooxygenase-2 and iNOS.

Conclusion: Our study shows that the smoke exposure causes lung damage and the use of alpha-linolenic acid can be helpful against this toxic effect.

Key words: Smoke, lung, alpha-linolenic acid, cyclooxygenase-2, phospholipase A2 and inducible nitric oxide synthase.

Gönderme tarihi / Received: 01.06.2016

Kabul tarihi / Accepted: 17.11.2016

İletişim: Halil Mahir KAPLAN Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 01330 Adana, Türkiye.

Tel: 05535946323 E-posta: hmahirkaplan@hotmail.com

GİRİŞ

Sigara kullanımı günümüzün önemli sağlık problemlerindedir. Sigara dumanı maruziyeti başta akciğerler ve kardiyovasküler sistem gibi vücutta birçok organı olumsuz yönde etkilemekte ve ilgili organlarda hasar ve fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Sigara kullanımı kardiyovasküler hastalıklara yönelik büyük bir risktir. Epidemiyolojik çalışmalar, sigara kullanımının tromboz, ateroskleroz gelişimi, miyokard infarktu, vasküler graft başarısızlığı ve koroner arter hastalıklarından ölüme sebebiyet vermesi ile birlikte hipertansiyon ve endotelial disfonksiyonun önemli nedenlerinden olduğunu göstermiştir (1-4).

Sigara kullanımı plazmadaki kombine nitrit, nitrat ve antioksidan yoğunluğunu düşürür (5). Sigara dumanı maruziyeti endotel hücrelerindeki L-arjinin-NO sentaz yolağını etkileyerek NO üretimini azaltır. Ayrıca oksidatif stresi artırdığı yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Buna ilave olarak L-arjinin transportunu ve nitrik oksid sentaz ekspresyonunu ve aktivitesini azaltır (6). Uzun süreli sigara dumanı maruziyeti fare karotid arterinin yapısını dönüşümsüz olarak bozar ve elastikiyetini azaltır (7). Sigara kullanımı kronik obstrüktif akciğer hastalığı riskini artırır. A vitamininin azalmasına neden olarak akciğer parankim hücrelerinin yıkımına ve elastikiyetinin azalmasına bağlı bir hastalık olan amfizemin gelişimine neden olur (8). Sigara kullanımı serbest oksijen radikallerinin artmasına neden olarak oksidatif stresi artırır. Artan oksidatif stres NO inaktivasyonu yaparak endotelial disfonksiyona katkıda bulunur ve normal koroner damarların kan akımının azalmasına neden olur (9).

Keten yağında yüksek oranda bulunan alfa-linolenik asit kalp ve kardiyovasküler sistem için koruyucu bir besindir (10, 11). Araşidonat yapısına katılan dokozaheksaenoik asit (DHA) ve pentanoik asit (EPA)'in ön maddesidir (12). Alfa-linolenik asit diyeti ile beslenen spontan hipertansif sıçanlarda kan basıncının düştüğü gösterilmiştir (13). Ayrıca alfa-linolenik asit diyeti yüksek, orta ve normal tansiyonlu japonların sistolik ve diyastolik kan basınçlarını düşürdüğü bildirilmiştir (14). Alfa linolenik asit'in antioksidan etkinliği vardır. Oksidatif stresi azaltması inflamasyonun önlenmesine de katkı sağlar(15). Alfa-linolenik asit lipoprotein sakkarit (LPS)'in neden olduğu inflamasyonu da azaltır. Alfa-linolenik asit ayrıca nükleer faktör kappa-B (NF-kB) translokasyonunu ve mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK)'ın fosforilasyonunu inhibe eder. Bu inhibisyon iNOS, COX-2, TNF-alfa gibi inflamatuvar faktörlerinin ekspresyonlarını azaltır (16).

Ayrıca omega-3 yağ asitleri prostaglandinlerin sentezinde görev alır (17). Kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltır (18-20). Bağışıklık sistemini de düzenlediği gösterilmiştir (21). Prostaglandinler vücut sıcaklığı, inflamasyon, ağrı, dolaşım sistemi, boşaltım sistemi ve sindirim sisteminin düzenlenmesinden sorumludurlar. Bununla birlikte kan pıhtılaşması ve bazı hormonların sentezlenmesi için de önem arz etmektedirler (22).

Sigara dumanının birçok toksik etkisi varken çalışmamızda kullandığımız alfa-linolenik asit'in bu toksik etkiler üzerinde koruyucu olup olmayacağı merak uyandırmaktadır. Bu amaçla fareleri sigara dumanına maruz bırakıp alfa-linolenik asit'in akciğerler üzerinde koruyucu özelliğini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fareler kontrol, duman uygulanan ve duman ile birlikte alfa-linolenik asit uygulanan olarak üç gruba ayrıldı. Alfa-linolenik asit 200mg/kg dozunda 8 hafta boyunca günde 1 kez uygulandı. Duman uygulanacak fareler 100 cm uzunluğunda 60 cm genişliğinde 80 cm yüksekliğinde karşılıklı 2 kenarın birinde duman giriş bölgesi diğerinde ise hava çıkış bölgesi olan fleksiglas odanın içine konuldu. Duman giriş bölgesine yanma düzeneği monte edilip düzeneğe bağlı olan sigara (2 adet) yakılarak düzeneğin içerisindeki vakum pompası vasıtasıyla duman giriş bölgesinden hava çıkış bölgesine duman akımı oluşturularak farelerin dumanı solumaları sağlandı. Her sigaradan 10 dakika boyunca odanın içerisine duman sağlandı. Bu süre sonunda 10 dakika odanın dumansız kalması sağlandı. Bu döngü 20 adet sigaranın bitimine kadar uygulandı. Bu uygulamaya 8 hafta boyunca haftada 5 gün devam edildi. Dumansız kontrol grubuna da aynı deneysel koşullar sağlandı. Fleksiglas odanın içine duman yerine hava aspirasyonu sağlandı. Yukarıda açıklanan protokolün sonunda fareler servikal dislokasyon ile öldürüldü. Farelerin toraksı açılarak akciğerleri çıkarıldı. Çıkarılan doku kantitatif tayin deneylerinde kullanılmak üzere -20°C'de dondurularak eppendorf içinde saklandı.

Kantitatif Tayin Deneyleri

Doku Homojenizasyonu

Eppendorf içinde -20°C dondurulmuş dokuların üzerine gram başına 3ml RIPA (Radio-Immunoprecipitation Assay) buffer, 30µl PMSF (fenylmetanesulfonylfluoride), 30µl sodyum vanadat, 30µl proteaz inhibitörü eklendi ve ultrasonic parçalama cihazıyla buz üzerinde

dokuların parçalanarak homojenatlar elde edildi. Homojenatlar 10.000 RPM'de 10 dakika santrifüj edilip üstte ayrılan kısımlar (süpernatantlar) alındı, alttaki çökelti (pelletler) atıldı.

Protein Miktar Tayini

Homojenize edilmiş dokuların protein miktar tayini Bradford yöntemi ile yapıldı. Sığır serum albumini (1µg/ml) kullanılarak 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10 (µg/ml) konsantrasyonlarda standart hazırlanıp her bir örnekten 10 µl alınarak distile su ile 100 µl'ye tamamlandı. Standart ve örneklerin üzerine 1ml Bradford solüsyonu eklenip vorteksle karıştırıldıktan sonra spektrofotometrede 595 nanometre dalga boyunda absorbans miktarları manuel olarak ölçüldü. Prism programında çizilen standart eğriye göre protein miktar tayini µg/µl cinsinden yapıldı.

ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Testi

Siklooksijenaz-2, fosfolipaz A2, ve iNOS enzimlerinin ekspresyon ve aktiviteleri ELISA testi ile incelenecektir.

Grafiklerin çizimi ve istatistiksel analiz için bilgisayar ortamında Graph-Pad Prism (CA, USA) programı kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırmalar için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post hoc testi olarak Bonferroni kullanıldı. 0.05'den küçük P değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

ELİSA Fosfolipaz A2 Enzim Miktar Tayini

Sigara dumanı maruziyeti akciğerlerdeki Fosfolipaz A2 enziminin artışına neden olurken kantaron ekstresi uygulamasının bu artışı geri çevirmiştir (şekil 1).

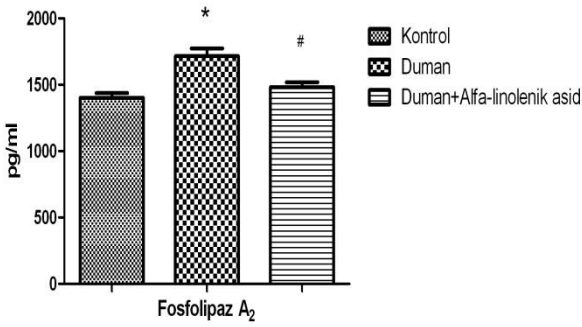
ELİSA Siklooksijenaz-2 Enzim Miktar Tayini

Sigara dumanı maruziyeti akciğerlerdeki siklooksijenaz-2 enziminin artışına neden olurken kantaron ekstresi uygulaması bu artışı anlamlı olarak azalttı (şekil 2).

ELİSA iNOS Enzim Miktar Tayini

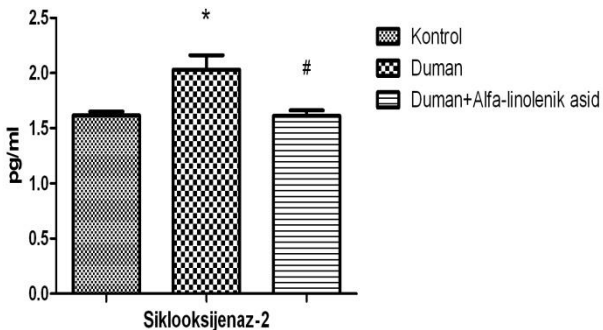
Sigara dumanı maruziyeti akciğerlerdeki iNOS enziminin artışına neden olurken kantaron ekstresi uygulaması bu artışı anlamlı olarak azalttı (şekil 3).

Şekil 1. Sigara dumanı maruziyeti akciğerlerdeki fosfolipaz A2 enzimine etkisi (n=6).



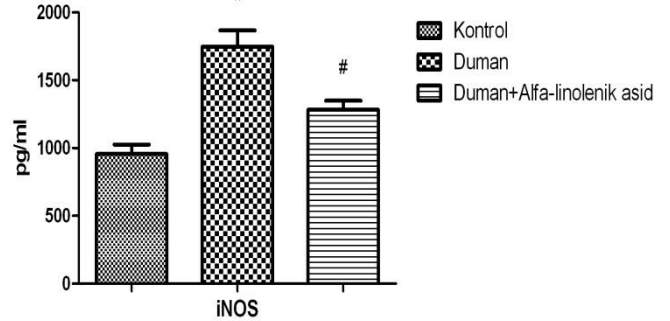
İstatistiksel analiz: ANOVA. Post hoc: Bonferroni. (* : Kontrolle göre P<0.05. #: Duman kontrolle göre P<0.05).

Şekil 2. Sigara dumanı maruziyeti akciğerlerdeki siklooksijenaz-2 enzimine etkisi (n=6).



İstatistiksel analiz: ANOVA. Post hoc: Bonferroni. (* : Kontrolle göre P<0.05. #: Duman kontrolle göre P<0.05).

Şekil 3. Sigara dumanı maruziyeti akciğerlerdeki iNOS enzimine etkisi (n=6).



İstatistiksel analiz: ANOVA. Post hoc: Bonferroni. (* : Kontrolle göre P<0.05. #: Duman kontrolle göre P<0.05).

TARTIŞMA

Çalışmamızda inflamatuvar yanıtta biyolojik mediyatör olarak görev yapan indüklenebilir nitrik oksit sentaz, fosfolipaz A2 ve siklooksijenaz-2 enzimlerini değerlendirdik.

Sigara dumanının, inflamasyon mekanizmalarında önemli rolleri olan siklooksijenaz-2 ve fosfolipaz A2 enzimini arttırdığı diğer çalışmalarda gösterilmiştir (23-24). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sigara dumanı siklooksijenaz-2, Fosfolipaz A2 ve iNOS enzimlerinin miktarında artışa neden olurken antiinflamatuvar özelliği gösterilen alfa-linolenik asit bu artışları anlamlı olarak azalttı. Yapılan bir çalışmada sigara dumanının NADPH oksidaz enziminin aktivitesini indükleyerek hücre içi süperoksit radikallerinin üretimini arttırdığı ve bu artışın da sitozolik fosfolipaz A2 enzim düzeyini yükselttiği gösterilmiştir. Bu artışın proinflamatuvar gen transkripsiyonunu aktifleyen MAPKs yolağı, NF-kB, ve AP-1 faktörlerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (25). Yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde sigara dumanının siklooksijenaz-2 enzimini arttırdığı ortaya konmuştur. Bu artışın PKC/c-Src/EGFR ve PDGFR/PI3K/Akt PDGFR/PI3K/Akt

sinyalizasyon yollarının aktive edilmesiyle artan NF-kB ve p300 inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (23). Fosfolipaz A2 inflamasyon mekanizmasında en üst basamakta yer almaktadır ve membran fosfolipidlerinden siklooksijenaz-2 enziminin substratı olan araşidonik asit sentezine neden olmaktadır. Alfa-linolenik asit ile bu basamağın inhibisyonu, inflamasyonu başlangıç aşamada inhibe edeceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalar sigara dumanı oksidatif stres kaynaklı iNOS aktivitesinin artmasına bağlı peroxynitrite (ONOO-) üretimini artırdığını göstermiştir (26). Ayrıca iNOS aktivitesinin ve peroxynitritin COX-2 aktivitesinin artışına neden olduğu gösterilmiştir. Alfa-linolenik asit antioksidan özelliğinden dolayı oksidatif stresi azaltması iNOS ve COX-2 enzimlerinde azalmaya neden olmuş olabilir.

Sigara dumanı siklooksijenaz-2, Fosfolipaz A2 ve iNOS enzimlerinin miktarında artışa neden olarak sitokinlerin, kemokinlerin ve adhesyon moleküllerinin sentezlenmesiyle monosit ve makrofajların migrasyonlarının artmasına bağlı akciğer harına neden olacaktır. Çalışmamız alfa-linolenik asit ile bu enzimlerin inhibisyonuna neden olarak monosit ve makrofajların migrasyonlarını engelleyip akciğer hasarına karşı koruyucu olacağını göstermiştir.

Sonuç olarak sigara kullanımıyla birlikte alfa-linolenik asit diyetinin sigaranın neden olduğu olumsuz etkileri azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından TF2014BAP5 no.lu proje ile desteklenmiştir

REFERANSLAR

1. Barua RS, Ambrose JA, Reynolds LJE, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC, Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;1758–63
2. Tell GS, Polak JF, Ward BJ, Kittner SJ, Savage PJ, Robbins J. Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. *The Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation*. 1994;90:2905–08.
3. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation*. 1992;86:1664–69.
4. Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;158:257–67.
5. Tsuchiya M., Asada A., Kasahara E., Sato EF, Shindo M., Inoue M. Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and nitrite and concentrations of antioxidants in plasma. *Circulation* 2002;105: 1155-57
6. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension*. 2006;48(2):278-85.
7. Guo X, Oldham MJ, Kleinman MT, Phalen RF, Kassab GS. Effect of cigarette smoking on nitric oxide, structural, and mechanical properties of mouse arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(5):2354-61.
8. Li T, Molteni A, Latkovich P, Castellani W, Baybutt RC. Vitamin A depletion induced by cigarette smoke is associated with the development of emphysema in rats. *J Nutr*. 2003;133(8):2629-34.
9. Tanriverdi H, Evrengul H, Kuru O, Tanriverdi S, Selec D, Enli Y, et al. Cigarette smoking induced oxidative stress may impair endothelial function and coronary blood flow in angiographically normal coronary arteries. *Circ J*. 2006;70(5):593-99.
10. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298–04.
11. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon diet heart study. *Circulation* 1999;99:779–85.
12. Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid

- (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:159–73.
13. Ogawa A, Suzuki Y, Aoyama T, Takeuchi H. Dietary alpha-linolenic acid inhibits angiotensin-converting enzyme activity and mRNA expression levels in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *J Oleo Sci.* 2009;58(7):355-60.
 14. Takeuchi H, Sakurai C, Noda R, Sekine S, Murano Y, Wanaka K et al. Antihypertensive effect and safety of dietary alpha-linolenic acid in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. *J Oleo Sci.* 2007;56(7):347-60.
 15. Alessandri C, Pignatelli P, Loffredo L, Lenti L, Del Ben M, Carnevale R, Perrone A, Ferro D, Angelico F, Violi F. Alpha-linolenic acid-rich wheat germ oil decreases oxidative stress and CD40 ligand in patients with mild hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(11):2577-78.
 16. Ren J, Chung SH. Anti-inflammatory effect of alpha-linolenic acid and its mode of action through the inhibition of nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase gene expression via NF-kappaB and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Agric Food Chem.* 2007;55(13):5073-80.
 17. Norum, K.R., Drevon,C.A.. Dietary omega-3 fatty acids and cardiovascular diseases. *Arteriosclerosis*, 1986; 6: 352-55.
 18. Bayazit, A. A. Doymamış yağ asitlerinin beslenme ve sağlık açısından önemi. *Gıda ve Yem Bilimi - Teknolojisi Dergisi*, 2003; 3: 28-31.
 19. Farrell, D.J. The hearty egg. *Poultry Digest*, 1992;7: 20-22.
 20. Farrell, D.J. Une's designer egg. *Poult. Int.* 1993;32: 62-66.
 21. Lewis N.M., Seburg, S., Flanagan, N.L. 2000. Enriched eggs as a sourced of n-3 polyunsaturated fatty acids for humans. *Poult. Sci.* 1993;79: 971-74.
 22. Leaf, A.,Weber, P.C. Cardiovascular effects of ω -3 fatty acids. *The New Engl. J.Of Med.* 1988; 318:549-57.
 23. Cheng SE, Luo SF, Jou MJ, Lin CC, Kou YR, Lee IT, Hsieh HL, Yang CM. Cigarette smoke extract induces cytosolic phospholipase A2 expression via NADPH oxidase, MAPKs, AP-1, and NF-kappaB in human tracheal smooth muscle cells. *Free Radic Biol Med.* 2009 1;46(7):948-60
 24. Yang CM, Lee IT, Lin CC, Yang YL, Luo SF, Kou YR, Hsiao LD. Cigarette smoke extract induces COX-2 expression via aPKCalpha/c-Src/EGFR, PDGFR/PI3K/Akt/NF-kappaB pathway and p300 in tracheal smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297(5):L892-02.
 25. Tithof PK, Richards SM, Elgayyar MA, Menn FM, Vulava VM, McKay L, et al. Activation of group IVC phospholipase A(2) by polycyclic aromatic hydrocarbons induces apoptosis of human coronary artery endothelial cells. *Arch Toxicol.* 2011 Jun;85(6):623-34.
 26. Ozbek E. Induction of Oxidative Stress in Kidney. *International Journal of Nephrology.* 2012;2012:465897. doi: 10.1155/2012/465897.

ENDOMETRİOZİSE BAĞLI AĞRI TEDAVİSİNDE LEVONORGESTREL SALGILAYAN RAHİM İÇİ ARAÇ SİSTEMİ (LNG-RİA) VE NAPROKSEN SODYUM ETKİNLİĞİ KARŞILAŞTIRILMASI

In Endometriosis Treatment of Pain Due Levonorgestrel Releasing Intrauterine Vehicle System (LNG-IUD) to Event and Comparison Naproxen Sodium

Şengül Talar Arslan¹, Bünyamin Börekçi², Emsal Pınar Topdağı Yılmaz¹

¹Nene Hatun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, ERZURUM

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Doğum Kliniği, ERZURUM

ÖZET

Amaç: Endometriozis, birçok semptomu olmasına rağmen en sık beraber olduğu semptom ağrıdır. Ağrının sebebi net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda endometriozise bağlı ağrısı olan hastalarda güncel tedavi yaklaşımlarından biri olan LNG-RİA (levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sistemi) ve bir nonsteroid antiinflamatuar ajan olan naproksen sodyumun etkinliğini karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı alındıktan sonra kliniğimizde opere edilip patolojisi endometriozis gelen 60 hasta çalışmaya dahil edildi. 20 hasta kontrol grubu, 20 hasta LNG-RİA grubu, 20 hasta naproksen sodyum grubu olarak alındı. Hastalara McGill ağrı soru formu ve aylık ağrı formu verildi. Visüel analog skala kullanılarak doldurulması istendi. Hastalar aylık kontrollere çağrıldı.

Bulgular: Yapılan istatistiksel testler sonucunda LNG-RİA uygulanan hasta grubunda VAS ağrı ortalamasında 1. aydan 6. aya anlamlı azalma bulundu. Naproksen sodyum grubunda ise pelvik ağrı ve dismenorede azalma olduğu; ancak ağrının şiddetindeki azalmanın aylar arasında farklılık göstermediği görüldü.

Sonuç: Endometriozise bağlı ağrı tedavisinde birçok medikal ajan kullanılmaktadır. LNG-RİA endometriozise bağlı ağrı tedavisinde, yan etki profili ve sürekli kullanım gerektirmemesi yönüyle daha etkin bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: Endometriozis, levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA), naproksen sodyum, ağrı tedavisi.

ABSTRACT

Aim: Although there are many symptoms of endometriosis, the most frequent symptom is pain. The cause of pain is unknown. In this study, it is aimed to compare efficiency of LNG-IUD (levonorgestrel releasing intrauterine vehicle system) and the non-steroidal anti-inflammatory agent, naproxen sodium which are two current approaches in the management of endometriosis-related pain.

Material and Methods: After approval of the Ethics Committee, 60 patients, who were operated with the pathology of endometriosis, were included in the study. It is divided into three groups and each group contained 20 patients. They are named as the control group, the LNG-IUD group, and the naproxen sodium group. McGill pain questionnaire and pain questionnaire form were given to patients monthly. Patients were asked to fill out the forms using a visual analogue scale. Patients were followed-up monthly.

Results: As a result of the statistical tests applied, there was a significant decrease in the mean VAS score in the LNG-IUD patient group from 1st to the 6th months of treatment. Reduction of pelvic pain and dysmenorrhea was detected in the naproxen sodium group, but it did not differ the decrease in pain severity between months

Conclusion: A number of medical drugs are used in the management of endometriosis-related pain. It can be concluded that LNG-IUD was a more effective due to modality in the management of endometriosis-related pain, and has both low side effect and no need to be used continuously.

Key words: Endometriosis, levonorgestrel releasing intrauterine device (LNG IUD), naproxen sodium, pain management.

GİRİŞ

Endometriozis endometrial glandüler doku ve stromanın uterin kavite dışında fonksiyon gördüğü progresif olabilen bir hastalıktır. Menarştan menapoza kadar pelvik ağrı yakınmasına neden olan tüm olgular endometriozis açısından risk taşımaktadırlar (1, 2). Ağrının nedeni net değildir, fakat endometrial implantlardan periton sıvısına proinflatuar sitokin ve prostoglandinlerin salınımı kaynak olabilir (3, 4).

Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sistemi (LNG-RİA) geleneksel olarak kontrasepsiyon ve disfonksiyonel uterin kanamalar için kullanılmaktadır. Son zamanlarda, LNG-RİA endometriozis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. LNG-RİA, endometriuma doğrudan levonorgestrel salgılar ve 5 yıla kadar etkilidir (5). Fenilpropionik asit türevleri içinde en uzun etkili olan naproksen sodyum; antiinflatuar, analjezik ve antipiretik bir maddedir (6). Çalışmamızda endometriozis tanısı almış hastaların ağrı tedavisinde naproksen sodyum ve levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sisteminin (LNG-RİA) etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009-Haziran 2012 tarihleri arasında hastanemizde ameliyat edilip patolojisi endometriozis gelen 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu dolduruldu. Hastalardan gebelik isteği olanlar kontrol grubuna alındı. Gebelik isteği olmayan hastalara LNG-RİA (mirena- shering ®) ve naproksen sodyum (apranax 275 mg – Abdi İbrahim) uygulandı. Hastaların hiçbiri hormon tedavisi kullanmıyordu, pelvik inflammatuar hastalığı yoktu. Çalışma prospektif, randomize olarak

planlandı. Hastaların değerlendirilmelerinde ve takibinde McGill Ağrı Soru Formu (MASF), aylık ağrı takvimi ve visüel analog skalası kullanıldı. Hastaların aylık izlemlerle toplam 6 ay süreyle takiplerinin yapılması planlandı. 20 hastaya levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sistemi takıldı, 20 hastaya günlük 2 kez 275 mg naproksen sodyum verildi. 20 hasta kontrol grubu olarak alındı. Hastalara aylık ağrı takvimini nasıl dolduracakları ve visüel analog skala ayrıntılı olarak anlatıldı.

McGill Ağrı Soru Formu, dört bölümden oluşmaktadır. Formun girişinde hastanın yaşı, protokol numarası, analjezi tipi, dozu gibi tanıtıcı bilgiler ve hastaya formu tanıtıcı açıklamalar yer alır. Formun birinci bölümünde, hastanın ağrısının etkilendiği vücut bölgesi veya bölgelerini işaretlemesinde kullanılmak üzere ön ve arkadan görünüşü çizilmiş iki vücut resmi vardır. Hastanın ağrısının yerini, vücut şeması üzerinde işaretlemesi ve ağrı derinden geliyorsa “D”, vücut yüzeyinde ise “Y”, hem derin hem de yüzeyde ise “DY” harfi ile belirtmesi istenir. İkinci bölümde, hastanın ağrısını tanımlaması istenir. Hastaya verilen soru formunda ağrıyı duyusal, algısal ve değerlendirme yönünden tanımlayan, 2 ile 6 arasında değişen tanımlayıcı kelimenin yer aldığı 20 kelime grubu vardır. İlk 10 kelime grubu duyusal boyutu, sonraki 5’i algısal boyutu, 16. grup değerlendirmeyi, son 4 grup ise ağrının farklı yönlerini gösteren çok yönlü kelimelerden oluşur. Her grupta ağrıya ilişkin ifade, hafiften şiddetliye doğru artan sırada yer alır. Hasta, her gruptan kendine en uygun olan kelimeyi işaretleyebilir veya eğer uygun değilse grup tümüyle geçilebilir. Her grup puanlanır ve sonunda toplam puan elde edilir. Bunun için ilk sıradaki ifadeye 1, diğerlerine sırasıyla 2, 3, 4 vb. puanlar verilir. Üçüncü bölümde, ağrının zamanla ilişkisi

sorular. Bu bölümde ağrıyı tanımlamaya yönelik ve hastanın seçebileceği kelime grupları vardır. Ayrıca ağrıyı nelerin, hangi pozisyonun, hangi ortamın, hangi ilaçların azalttığı/arttırdığı sorular. Dördüncü bölümde ise ağrı şiddetini belirlemeye yönelik "hafif" ağrı ile "dayanılmaz" ağrı arasında değişen beş kelime grubu yer alır. Ayrıca "yaşanabilir" yani "hedef ağrı" olarak da tanımlanan ve hastanın kabul edebileceği veya rahatsız olmadan yaşayabileceği ağrı şiddetini belirlemeye yönelik altı soru yer almıştır. Formun uygulanması yaklaşık 5-10 dakika sürmektedir(7). Daha sonra MASF' in geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılarak, formu Türkçe'ye uyarlanmıştır. İnceleme sonucunda ölçeğin yüksek iç tutarlılığa sahip olduğu ve yapı geçerliliğinin yeterli olduğu belirlenmiştir (8). Aylık ağrı takviminde, ilk kısım jinekolojik değerlendirmeyi içerir. Hasta, adet zamanını ve periyotlarının hafif, orta, şiddetli olup olmadığını 0-10 skalasını kullanarak kaydeder. Kullandığı ağrı kesici varsa tipi ve miktarını belirtir. Ağrının nerede olduğunu, cinsel ilişki sırasında veya sonrasında ağrı olup olmadığını 0-10 skalası ile kaydetmesi istenir(9) . Kliniğe gelmeden önceki 2 haftalık sürede günlük tutması önerilir (10). Hastalarımızın tümüne formu nasıl dolduracağı konusunda bilgi verildi. Formu doldurmaya başladığı tarihi kaydetmesi ve ay boyunca her gün için formu doldurması istendi. Form tanıtıldıktan sonra, hastaya 15 dakika süre verilip, form üzerinde uygulama yapması sağlandı. Daha sonra, hastanın formdaki soruları ve kaydetme işlemini anlayıp anlamadığı değerlendirildi. Formdaki soruları ve kayıt işlemini anlamışsa tamamlamak üzere eve götürmesine izin verildi.

Ağrı şiddetini ölçmek için visual analog skala kullanıldı. Visual analog skalada 10 cm'lik düz çizgi üzerinde "0" ağrısız, "10" ise dayanılmaz ağrıyı tanımlamaktadır. Hasta bunu kendisi tanımlayacağı için geçmişte yaşadığı bir ağrıyı gözünün önüne getirmesi, bunu 10 olarak kabul etmesi ve ona göre ağrıyı değerlendirmesi istenir (11). Hastalar visüel analog skalayı kullanarak aylık ağrı takvimini doldurdular ve aylık kontrollere geldiler.

Çalışmamızda istatistiksel analizler SPSS version 21 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde normal dağılıma uymadığından ortalamalar arası farkları belirlemek için Freidman Varyans analizini ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Veriler normal dağılmadığından tedavi uygulanan ve kontrol grubunun 1-3 ve 6. aylardaki ağrı düzeylerini karşılaştırmak için Friedman Varyans analizi kullanıldı. Yaş değişkeni normal dağılıma uyduğundan tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya postoperatif patolojisi endometriozis olan 60 hasta dahil edildi. Hastalarımızın 20'si kontrol, 20'si naproksen sodyum ve 20 hastada LNG-RİA grubu olarak randomize edildi. LNG-RİA grubunda ortalama yaş 34.7±5.6 yıl (25-47), naproksen sodyum grubunda 31,05±6.8 yıl (22-47) ve kontrol grubunda 34,5±6.5 yıl (24-48) idi. Gruplar yaş dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Kontrol grubunda ve LNG-RİA grubunda bekar hasta yok iken, naproksen sodyum grubunda 9 hasta bekar,11 hasta evli idi.

Grupların 1. ay, 3. ay ve 6. ay pelvik ağrı karşılaştırmaları yapıldı. Kontrol grubuna göre tedavi gruplarında ağrıda anlamlı azalma

olduğu tespit edildi ($p<0,05$). LNG-RİA grubunda 1. aydan (6,00) 6. aya (3,90) doğru anlamlı bir azalma tespit edilirken ($p<0,05$), naproksen sodyum grubunda aylara göre anlamlı azalma tespit edilmedi ($p>0,05$) (grafik 1). Ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında naproksen grubunda tüm aylarda ağrı ortalamasının daha az olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 1).

Hastaların kaç gün ağrısı olduğu da sorgulandı. LNG-RİA grubunda 1, 3 ve 6. aylarda ağrı olan gün sayısının azaldığı; kontrol ve naproksen sodyum grubunda gün sayısının değişmediği gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 2).

Dismenore yönünden tedavi gruplarıyla kontrol grubu karşılaştırıldı. LNG-RİA grubunda sırasıyla 1, 3 ve 6. aylarda dismenore ortalaması sırasıyla 5,75-4,70-3,65 iken, naproksen sodyum grubunda ise 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla 3,95-3,55-3,30 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 5,85-5,80-6,00 olduğu gözlemlendi. LNG-RİA grubunda dismenorenin anlamlı olarak azaldığı ($p<0,05$) fakat Naproksen sodyum grubunda aylar arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) (Tablo 3), ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ağrı ortalamasının anlamlı oranda daha az olduğu tespit edildi (Grafik 2).

Hastaların kaç gün dismenoresi olduğu karşılaştırıldığında LNG-RİA uygulanan grupta dismenore olan gün sayısı 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla 5,5-4,5-2,8 olduğu ve zamanla istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gözlemlendi ($p< 0.05$). Naproksen sodyum uygulanan grupta dismenore gün sayısı sırasıyla 3,45- 2,8-3,0 olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Ayrıca hasta gruplarında ilişki sırasında ağrı (disparoni) değerleri karşılaştırıldı. LNG-RİA'nın disparonide etkin olduğu ağrı ortalamasının 1, 3

ve 6. aylarda sırasıyla 4,80-4,15-3,00 olduğu ve aylar arası fark anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Naproksen sodyum da ise bu değerler sırasıyla 1,80-1,35-1,35 olarak hesaplandı, istatistiksel olarak aylar arası fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Fakat naproksen sodyum grubunda 6 aylık disparoni şiddetinde azalma dikkate alındığında kontrol grubuna göre yaklaşık 3 puanlık fark olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 5) (Grafik3).

Tablo 1. Pelvik ağrı.

Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	6,00	5,35	3,90	$p<0,05$
Naproksen sodyum	4,45	4,25	4,10	$p>0,05$
Kontrol	6,25	6,45	6,20	$p>0,05$

Tablo 2. Pelvik ağrı hissedilen gün sayısı.

Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	8,90	7,95	5,45	$p<0,05$
Naproksen sodyum	6,75	7,50	7,80	$p>0,05$
Kontrol	10,05	11,4	11,6	$p>0,05$

Tablo 3. VAS dismenore ağrı ortalaması.

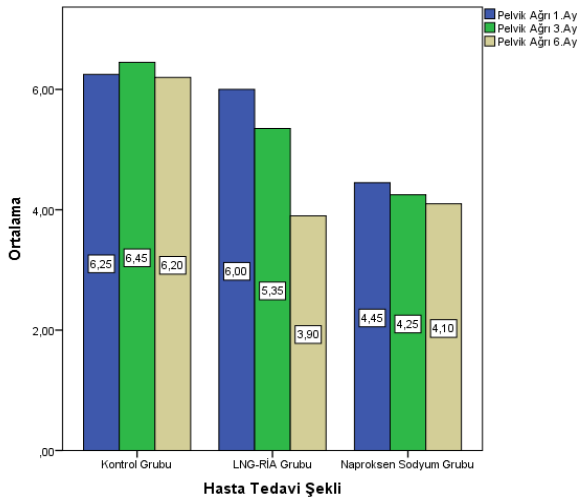
Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	5,75	4,70	3,65	$p<0,05$
Naproksen sodyum	3,95	3,55	3,30	$p>0,05$
Kontrol	5,85	5,80	6,00	$p>0,05$

Tablo 4. Dismenore olan gün sayısı.

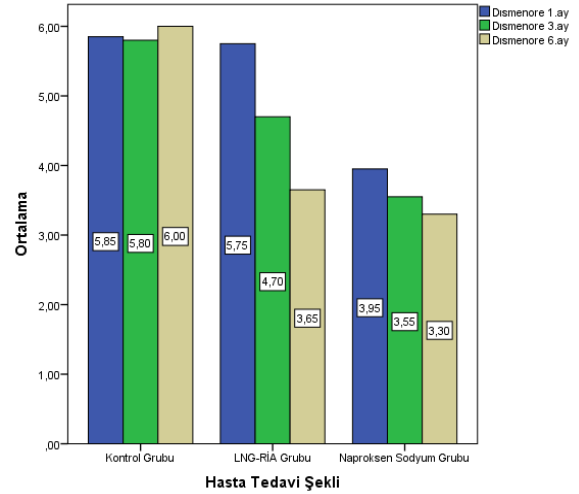
Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	5,50	4,55	2,80	p<0,05
Naproksen sodyum	3,45	2,80	3,00	p>0,05
Kontrol	5,55	6,00	5,95	p>0,05

Tablo 5. Cinsel ilişki sırasında ağrı (Disparoni).

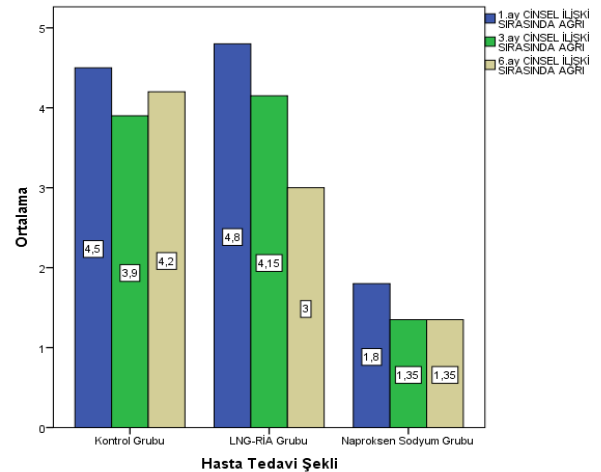
Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	4,80	4,15	3,00	p<0,05
Naproksen sodyum	1,80	1,35	1,35	p>0,05
Kontrol	4,50	3,90	4,20	p>0,05

Grafik 1. Tedavi gruplarında pelvik ağrı.

VAS:Ağrı Ortalaması.

Grafik 2. Tedavi gruplarında dismenore ağrı ortalaması.

VAS:Ağrı Ortalaması.

Grafik 3. Tedavi gruplarında cinsel ilişki sırasında ağrı.

TARTIŞMA

Endometriozis, endometrial glandüler doku ve stromanın uterus dışında yer alması olarak tanımlanır. Genel kadın popülasyonunun %5-15, infertilite nedeni ile araştırılan kadınların %40'nı oluşturan yaygın bir hastalıktır(12). Endometriozisin birçok semptomu olmasına rağmen en sık görülen semptom ağrıdır. Bu semptom hastaların %75'inde görülür.

Endometrioziste görülen en sık ağrı şekilleri disparoni, dismenoreve kronik pelvik ağrı şeklinde olabilir (13).

Endometriozisin tedavisi, hastanın spesifik şikayetine, lezyonların yerleşim yerine, şikayetlerin şiddetine, tedavinin amacına ve fertilitate koruma isteğine bağlıdır. Tedaviye karar vermede en önemli faktör hastanın infertilite mi yoksa ağrı için mi tedavi istediğidir (14).

Endometriozise bağlı ağrı ve infertilite kişide sosyal disfonksiyon, depresyon ve izolasyona neden olabilir. Çeşitli kronik ağrılar endüstri toplumlarının sağlık sistemlerinde tedavi maliyetlerini yükselten ekonomik boyut içerir hale gelmektedir. Hem kişinin sosyal yaşamı hem de toplum açısından endometriozise bağlı ağrının tedavisinde birçok ajan kullanılmıştır (15). Medikal tedaviler lezyonları azaltma ya da overyan östrojen supresyonuna dayanır ancak endometriozis tedavinde uzun süre kullanım ve tedaviye bağlılık gerektirir. Bu ilaçların neden olduğu derin hipoöstrojenizmden dolayı kemik mineral dansitesi üzerindeki negatif etki bu ilaçların kullanımını kısıtlar (16). Bu nedenlerden yeni terapotik ajanlar araştırılmaktadır ve bunlardan biri levonorgestrel salgılayan rahim içi araçtır (17). Progestinler, östrojenlerin endometrium üzerindeki etkilerini antagonize eder ve başlangıçta desidualizasyona ve sonuçta endometriumda atrofiye neden olurlar. Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sistemi (LNG-RİA) geleneksel olarak kontrasepsiyon ve disfonksiyonel uterin kanamalar için kullanılmaktadır. Son zamanlarda, LNG-RİA endometriozis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Lockhat ve ark teşhisi postoperatif patolojik incelemeyle konulan 34 endometriosis hastasının 3 yıllık takiplerinde LNG-RİA kullanan hastalarda yakınmaların düzeldiğini ve bu

düzelmenin 30 ay kadar devam ettiğini göstermiştir (18). LNG-RİA başlangıçta sadece kontrasepsiyon için önerilmesine rağmen ek olarak normal periyotlu ve menorajisi olan kadınlarda da kullanılmaktadır. Son dönemlerde adenomyozis ve endometriozis gibi benign jinekolojik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Uterin kavite içerisine salınan günlük düşük doz, sadece endometriumda yüksek ve sabit levonorgestrel konsantrasyonlarına yol açar (19).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, pelvik ağrı ve primer dismenoreesi olan kadınlarda sıklıkla ilk seçilecek tedavidir (6). Fenilpropionik asit türevleri içinde en uzun etkili olan naproksen sodyum; antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahiptir. Naproksen sodyum COX-1 ve COX-2 arasında ayırım yapmadan prostoglandin sentezini inhibe ederek etki eder. Bu ilaçla orta ve ileri derecede ağrıları olan hastalar üzerinde yapılan çalışmada analjezik etkinin ilaç kullanımından 1 saat sonra başladığı ve 7 saat sürdüğü tespit edilmiştir (20).

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların, endometriozise bağlı ağrı tedavisinde plasebodan daha etkin olduğu, ama belli bir nonsteroid anti-enflamatuvar ilacın diğerinden daha etkin olduğunu destekleyecek kanıtlar yetersizdir (21). Kauppila ve ark. yaptığı çalışmada 20 hastada 4 periyot boyunca naproksen sodyum ile plaseboyu karşılaştırmıştır. Naproksen sodyumun endometriozise bağlı dismenorede etkin olduğu saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak naproksen sodyum alan hastalarda pelvik ağrı ortalamasının VAS(1-10) 4,45 kontrol grubuna göre 6,25 daha düşük olduğu gözlenmiştir. Naproksen sodyum kullanımının hastalarda dismenore ağrı

ortalamasında anlamlı azalmaya neden olduğunu tespit ettik.

Vercellini ve ark. 20 hastaya LNG-RİA yerleştirilerek 12 aylık takip yapılmış. 12 aylık kullanım sonrası ağrı ölçümünün VAS (1-100) 76 dan 34' e düştüğü, kanama miktarının 111±36 dan 27±26 mL ye düştüğü ve yüksek hasta memnuniyeti olduğu gözlenmiştir(23). Aynı yazarın yaptığı farklı bir çalışmada ise laparoskopik cerrahi sonrası 20 endometriozisli hastada LNG-RİA'nın dismenore şiddeti ve sıklığındaki etkisi laparoskopik cerrahi sonrası 1 yıl izlenen 20 hasta ile karşılaştırılmış. LNG-RİA grubunda %10 ve sadece cerrahi yapılan grupta %45 hastada orta ve şiddetli dismenore tekrar etmiş. Postoperatif dismenore rekürrensi LNG-RİA grubunda önemli ölçüde daha az sıklıkta izlenmiş (24). Fedele ve ark. rektovajinal septum tutulumu olan 11 semptomatik kadında 12 aylık lezyon büyüklüğü ve ağrı kontrolünde LNG-RİA etkinliğini değerlendirmişler. Dismenorenin şiddetinin, pelvik ağrının ve derin disparonin iyileştiğini ve endometrotik lezyonların transrektal ve transvajinal ultrasonografik değerlendirmesinde önemli derecede azaldığını göstermişlerdir (25).

Lockhat yaptığı farklı bir çalışmada laparaskopi ile tanı alan minimal-orta endometriozisi olan 29 kadını LNG-RİA ile değerlendirmiş. VAS ağrı skorlaması kullanılarak ağrının şiddeti ve sıklığında önemli derecede azalma olduğu gözlenmiş (26). Second-look laparoskopide hastalığın evresinde de düzelme olduğu ve %68 kullanıcının 6 ay sonrasında LNG-RİA kullanımına devam ettiği saptanmış. Aynı kadınlarda 3 yıllık kullanım sonrası, toplam devam süresi boyunca kontrol edilerek pelvik ağrı ve yan etkiler değerlendirilmiş. 36 ay sonunda %56 hastanın aracı kullanmaya devam

ettiği, anormal kanama bozukluğu ya da bazı vakalarda persiste ağrı olması sonucu araç kullanımına son verildiği gözlenmiş (18).

Petta ve arkadaşları dismenoresi olan kronik pelvik ağrılı ve evre 1-4 endometriozisi olan 82 hastanın 39 una LNG-RİA ve 43 üne GnRH-a (Lupron depot 3.75 mg; TAP Pharmaceuticals, USA) uyguladıkları çalışmadatedavi öncesindeki ayda her iki grupta VAS ağrı skoru 7.3 (skala 1-10) olarak hesaplanmış. Tedaviyi izleyen ilk ayın sonunda VAS ağrı skorlamasında anlamlı azalma olduğu gözlemlenmiş ve çalışmanın 6. ayında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamış. Hem LNG-RİA hem GnRH grubunda ilk ve 6. ay vizitlerinde, VAS skorunda 6 puanlık düşme olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiş. Evre 3-4 endometriozisi olan kadınlarda evre 1-2 endometriozisi olan kadınlara göre VAS ağrı skorlamasında daha hızlı düzelme olduğu görülmüş. Tedavinin 2. ayının sonunda LNG-RİA grubunda %34, GnRH-a grubunda %71 amenore mevcutken tedavinin 6. ayında bu oranlar %70 ve %98'e çıkmış (27). Biz çalışmamızda 20 hastaya LNG-RİA uygulayarak 6 aylık izlemde bulduk. 6 aylık takip sonrası hastaların pelvik ağrı, dismenore ve disparoni gibi endometriozise bağlı ağrıda 3. ayda ve 6. aylarda progresif azalma olduğunu gördük.

Disparoni ortalamalarına bakıldığında LNG-RİA grubunda VAS ağrı ortalamasının 1. aydan 6. aya doğru anlamlı şekilde azaldığı; kontrol ve naproksen sodyum grubunda değişme olmadığı gözlemlendi. Ancak 6 ay boyunca ağrı ortalamalarında naproksen sodyum grubunda kontrol grubuna göre genel olarak yaklaşık VAS(1-10) 2 puan daha az olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da LNG-RİA ve naproksen sodyum endometriozise bağlı pelvik ağrı,

dismenore ve dispareniye etkindir. Fakat kullanım süresi ilerledikçe LNG-RİA kullananlarda etki artarken naproksen sodyum kullanımında beklenen etkinlik artışı görülmemiştir. Uzun süreli kullanım ve devamlılık gerektirmesi nedeniyle naproksen sodyum endometriyozise bağlı ağrı tedavisinde LNG-RİA ya göre daha az etkilidir.

Sonuç olarak endometriyozise bağlı ağrı tedavisinde, LNG-RİA kullanımı naproksen sodyum gibi non steroid ajanlara göre daha etkindir. Uzun süreli tedavi gerektiren endometriyozisli hastalarda, LNG-RİA daha düşük hipoöstrojenik yan etki oluşturarak kullanılabilir bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak LNG-RİA tedavisinin etkinliğinin uzun dönem etkinliğinin değerlendirilebilmesi için daha geniş hasta popülasyonunda farklı evre hastalar arasında karşılaştırma uygun olabilir.

REFERANSLAR

- Mahmood TA, Templeton A, Thomson L, Fraser CI. Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 555-63.
- Barry AR, Daniel CM. Endometriosis and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin NA* 1993; 20: 709-17.
- Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani GB. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril* 1990; 53: 155-58.
- Fedele L, Bianchi S, Bocciolona L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992; 75: 767-69.
- Mishell DR Jr. Intrauterine devices. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6: 285-92.
- Eray S, Bakır SA, Hazar Aİ, Güneş J, İzmir M, Ortaylı N, et al. *Farma List* (1. baskı). 2001, Farmatıp Yayıncılık: Ankara. 388-405.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*. 1975; 1: 277-99.
- Kuğuoğlu S, Aslan FE, Olgun N. McGill Melzack ağrı soru formunun (MASF) Türkçe'ye uyarlanması. *Ağrı*. 2003; 47-51.
- Carter JE. Chronic pelvic pain diagnosis and management. http://www.obgyn.net/displayarticle.asp?page=/english/pubs/features/Carter/cpp_cart
- Howard FM, El-Minavi AM. Taking a History. FM. Howard, CP. Perry, JE. Carter ve AM. El-Minavi (Eds.) , *Pelvic Pain Diagnosis and Management*, in Lippincott Williams & Wilkins. 2000; 7-25.
- Eti Aslan F. *Ağrı Doğası ve Kontrolü* (1. Baskı). 2006: Avrupa Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235-38.
- Kerr WJ. Endometriosis involving the urinary tract. *Clin Obstet Gynecol* 1966; 9: 331-57.
- Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 266.
- Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotropin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. (2):CD000346.
- d' Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception*. 2006; 73: 443-4.
- Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 396-401.
- Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): A 3 year follow-up. *Obstet. Gynecol Surv* 2005; 60: 443.
- Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med* 2001; 19: 355-63.
- Katzung BG. In *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton Lange, Katzung BG(Eds), 1995: Connecticut. 536-560.
- Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003. (4): p. CD001751.
- Kaupilla A, Ronnberg L. Naproxen sodyum in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstetrics and Gynaecology* 1985; 65: 379-83.
- Vercellini P, Aimi G, Paonazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72: 505-8.
- Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-

releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis : A pilot study *Fertil Steril* 2003; 80: 305-9.

25. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485-88.
26. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19: 179-84.
27. Petta CA , Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1993-98.

EPİTELYAL PREKANSERÖZ LEZYONLAR

Epithelial Precancerous Lesions

Özlem Ekiz¹

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, HATAY

ÖZET

Epitelyal prekanseröz lezyonlar biyolojik davranışı selim nitelikli olan fakat seyirlerinin herhangi bir döneminde malignansiye dönüşüm potansiyelleri bulunan durumlardır. İnvaziv tümör gelişimi bulunmaz, bu nedenle bazal membranları tamamen korunmuştur. Prekanseröz lezyonlar deri veya mukozalar üzerinde çok çeşitli klinik ve histopatolojik özellikler göstermektedirler.

Anahtar kelimeler: Deri, İn situkarsinom, mukoza, prekanseröz lezyonlar.

ABSTRACT

Epithelial precancerous lesions are the conditions that their biological behaviors are benign however which have a potential of transforming into a malignancy at any time during the course. There is no invasive tumor growth, so the basement membrane is completely intact. Precancerous lesions show a wide variation of clinical and histological features on the skin or mucosa.

Key words: Skin, İn situcarcinoma, mucosa, precancerous lesions.

Gönderme tarihi / Received: 24.02.2016

Kabul tarihi / Accepted: 06.04.2016

İletişim: Doç.Dr. Özlem EKİZ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tayfur Ata Sökmen Kampüsü Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Serinyol/Antakya/Hatay/Türkiye

Tel: +90 326 229 10 00-3390 E-posta: drozlemekiz@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Epitelyal Prekanseröz Lezyonlar

Biyolojik davranışı selim nitelikli olan, ancak seyirlerinin herhangi bir döneminde malignansiye dönüşüm potansiyeli taşıyan lezyonlardır. Prekanseröz lezyonlar, nükleer pleomorfizm, mitotik hızda artma, anormal mitotik figürler ve anormal farklılaşma gibi invaziv kanserlerde görülen histopatolojik değişikliklerin birçoğunu göstermelerine rağmen, buradaki değişiklikler epidermiste sınırlı kalmaktadır. Prekanseröz deri lezyonlarının sınıflandırılması Tablo 1' de gösterilmiştir (1, 10).

Tablo 1. Epitelyal prekanseröz lezyonlar

1) Aktinik keratoz <ul style="list-style-type: none"> •Kornu Kutane (Deri Boynuzu) •Aktinik keilitis
2) Arsenik keratoz
3) Termal keratoz
4) Hidrokarbon keratozu
5) Kronik radyasyon keratozu
6) Kronik skarkeratozu
7) Reaksiyonel keratoz
8) PUVA keratozu
9) Viral keratozlar <ul style="list-style-type: none"> •Bowenoid papülozis •Epidermodisplazi verrüsiformis
10) Bowen hastalığı veya skuamöz hücreli karsinoma in situ
11) Queyrat eritroplazisi
12) Lökoplaki
13) Eritroplaki

Aktinik Keratoz (Solar Keratoz, Senil Keratoz)

Kronik ultraviyole ışınlarının etkisiyle gelişen, orta ve ileri yaş grubunda açık tenlilerde güneş gören bölgelerde ortaya çıkan, sitolojik olarak anormal epidermal keratinositlerin

proliferasyonu ile karakterize hiperkeratotik lezyonlardır (2). İnvaziv skuamöz hücreli karsinom (SHK) gelişme potansiyeli taşıması nedeni ile son zamanlara kadar prekanseröz olarak kabul edilen aktinik keratozların, erken evrede malign intraepidermal neoplazm olarak kabul edilmesi öne sürülmektedir. Ayrıca son dönemlerde aktinik keratoz lezyonlarının üzerinden melanom ve melanom dışı deri kanserlerinin gelişme riskinin arttırdığı da bildirilmektedir (1).

Etyopatogenezinde uzun süreli güneş ışınlarına maruziyet ve bunun neden olduğu mutasyonlar, X-radyasyon, poliaromatik hidrokarbonlara maruziyet, sıcak yanıkları, geniş skarlar, kseroderma pigmentosum gibi predispoze durumlar, sitostatik ve immunosupresif ajanlarla tedavi ve immünosupresyon rol oynamaktadır. Bunlar içerisinde en önemlisi foto-yaşlanmadır. Aktinik keratozlar sıklıkla yoğun güneş ışığı alan yerleşim yerlerinde, açık tenli bireylerde ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Aktinik keratoz gelişimi ile ilişkili fenotipik özellikler mavi gözlü ve açık ten renginde olmak, çilleri bulunmak ve güneşte kolay yanıp, bronzlaşmamak olarak sayılabilir. Zencilerde genellikle görülmemektedir (3). Lezyonlar sıklıkla yüz, saçlı deri, ön kol ve el sırtı gibi güneş gören yerlerde ortaya çıkmaktadır. Boyun her iki cinsiyette eşit oranda tutulurken, kulaklar erkeklerde daha sık tutulmaktadır. Eritematöz aktinik keratoz diye de adlandırılan tipik aktinik keratoz lezyonları, tek veya çok sayıda, 2-7 mm çaplarında, keskin sınırlı olmayan, yer yer gri kahverengimsi, yer yer eritemli, yassı, kuru ve yapışık skuamli makül, papül veya plaklarla karakterizedir (Resim 1). Lezyonda gelişen indurasyon, eritem, erozyon ve büyüme SHK riskinin arttığının habercisidir

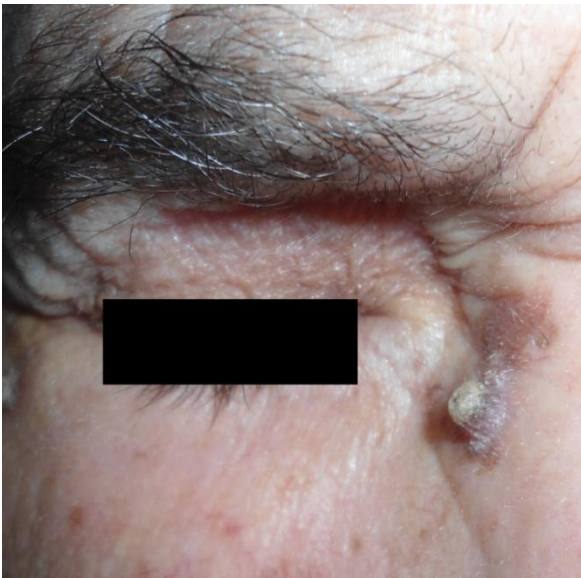
(4). Eritematöz aktinik keratoz dışında, hipertrofik, pigmente, proliferatif, inflame, konjuntival aktinik keratoz gibi klinik alttipleri de bulunmaktadır.

Resim 1. Aktinik keratoz.



Lezyonların üzerinden zamanla boynuzsu bir tabaka gelişebilir ve bu tablo **kornukutane (deri boynuzu)** olarak adlandırılmaktadır (Resim 2).

Resim 2. Korn Kutane (Deri Boynuzu).



Deri boynuzu bir çeşit hipertrofik aktinik keratozdur. Deri boynuzu sıklıkla aktinik keratozlar üzerinden gelişmekle birlikte, skuamöz hücreli karsinom, seboreik keratoz, verruka filliformis, trikolemmoma ve keratoakantom üzerinden de gelişebilmektedir. Aktinik keratozların dudakta yerleşen şekline aktinik keilitis denir. Klinikte sıklıkla alt dudakta belirsiz bir vermilyon sınırı, atrofi, beyaz renkli parlaklık ve sınırları belirgin hiperkeratotik veya erode alanlar şeklinde görülür (1,2).

Aktinik keratoz tanısı çoğunlukla klinik bulgulara göre konulmaktadır. Tanıdan tam olarak emin olunamadığı durumlarda biyopsi gerekebilir. Histopatolojik incelemede stratum korneumda parakeratoz ve hiperkeratoz görülür. Granüler tabaka çok incelmış veya kaybolmuş olabilir. Malpighi tabakası ise bazen akantoz gösterirken bazen de atrofiktir. Normalden geniş olan retelerin sayısı azalmıştır. Erken keratinizasyon, vakuolizasyon, bazen dev hücreler ve mitoz artışı gözlenebilir. Deri ve eklerinin epiteli normaldir. Tutulmuş alanlarla tutulmamış alanlar arasında keskin bir sınır bulunmaktadır. Bazal membran ve dermo-epidermal bileşke sağlamdır. Karakteristik bulguları atipik keratinositlerin bazal membran boyunca oluşturdukları odaklar ve papiller dermise uzanan tomurcuklardır. Bazal hücre tabakası atipik keratinositler nedeni ile daha bazofilik görülmektedir. Histolojik olarak aktinik keratozların yedi alt tipi mevcuttur; hipertrofik, atrofik, bowenoid, akantolitik, likenoid, epidermolitik ve pigmente. Bu yedi tip arasında geçişler ve kombinasyonlar sıklıkla izlenmektedir.

Ayırıcı tanısında seboreik keratoz, diskoid lupus eritematozus, arsenik keratozu, Bowen

hastalığı, verruka plana, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, likenoid keratozlar ve porokeratoz bulunmaktadır (2). Aktinik keratozun tedavisine ilk olarak hastalara lezyonlarının doğası, doğal seyri ve taşıdıkları riskler anlatılarak başlanmalıdır. İnvaziv SHK dönüşme riski olduğu için aktinik keratozların görüldüğü an tedavi edilmesi görüşü öne çıkmaktadır (5). Öncelikle hastalara yoğun güneş ışığı maruziyetinden kaçınmaları ve güneşten koruyucu şapka, giysiler ve yüksek faktörlü güneşten koruyucu kullanmaları önerilmelidir. En yaygın kullanılan tedavi şekli sıvı nitrojen kriyo terapisi. Bu tedavi şekli genellikle hızlı ve uygun maliyetlidir ve kozmetik açıdan da genellikle kabul edilebilir sonuçlar elde edilmektedir. Diğer bir tedavi seçeneği küretajdır. Özellikle az sayıda olan kalın ve hiperkeratozik lezyonlarda kullanılmaktadır ve histolojik örnek sağlayabilme avantajı bulunmaktadır. Çok sayıda lezyonu olan hastalara topikal 5-florourasil veya orta veya derin peeling uygulanabilir. Diğer tedavi seçenekleri arasında fotodinamik tedavi, topikalimikimod, topikaldiklofenak sodyum, topikalkolşisin, dermabrazyon ve lazer ablasyon yer alır (1).

Arsenik Keratozu

Kronik arsenizm ile ilişkili olan prekanseröz deri lezyonlarıdır. İnvaziv SHK'ye dönüşme riski taşımaktadır. Kronik arsenizme bağlı olan keratozun sıklığı, intoksikasyonun dercesine ve süresine bağlı olarak değişmektedir (6). Klinik olarak genellikle avuç içi ve ayak tabanında mısır tanesi gibi küçük, punktat keratozlar şeklinde başlayıp, sonradan giderek sayıları, kalınlıkları ve büyüklükleri artmaktadır. El parmakları, el sırtları ve ekstremitelerin daha

proksimal kısımları da tutulabilmektedir. İnflamasyon, indürasyon ve ülserasyon gelişimi malignansiye dönüşümün işaretleridir. Kronik arsenizm ile ilişkili diğer deri belirtileri Bowen hastalığı, özellikle gövdede olmak üzere çok sayıda bazal hücreli karsinomlar ve yaygın benekli görünüme neden olan bir hiperpigmentasyondur (7). Spesifik bir histopatolojik bulgusu bulunmamaktadır. Bazı arsenik keratoz olguları epitelial hücrelerinde belirgin vakuolasyon ve keratin boynuz oluşumu ile karakterizedir. Genellikle lezyonların çoğunda solar elastoz bulunmamaktadır. Ayrıca tanısında tüm punktat palmoplantar keratoz yapan nedenler, Darier hastalığı, liken planus ve verruka plantaris bulunmaktadır (1). Tedavisi oldukça zordur. Tüm etkilenen hastalar malign değişim yönünden ve iç organ malignansisi gelişimi açısından düzenli olarak izlenmelidir. Lokalize tedavi seçenekleri arasında keratolitikler, cerrahi eksizyon, kriyocerrahi, küretajla birlikte olan veya olmayan elektrokoterizasyon, CO2 lazer, 5-florourasil ve topikalimikimod ile tedavi de bulunmaktadır. Oral retinoidlerin hiperkeratozu azalttığı da bilinmektedir (8).

Termal Keratozlar (Eritema Ab İgne, Eritema Kalorikum)

Küçük elektrikli veya gazlı ısıtıcıların yakın kullanımı veya ısınma pedlerinin veya laptop bilgisayarlarının uzun süreli teması sonucu ortaya çıkan ağ şeklinde eritem, telenjiyektazi ve kahverenkli-kırmızı pigmentasyon ile karakterize maküller ya da plak tarzı prekanseröz lezyonlardır. En sık görüldüğü yerler bacakların alt yan kısımları, sırt ve karın bölgeleridir. Az da olsa SHK'ye ilerleme riskleri bulunmaktadır. Uzun süredir mevcut olan eritem ab igne zemininde gelişen

hiperkeratozik papül ve plaklarda tanıyı doğrulamak ve SHK'ye ilerlemeyi ekarte etmek için biyopsi yapılmalıdır. Histopatolojik özellikleri aktinik keratozdaki gibidir. Starumkorneumd ahiperkeratoz ve parakeratoz, keratinositlerdeatipi gözlenir ve deri ekleri korunmuştur. İlginç olarak dermalelastoz ve vasküler ektaziler de bulunmaktadır. Tedavide öncelikle hastalara ısı kaynağı ile uzun süreli teması kesmeleri söylenmeli ve düzenli aralıklarla takip edilmelidirler (1).

Hidrokarbon Keratozları (Tar Keratozları, Zift Keratozları, Katran Siğilleri)

Çatı ve asfalt işçileri, otoyol bakım işçileri, baca temizleyiciler gibi mesleki olarak polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalan kişilerde gözlenen prekanseröz keratotik deri lezyonlarıdır. SHK ve keratoakantom gelişimi bildirilmiştir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar sıklıkla kömür distilasyon ürünlerinde, petrol yan ürünlerinde, doğal gaz, makine yağları ve katranda bulunmaktadır. Küçük, oval, yuvarlak, gri renkli düz ve kolaylıkla kaldırılabilen papüllerdir. En sık görüldüğü yerler yüz, burun delikleri, üst dudak, ön kol, ayak sırtı, alt bacak, skrotum ve vulvadır. Histopatolojik olarak aktinik keratoza benzemektedir, farklı olarak tüm katlarda atipik ve bowenoid görünüme ilerleme daha fazla görülmektedir. Ayırıcı tanısında verruka plana, düz seboreik keratoz, stucca keratoz veya arsenik keratoz bulunmaktadır. Genellikle temasın ortadan kalkması ile kaybolmaktadırlar. Ancak seyirleri genellikle çok uzundur ve özellikle skrotumdakilerin malignansiye dönüşüm riski daha fazladır (9,10).

Kronik Radyasyon Keratozu

Radyasyon uygulanan alan üzerinde, uzun yıllar sonra ortaya çıkan, nadir gözlenen hiperkeratotik prekanseröz lezyonlardır. Skuamöz hücreli kansere ilerleme potansiyeli mevcuttur. X ışınlarına maruz kalan hastalar dışında, röntgen teknisyenleri, cerrahlar ve diş hekimleri gibi sağlık personellerinde de görülebilmektedir. Klinik olarak atrofik, buruşuk, ortası sklerotik, ağ şeklinde veya benekli, alacalı pigmentasyonlu bir plak şeklinde görülmektedir. Klinik görünüm olarak eritema ab igneyle karışabilir. En sık yerleşim yerleri avuç içleri, ayak tabanı ve oral mukozadır. Kronik radyasyon keratozu üzerinden gelişen SHK çok agresif seyirlidir. Kronik radyasyona maruz kalan hastalar ayrıca meme, kemik, larinks ve farinks gibi iç organ malignansileri gelişme riskide taşımaktadırlar. Histopatolojik olarak epidermal değişiklikler aktinik keratoza benzemektedir. Ancak dermiste kollajen demetlerinin, skar ve elastotik materyal ile daha yaygın olarak yer değiştirmesine, damarlarda tıkkayıcı değişikliklere, anormal büyük ve irregüler fibroblastlara da rastlanılmaktadır. Tek tedavi seçeneği lezyonun total olarak eksizyonudur (10).

Kronik Skar Keratozu (Kronik Sikatris Keratozu)

Çeşitli nedenlerle meydana gelen uzun süredir mevcut olan skarlar üzerinde gelişen prekanseröz lezyonlardır. Kronik ülserler, yanık skarları, pilonidal sinüsler, drenaj sinüsleri, kronik osteomyelit, aşı skarları, kronik hidradenitis süpürativa ve akne skarları gibi çok sayıda kronik skarlı durumlar kronik skar keratozuna neden olabilmektedirler. Klinik olarak skar dokusu içinde gelişen hiperkeratotik papül, plak ve erozyonlar şeklinde görülmektedirler. Yanık skarları

üzerinden gelişen karsinomlar için en çok yerleşim yerleri, tekrarlayan travmalara maruz kalan ekstremiteler ve eklemler üzerindeki yerlerdir. Yanık skarları üzerinden gelişen malign değişimi tariflemek için kullanılan marjolin ülser terimi, ayrıca kronik skar ve sinüs traktları üzerinden gelişen benzer değişiklikleri de tanımlamak için kullanılmaktadır. Yanık skarı üzerinden yaklaşık olarak %2 oranında malignansi gelişebilmektedir. Bu karsinomların çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomlardır; fakat bazal hücreli karsinom, melanom, sarkom ve malign fibröz histiyositom gibi malignansilerde bildirilmiştir. Herhangi bir skar dokusu üzerinde persistan bir lezyon, erozyon veya ülserasyon gelişmesi halinde mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Histopatolojik olarak çok sayıda atipik keratinositlerden, tam kalınlıkta epidermal atipiye veya in situ SHK'ye kadar değişen bulgular izlenebilmektedir. Yanık skar karsinomları, mükemmel bir yara bakımı, erken deri greftlemesi, infeksiyonların tedavisi, kontraktürlerin önlenmesi ve skar dokusu üzerinden gelişen herhangi bir dejeneratif lezyonun erken olarak eksizyonu ile önlenebilmektedir (1).

Reaksiyonel Keratoz

Kutanöz lupus eritematozus, nekrobiyozis lipoidika, porokeratozlar, eritema elevatum diutinum, granuloma inguinale, epidemolizis büllozavaryanları, pemfigus vulgaris, liken sklero et atrofikus, liken planus ve kronik derin mantar enfeksiyonları gibi uzun süredir devam eden, skarsız inflamatuvar durumlar üzerinde gelişen prekanseröz lezyonlardır. Genellikle hiperkeratotik papül veya plak şeklinde gözlenmektedirler. Genellikle SHK'ye ilerleme

göstermektedirler. Klinik ve patolojik olarak başlıca psödoepitelyamatöz hiperplazi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (1).

PUVA Keratozu

Çeşitli deri hastalıkları için PUVA tedavisi alan bireylerde gözlenen hiperkeratotik prekanseröz lezyonlardır. Daha çok gövde ve ekstremiteler gibi güneşe kapalı bölgelerde gözlenen zemini geniş, tepesi hiperkeratotik, birkaç mm'den 1 cm'ye kadar değişen boyutlarda, siğilimsi görünümde papüller şeklindedir. Daha çok 100 seansın üzerinde tedavi alan, 35 yaş üzeri ve deri tipi I-IV arasında olan erkek hastalarda gözlendiği bildirilmektedir (11,12).

Viral Keratozlar

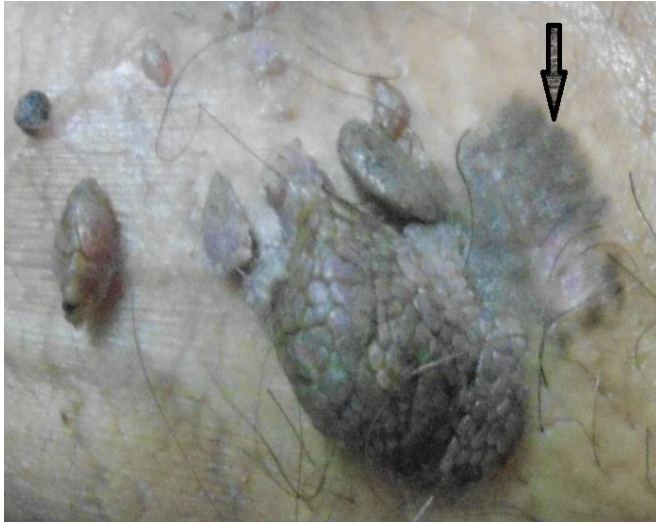
Siğil olarak da bilinen, human papilloma virüslerin (HPV) neden olduğu keratotik lezyonlardır. Viral keratozlardan iki tanesinin malign dönüşüm riski bulunmaktadır. Bunlar bowenoid papülozis ve epidermodisplaziye verrüsiformistir.

•Bowenoid Papülozis

Klinik olarak genital bölgede, hiperpigmente, birbirinden ayrı, bazen de birleşebilen, çok sayıda, likenoid görünümde papüller ile karakterizedir (Resim 3). Genellikle genç erişkinlerde gözlenmektedir. En sık nedenleri HPV'in onkogenik tipleri olan tip 16,18 ve 33'dür. Histolojik olarak in situ SHK'ye benzer değişiklikler göstermektedir. Epidermis atipi ile beraber hiperplastiktir. Epidermiste düzensiz matürasyon, dağınık mitotik figürler ve diskeratotik keratinositler gözlenmektedir (1,13). Spontan olarak regrese olabilir, sabit kalabilir veya bowen hastalığı veya SHK'ye

ilerleyebilir. Tedavi seçenekleri arasında topikalimikimod, küretaj, eksizyon ve lazer vaporizasyon bulunmaktadır. Ayrıca hastaların seksüel partnerleri de mutlaka muayene edilmelidir. Servikal, vulvar ve penilkarsinomlar açısından da sıkı takip altında bulundurulmalıdır (1).

Resim 3. Bowenoid Papülosis.



● **Epidermodisplazya Verrüsiformis (Lewandowsky-Lutz)**

Nadir görülen, otozomal resessif geçişli, genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkan, HPV enfeksiyonu ile birlikte olan, düz siğil benzeri papül ve plaklar, pitriazis versikolor benzeri lezyonlar ile karakterize bir genodermatozdur. Çocukluk döneminde görülen siğil benzeri lezyonlardan yaşamın ilerleyen dönemlerinde SHK gelişme riski bulunmaktadır. En sık olarak HPV tip 5 ve tip 8 ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastalığın tanısı konulduğu andan itibaren yoğun bir şekilde güneşten kaçınma, güneş koruyucu kremler, düzenli dermatolojik takip gerekmektedir. Benign ve pre-malign lezyonların tedavisinde ise cerrahi yöntemler, elektrocerrahi ve

kriyocerrahi uygulanabilmektedir. Diğer aile üyeleri de mutlaka taranmalıdır (14).

Bowen Hastalığı veya Skuamöz Hücreli Karsinoma İn Situ

Deri ve mukozalarda görülen intraepitelyal skuamöz hücreli karsinomdur. SHY'ye ilerleme potansiyeli bulunmaktadır. Klinik olarak deriden kabarıklık olmayan, infiltrat, eritemli, skuamlı, kurutlu, keskin sınırlı plaklar şeklinde görülmektedir. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilmesine rağmen, sıklıkla güneş gören yerler olan yüz, kollar, el sırtı, parmaklar ve bayanlarda bacak alt kısımlarında görülmektedir. Etyolojisinde güneş ışığı maruziyeti, arsenik maruziyeti, iyonizan radyasyon, immünsüpresyon ve çeşitli tiplerde HPV enfeksiyonu gibi çok sayıda faktör suçlanmaktadır. Pigmente, intertriginöz, periungal ve subungal bowen hastalığı gibi değişik klinik varyantları da bulunmaktadır. Histopatolojide epidermiste adneksiyal tutulum gösteren tam kat atipi gözlenmektedir. Epidermis çok sayıda, atipik, pleomorfik ve hiperkromatik keratinositlerle doludur. Parakeratoz, hiperkeratoz, değişik derecelerde akan toz gözlenir. İnterpapiller aralıklar derinleşmiş ve genişlemiştir, fakat dermoepidermal bileşke korunmuştur (1,10,15). Klinik olarak birçok hastalıkla ayırıcı tanıya girebilmektedir. Bunlardan en çok yüzeysel bazal hücreli karsinom, numulerekzema, psöriyazis, liken planus, benign likenoid keratoz, seboreik keratoz ve hipertrofik aktinik keratozla karışabilmektedir. Bowen hastalığından invaziv SHK'ye ilerleme oranı yaklaşık olarak % 3-5 oranındadır (16). Bu nedenle tedavide ilk tercih lezyonun eksize edilmesidir. Diğer tedavi seçenekleri arasında elektrosikasyon ve küretaj, sıvı azot

kriyoterapisi, topikal 5-fluorourasil veya topikalimikimod, lazer ablyasyon ve yüzeysel radyoterapi bulunmaktadır (1,10).

Queyrat Eritroplazisi

Çoğunlukla 50 yaş ve üzeri sünnetsiz erkeklerde, glans penis, prepisyum iç yüzü veya üretra ağzında keskin sınırlı, hafif eleve, eritematöz plak şeklinde görülen bir karsinoma in situdur. Lezyonlar genellikle 10-15 mm çapında, tek veya çok sayıda, canlı kırmızı ve parlaktır ve hassasiyet yoktur. Yüzeyi düz, kepekli veyaverrüköz olabilir. Yaklaşık %10 oranında invaziv SHK'ye ilerleme potansiyeli bulunmaktadır. Queyrat eritroplazisi için risk faktörleri arasında sünnetsiz olmak, kötü hijyen, smegma ve irritasyonu, travma, sürtünme, ısı ve genital herpes virüs enfeksiyonlarıdır. Lezyonlarda en sık olarak HPV tip 8 ve 16 izole edilmiştir. Histopatolojik olarak Bowen hastalığına benzemektedir. Ek olarak epidermal hipoplazi görülür, dermalin filtrat daha yoğundur ve plazma hücrelerinden zengindir. Psöriasis, liken planus, lupusvulgaris, liken sklerotrofik, kandidiyazis, plazma hücreli balanit, sifiliz, ilaç reaksiyonları, ekzemalar ve meme dışı paget hastalığı gibi birçok hastalıkla ayırıcı tanıya girmektedir. Tedavide ilk seçenek Mohsmikrografik cerrahisidir. Alternatif olarak eksizyon, CO2 lazer vaporizasyon, topikal 5-flourasil ve imikimod ve kriyoterapi uygulanabilmektedir (1,17,18).

Lökoplaki

Oral kavitede kendiliğinden iyileşmeyen, kazımayla yerinden kaldırılamayan, klinik ve histopatolojik olarak başka herhangi bir hastalıkla ilişkili olmayan, keratotik beyaz plaklardır. Oral mukozanın en yaygın

prekanseroz lezyonudur. Yaklaşık %5-25 oranında oral SHK dönüşüm riski bulunmaktadır. Malign dönüşüm riski özellikle 50 yaş ve üzeri kadınlarda ve büyük lezyonlarda daha siktir. Ayrıca sigara içmeyenlerde gelişen lökoplakilerde sigara içenlerdekine göre daha fazla malign dönüşüm görülmektedir (1). Etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Suçlanan risk faktörleri arasında sigara ve alkol kullanımı, oral kandidiyazis, HIV ve HPV gibi mikroorganizmalarla enfeksiyonlar, kronik travma (uygunsuz diş protezlerine bağlı) ve kötü ağız hijyeni bulunmaktadır. Sıklıkla 40 yaş üzeri erkeklerde görülmektedir. En sık olarak bukkal mukozada, sert damak, dudaklarda, dilde ve gingivada yerleşmektedir. Fakat ağız tabanındaki, dilin ventrolateralindeki ve yumuşak damak kompleksindeki lezyonlarda malignansiye dönüşüm riski fazladır. Klinik olarak homojen ve non homojen (heterojen) lökoplaki olarak iki alt tipe ayrılmaktadır. Homojen lökoplaki, sıklıkla bukkal mukozada uniform beyaz plak şeklinde görülen, düşük premalign dönüşme potansiyeli olan, kronik irritasyona yanıt olarak meydana gelen ve en yaygın olan tiptir. Homojen lökoplakiler genellikle asemptomatiktir. Non homojen lökoplaki, nodüler, verrüköz ve noktalı lökoplakilerdir. Sıklıkla kırmızı, erodemukozal yüzeylerde beyaz plaklar oluşturmaktadırlar. Malign dönüşüm riskleri çok yüksektir. Non homojen lökoplakilerde genellikle lokalize bir rahatsızlık hissi ve ağrı olabilmektedir (1,7,10,19). Ağız içinde beyaz plağa neden olan diğer nedenler ekarte edildikten sonra halen tanıdan tam olarak emin olunamadığı durumlarda biyopsi yapılmalıdır. Histopatolojik incelemede epitelde kalınlaşma ve hafif

epitelyal displazi görülebilir.Ciddi epitelyal displazi malign dönüşümün olduğunu göstermektedir.Pagetoid diskeratoz normal popülasyonda özellikle friksiyona karşı keratinositlerin proliferatif cevabı olarak görülebilmektedir. Ancak buradaki pagetoid hücreler sıklıkla labial mukozada ve supra bazal lokalizasyonda görülmektedirler (20). Ayırıcı tanısında oral beyaz spongenevüsler, kandida ile ilişkili durumlar, liken planus, lökoderma, Epstein-Barr virüs ile ilişkili oral kıllı lökoplaki, mekanik veya friksiyonel irritasyon, kontakt lezyonlar, lineaalba, pagetoid SHK in situ ve ekstra-mammaryl paget hastalığı bulunmaktadır. Oral lökoplakilerin tedavisi güçtür ve ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tedavide ana prensip sigara, alkol ve travma gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Üç ay sonra lezyon halen devam ediyorsa cerrahi olarak veya lazer ile eksize edilmelidir. Özellikle de malign dönüşüm riski yüksek olan noktalı, verrüköz lökoplakilerde, ağız tabanı, yumuşak damak, dil ventrali gibi yüksek riskli alanlarda bulunan lökoplakilerde, önceden üst solunum yollarına ait kanser öyküsü bulunanlarda, displastik ve polizomik lökoplakilerde cerrahi eksizeyon en uygun tedavi şeklidir. Kemoterapi alternatif bir yöntemdir. Dimetilsülfoksit içinde % 0,5 bleomisin, topikal ve sistemik vitamin A türevleri, kalsipotriyol ve methisoprinol gibi ajanlar ile bazı lökoplakilerin gelişimini inhibe edebilmekte ve regresyonunu indükleyebilmektedir. Ancak bu ilaçların sık görülen yan etkileri nedeni ile kullanımları kısıtlıdır. Kriyoterapi ve radyoterapi de denebilmektedir. Fakat oral lökoplakilerde tedaviden sonra rekürrensler siktir ve tedavi edilseler de oral SHK riski devam etmektedir. Ayrıca bu hastalar baş boyun malignansileri

açısından da risk altındadırlar. Bu nedenle hastalar tedaviden sonra düzenli aralıklarla takip edilmeli ve gerekli durumlarda da ek biyopsiler alınmalıdır (21).

Eritroplaki

Lökoplakilerle benzer özellikler gösteren, klinik ve patolojik olarak oral mukozada kırmızı renkli makül veya plak yapan, daha önceden tanımlanmış diğer hastalıklara tam olarak uymayan kırmızı kadifemsi lezyonlardır. Oral mukozada lezyonları içinde malign potansiyel riski enyüksek olan lezyonlardır. Prevalansı %0.02 ile %0,83 arasında değişmektedir. Sıklıkla 40 yaş üzeri kişilerde görülmektedir. Sigara ve alkol kullanımı oral eritroplaki gelişme riskini artırmaktadır (22). Klinik olarak sıklıkla çapı 1,5 cm'den küçük, ince, asemptomatik, eritematöz makül veya plak şeklinde görülür. Çevredeki pembe renkli mukozadan keskin bir sınırla ayrılmıştır. Yüzeyi genelde düzdür ve rengi homojen kırmızıdır. Ancak düzensiz kırmızı zemin üzerinde serpilmiş gibi duran, beyazımsı sarı alanlar gösteren, granüler eritroplaki gibi farklı klinik varyantları da olabilir. En sık olarak yumuşak damak, ağız tabanı ve bukkal mukozada yerleşmektedir. Tanı genellikle oral mukozada eritematöz lezyon yapan durumların ekarte edilmesi ile konulmaktadır. Ancak eritroplaki yapan lezyonun nedeni belli değilse veya birkaç haftalık sürede lezyon iyileşmemişse, genel olarak lezyonun tamamının eksize edilmesi ile histopatolojik inceleme yapmak gerekir. Histopatolojik incelemede çoğunlukla şiddetli displazi, in situ veya invaziv karsinom bulguları görülmektedir. Ayırıcı tanısında akut ve kronik mekanik travmalar, termal veya kimyasal hasarlar, eritematöz kandidiyazis, atrofik liken planus, lupus eritematozus, pemfigus,

sikatriyel pemfigoid, kaposi sarkomu, amelanotik melanom, submukozal hemoraji ve glossit bulunmaktadır. Tedavide ilk seçenek cerrahi eksizyon ve Mohs mikrocerrahisidir. Kriyoterapi veya lazer eksizyon, topikal veya oral retinoidler, bleomisin veya beta karoten gibi terapötikler alternatif olarak düşünülebilir (1,22).

REFERANSLAR

- Duncan KO, Geisse JK, Leffel DJ: Epithelial precancerous lesions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Ed. New York: McGraw-Hill, 2008:1007-1025.
- Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol* 2007;46:895-904.
- Engel A, Johnson M-L, Haynes SG. Health effects of sunlight exposure in the united states. *Arch Dermatol* 1988;124:72-80.
- Ronald LM. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:8-10.
- Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:650-3.
- Piamphongsant T. Chronic environmental arsenic poisoning. *Int J Dermatol* 1999;38:401-10.
- Braun-Falco O, Plewing G, Wolf HH, Burgdorf WH. *Dermatology*. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 1449-1462.
- Yerebakan O, Ermis O, Yilmaz E, Basaran E. Treatment of arsenical keratoses and Bowen's disease with acetretin. *Int J Dermatol* 2002;41:84-7.
- Letzel S, Drexler H. Occupationally related tumors in tar refinery workers. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:712-20.
- Qinn A.G, Machie RM. Premalign epithelial lesions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Singapore: Wiley Blackwell, 2010: 52.29-52.38.
- Hassab-El-Naby HMM, Almi HSA, AlSabah HA, Kajeji MM: PUVA keratosis in vitiligo. *J EADV* 2006;20:1013-4.
- Turner RJ, Sviland I, Charlton F, FarrM: PUVA-related punctatakeratoses of the hands and feet. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:476-9.
- Cardoso JC, Calonje Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2011;20:145-54.
- James WD, Berger TG, Elston DM. Viral diseases. *Andrews' Diseases of Skin: Clinical Dermatology*. 10th ed. Toronto, Saunders Elsevier, 2006;367-415.
- Callen JP. Possible precursors to keratinocytic epidermal malignancies. In: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM. *Cancer of the Skin*. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2005;93-100.
- Kao GF: Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol* 1986;122:1124.
- Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int*. 2002;90:498-506.
- Von Krogh G, Horenblas S. The management and prevention of premalignant penile lesions. *Scand J UrolNephrolSuppl* 2000;205:220-9
- Van Der Waal I, Shephann KP, Van der Meij EH, Smeele LE. Oral Leuplakia. *A Clinicopathologic Review*. *Oral Oncology*, 1997;33;291-301.
- Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;79:321-9.
- C. Scully, A. Hegarty. The Oral Cavity and Lips. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Singapore: Wiley Blackwell, 2010: 69.90-69.92.
- Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythoplakia review. *Oral Oncol* 2005;41:551-61.

PRIMARY ADRENAL SCHWANNOMA – A RARE CASE

Primer Adrenal Schwannom-Nadir Bir Vaka

Yılmaz Baş¹, İlke Evrim Seçinti²

¹Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, ÇORUM

²Sağlık Bakanlığı, Mersin Kamu Hastaneler Birliği Silifke Devlet Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, MERSİN

ABSTRACT

Solitary-cystic Schwannoma arising from adrenal gland is seen extremely rare. Its frequency in our country is unknown. Schwannomas are responsible for 1-5% of all retroperitoneal masses and clinical signs are non-specific. They are diagnosed incidentally as in our case and generally their first sign is referred pain. CT and MR are important screening methods. However, the final diagnosis is made by pathological examination. The prognosis is excellent after total resection. It is valuable to present the primary adrenal schwannoma arising from adrenal gland because of its rare incidence in all of the world thus this is the first case in our country.

Key words: Adrenal gland, schwann cells, neoplasm.

ÖZET

Adrenal bezden köken alan soliter kistik schwannom oldukça nadirdir. Ülkemizdeki görülme sıklığı bilinmemektedir. Retroperitoneal kitlelerin %1-5'ini oluşturmaktadır. Klinik bulguları non-spesifiktir. Bizim olgumuzda olduğu gibi tesadüfen saptanırlar ve genel olarak ilk bulguları ağrıdır. Tanıda BT ve MR önemli görüntüleme yöntemleridir ancak kesin tanı patolojik incelemeyle konulur. Rezeksiyondan sonra prognoz mükemmeldir. Adrenal bezden köken alan primer adrenal schwannom dünyada nadir olarak saptanması ve ülkemizde ilk vaka olması nedeniyle yayınlanmaya değer görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Adrenal bez, schwann hücreleri, neoplazm.

Gönderme tarihi / Received: 28.12.2015

Kabul tarihi / Accepted: 07.01.2016

İletişim: İlke Evrim Seçinti Sağlık Bakanlığı, Mersin Kamu Hastaneler Birliği, Silifke Devlet Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Silifke, MERSİN/Türkiye
Tel: 0 5066899626 **E-posta:** ilkevrim@gmail.com

INTRODUCTION

Solitary-cystic Schwannoma arising from adrenal gland is seen extremely rare. Its frequency in our country is unknown. Schwannomas are responsible for 1-5% of all retroperitoneal masses (1). Its clinical signs are non-specific. They are diagnosed incidentally as in our case and generally their first sign is referred pain. CT and MR are important screening methods. However, the final diagnosis is made by pathological examination. The prognosis is excellent after total resection. It is valuable to present the primary adrenal schwannoma arising from adrenal gland because of its rare incidence in all of the world thus this is the first case in our country.

CASE REPORT

63-years old female patient admitted our hospital for the pain of right upper quadrant. Her physical examination, blood pressure and blood and urine biochemistry were in normal limits, including serum cortisol and urine vanilmandelic acid (VMA) and methanephrin. Well-circumscribed mass in right adrenal gland (Figure 1) was detected on ultrasonography and computed tomography. Encapsulated, lobulated, dirty-white-cream colored and elastic mass, in appearance, was resected totally (Figure2). The surface of section has nodular and fibrous appearing and solid structure at areas close to capsule (Figure 2). In the areas close to middle, there were some cystic openings. Tumor consisted of short-crossed fascicles and benign fusiform cells which were showing nuclear "palisading" and curved path in some areas (Figure 3). Pleomorphism, hyperchromasia, marked nucleus, mitosis and necrosis were not found.

Hyaline thickening in vascular structures was remarkable. Whole mass was examined but histomorphological signs belong to normal adrenal tissue was not determined.

In the immunohistochemical examination, tumor cells were stained positive for S-100 (Figure 4), Synaptophysin (Figure 5) and Neuron Specific Enolase (NSE) (Figure 6) while it was not observed in staining for SMA (Actin).

Figure 1. On Computed Tomography was determined a well-circumscribed mass in right adrenal gland (Arrow).

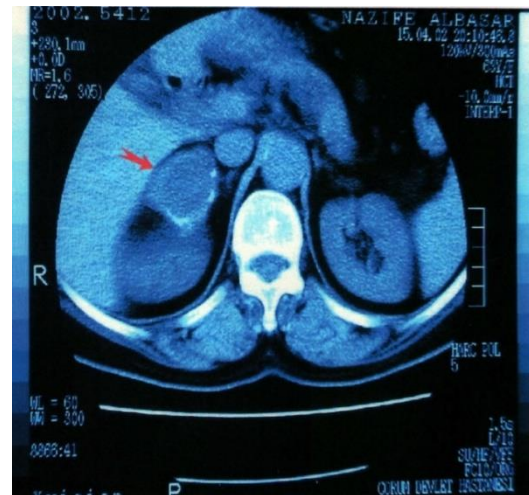


Figure 2. The surface of section has nodular and fibrous appearing and solid structure at areas close to capsule.



Figure 3. Tumor consisted of short crossed fascicles and benign fusiform cells making from place to place nuclear “palisading” and having curved path(H.Ex 200).

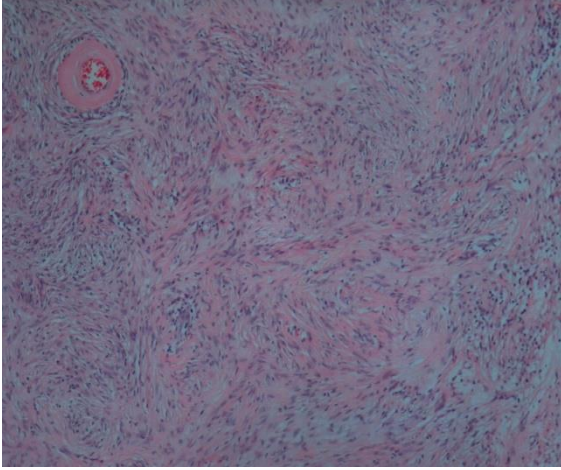


Figure 4. Immunostain for S100 (x400)

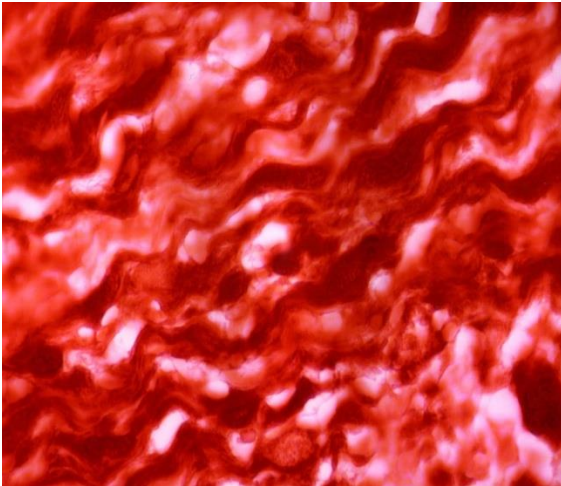


Figure 5. Immunostain for Synapthofyzin (x 400).

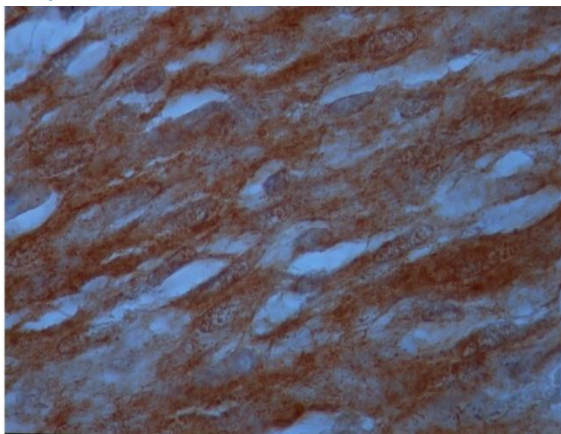
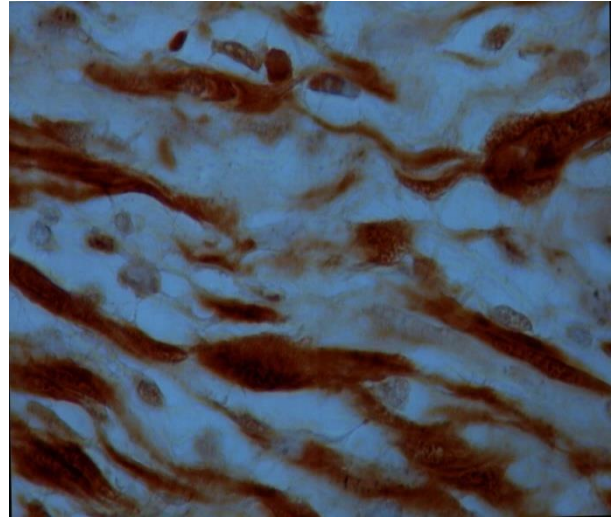


Figure 6. Immunostain for NSE (x 400)



DISCUSSION

Neural system-derived adrenal gland tumors involve primary orjuxta-adrenal schwannoma, adrenal neurofibroma and primary adrenal malignant schwannoma (1,2,3,4).

Schwannomas develop from Schwann cells wich are originating from neural crest (1,4,5,6,7). The most common Schwannomas occur as slow-growing and benign nerves heath tumors in head, neck, upper and lower extremities and the trunk. Schwannomas were foundonly 1% in a large series including 688 retroperitoneal tumors (2) and constitute 1-10% of all retroperitoneal masses (6,7). Retroperitoneal Schwannomas are usually presented with abdominal or back pain but the symptoms are variable (4,6). Preoperative diagnosis is difficult. Most of these cases detected incidentally. The diagnosis has been always made after pathological examination (4,6,8).

The cystic openings occur depending on parenchymal degeneration in nonfunctional adrenal Schwannomas which have not significant clinique vidence for a long time before diagnosis. The presence of cystic

changes together with a retroperitoneal tumor are frequently seen and these evidence guide to diagnosis of nonfunctional adrenal schwannoma (6, 9).

Benign schwannomas are solitary, homogenous, well-defined and encapsulated masses and do not invade the neighbouring organs and tissues (5). Like the present case, benign schwannomas comprise of Antoni A area which have cystic structures and fusiform cells showing palisadic design, and hypocellular Antony B area. There were not typical and/or atypical mitosis, pleomorphism, hyperchromasia, prominent nucleolus, necrosis and capsule and/or angiolymphatic invasion in our case.

The present case is valuable for presentation because it has been revealed that an adrenal-derived mass should be considered if there is not any ethiological reason in the patients who is admitted the clinic for abdominal and/or back pain. When reviewed the literature, it was found that Primary Adrenal Schwannoma was not observed in our country so far and the present case would be acceptable as the first case.

REFERENCES

1. Ronald A. DeLellis, Ricardo V. Lloyd, Philipp U. Heitz, editor. WHO Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of Endocrine Organs. Lyon, IARC Press. 2004; 116, 136-8.
2. Jow W, Satchidanand S, Spinazze E, Lillie D. Malignant juxtadrenal schwannoma. *Urology* 1991;38(4):383-6.
3. Yonou H, Goya M, Miyazato M, Miyazato T, Sugaya K, Koyama Y et al. Retroperitoneal schwannoma arising from the adrenal area: a case report. *Hinyokika Kiyo* 1999;45(6):403-5.
4. Amit R.T. Joshi, M.D. Brief Report, Surgical Management of Incidental Adrenal Schwannomas. *American Surgeon* 2011;77(5):89-90.
5. Nazli O, Cal C, Hekimgil M, Tunçyürek M. Juxtadrenal schwannoma. *Int Urol Nephrol* 1998;30(1):25-9.
6. Kanthan R, Senger J L, Kanthan S. Three uncommon adrenal incidentalomas: a 13-year surgical pathology review. *World J Surg Oncol* 2012;10: 64.
7. Konstantinos TG, Dimitrios T, Panagiotis KB, Nikolaos MV, Ioannis F, Andreas M et al. Laparoscopic resection of an adrenal schwannoma. *JSL* 2012;16(4):663-7.
8. Kuruba R, Gallagher SF. Current Management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:34-46.
9. Ikemoto I, Yumoto T, Yoshino Y, Furuta N. Schwannoma with purely cystic form originating from the adrenal area: a case report. *Hinyokika Kiyo* 2002; 48(5):289-91.

ATYPICAL PRESENTATION OF UTERINE CERVIX CANCER: A CASE REPORT

Uterin Serviks Kanserinin Atipik Prezantasyonu: Olgu Sunumu

Hüseyin Durukan¹, İlay Gözükara², Emel Dilekçi²

¹Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, MERSİN

²Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, HATAY

ABSTRACT

Increases of uterine cervical adenocarcinoma incidence have been observed in recent years. In this report, we present a rare case of cervical adenocarcinoma, which mimics vesicovaginal fistula. A 40-years-old multigravida patient presented with involuntary leakage of urine that began 6 months ago following dilatation and curettage for her pregnancy with missed abortion. During pelvic examination, exfoliation and wetness inperineum was observed but the 'cough stress test' was negative. Nulliparous healthy cervix with clear watery discharge was also observed. Laparotomy with total abdominal hysterectomy and abdominal washing were done. Histological examination revealed diagnosis of cervix adenocarcinoma without lymphovascular and perinueronal invasion and also endometrial adenocarcinoma located on two different focuses without myometrial invasion. An effusive watery vaginal discharge that evaluated mistakenly as urine may be produced by the malignant gynecological adenocarcinoma.

Key words: Symptoms, uterine cervical adenocarcinoma, vaginal discharge.

ÖZET

Son yıllarda uterin serviks adenokarsinom insidansında artış izlenmektedir. Bu yazıda klinik olarak vezikovajinal fistülü taklit eden bir servikal adenokarsinom vakası sunuldu. Kırk yaşında multigravid hasta istemsiz idrar kaçırma şikayeti ile başvurdu ve şikayetlerinin 6 ay önce missed abortus nedeniyle yapılan küretaj sonrası başladığını belirtti. Pelvik muayenesinde perineal bölgede ıslaklık ve eksfoliatif değişiklikler mevcuttu fakat öksürük stress testi negatifti. Sağlıklı görünümde nullipar serviksten gelen şeffaf, su benzeri akıntı vardı. Laparotomi ile total abdominal histerektomi ve abdominal yıkama yapıldı. Histolojik incelemede lenfovasküler ve perinöral invazyonu olmayan serviks adenokarsinomu ayrıca iki lokasyonda myometrial invazyonu olmayan endometrial adenokarsinom tespit edildi. Sonuç olarak yanlışlıkla idrar olarak değerlendirilebilecek yoğun su benzeri vajinal akıntı malign jinekolojik adenokarsinomun göstergesi olabilir.

Anahtar kelimeler: Semptomlar, uterus serviks adenokarsinom, vajinal akıntı.

Gönderme tarihi / Received: 09.12.2015 Kabul tarihi / Accepted: 15.02.2016

İletişim: Hüseyin Durukan Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin/Türkiye

Tel: +905053745857 E-posta: huseyindurukan@gmail.com

INTRODUCTION

Cervical cancer encompasses several histologic types, of which squamous cell carcinoma is the most common. The incidence of invasive cervical adenocarcinoma and its variants has increased dramatically over the past few decades; this cell type now accounts for about 25 percent of all invasive cervical cancers diagnosed in the United States (1).

Clinical manifestations of cervical adenocarcinoma are similar to squamous cell carcinoma. Many women are asymptomatic and when symptoms occur, post-coital bleeding is the most common one (2). In some cases, a cervical mass is incidentally detected during pelvic examination. In this report, we present a case of cervical adenocarcinoma with atypical presentation.

CASE REPORT

A 40-years-old multigravid woman presented with involuntary leakage of urine that began 6 months ago following dilatation and curettage of her pregnancy with the diagnosis of missed abortion. She also complained about menstrual irregularity. She had three cesarean deliveries in her medical history. During pelvic examination, moist and exfoliation of perineum was observed but the 'cough stress test' was negative and nulliparous healthy cervix with clear, water like discharge was also observed. Cervical cytology could not be performed because of vaginal pooling. Transvaginal ultrasonography suggested suspicious fistula formation between urinary bladder and uterus located on cesarean incision scar. However the three swab test with the bladder filled with methylene blue was negative. Cystography and intravenous urography were also normal. Her

laboratory findings including complete blood count, renal and liver functions, and urinalysis were in normal range.

The informed consent of the patient for diagnostic laparotomy and possible further hysterectomy were gathered before surgery. Beside the presence of mild fluid accumulation, uterus was slightly greater than normal size and unexpectedly soft regarding tissue consistency and a solid lesion was palpated under urinary bladder with normal appearing ovaries and tubes. Abdominal hysterectomy was performed together with sampling of the accumulated fluid in abdomen with the suspicion of utero abdominal fistula. The solid mass was revealed to be a firm mass of uterine cervix as tissue dissection advanced. The operation was ended without further intervention and suspicion suggesting malignancy. Macroscopic examination of the pathologic specimen showed rough plication of endometrial cavity including serous fluid filled smooth uterus and barrel shaped cervix (Figure 1). Microscopic examination revealed cervix adenocarcinoma without lymphovascular and perinueronal invasion and also endometrial adenocarcinoma located on two different focuses with 0.3 and 0.6 mm diameter without myometrial invasion. Abdominal washing was also malignant. She has undergone definitive surgery and chemotherapy afterwards.

DISCUSSION

Invasive cervical cancer is one of the most common malignancies in women (3). The mortality and incidence of cervical cancer have dramatically declined over the past five decades as a result of successful screening programs (4).

Figure 1. Macroscopy (a, b) and ultrasonography (c) of cervix and uterus.



However adenocarcinoma of the cervix has become more common over the years, while squamous cell carcinoma has become less prevalent. Squamous cell carcinoma precursors are frequently diagnosed in Pap smears, and can generally be readily visualized by colposcopy and eradicated. On the other hand, adenocarcinoma precancerous lesions are often difficult to diagnose, and invasive adenocarcinoma is usually present by the time the tumor is detected (5, 6). The most common symptoms at presentation are irregular or heavy vaginal bleeding and post-coital bleeding (2). Some women complain about a vaginal discharge that may be watery, mucoid, or purulent and malodorous. This is a nonspecific finding and may be mistaken as in our case. Watery vaginal discharge was considered as urine in light of her medical history. Mowat and Land (7) reported a similar case report-presenting symptom of profuse watery vaginal discharge, which was initially evaluated as urinary incontinence or a fistula. Their case had

these symptoms for 11 years with normal cervical examination and smears. Even though we could not perform Pap smear test in our case, cervical examination did not remind us cervical pathology. Substantially the certain reason of watery discharge was realized intraoperatively.

There are also other unusual presentation forms of cervical adenocarcinoma in the literature. Pelvic or lower back pain radiating lower extremities may also project advanced disease that was absent in our case. Gastrointestinal or urinary symptoms, such as pressure-related complaints, constipation hematuria, hematochezia, are uncommon and suggest advanced disease. Gotoh et al. described an extremely rare case of cervical adenocarcinoma with large cystic lesions (diameter of more than 10 cm), which resulted in urinary obstruction. It is noteworthy that the large multiple-cystic tumor in the douglas pouch without accompanying watery discharge was difficult to differentiate from ovarian tumor (8).

Abdulhathi et al. reported a case of cervical adenocarcinoma presenting primarily as advanced ovarian cancer with the primary site totally asymptomatic (9). In their report, the patient presented with ovarian mass and the cervical carcinoma was totally asymptomatic and discovered post operatively after the histologic examination. Yamashita et al. reported a cervical adenocarcinoma case resemble nabothian cyst and the patient had only mucoid vaginal discharge clinically (10). These tumors as well as being subtle and presenting in diverse clinical findings may also obstruct the pathological diagnosis and microscopic evaluation may also be challenging (11).

As a conclusion, there is no certain clinical presentation for cervical adenocarcinoma. When a patient presents with a history of effusive watery vaginal discharge, an initial step is establishment of the fluid being whether urine or not. This may play an essential role in the differential diagnosis and management of disease.

REFERENCES

1. Alfsen GC, Thoresen SO, Kristensen GB, Skovlund E, Abeler VM. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: a population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990. *Cancer* 2000;89:1291-9.
2. DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer. In: *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th ed., Mosby Elsevier, Philadelphia 2007. p.55.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferley J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.
4. Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW; eds. *Principles and practice of Radiation Oncology*. 5th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004; 1532-1609.
5. Sasieni P and J Adams. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet* 2001; 357: 1490-3.
6. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;100:1035-44.
7. Mowat A, Land R. Adenoma malignum presenting as urinary incontinence. *IntUrogynecol J*. 2014;25:1287-9.
8. Gotoh T, Kikuchi Y, Takano M, Kita T, Ogata S, Aida S, et al. An extremely rare case of adenoma malignum with large cystic tumor which resulted in urinary obstruction. *GynecolOncol*. 2002;84:339-43.
9. Abdulhathi MB, Al-Salam S, Kassis A, Ghazal-Aswad S. Unusual presentation of cervical cancer as advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276:387-90.
10. Yamashita Y, Takahashi M, Katabuchi H, Fukumatsu Y, Miyazaki K, Okamura H. Adenoma malignum: MR appearances mimicking nabothian cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162:649-50.
11. Koc N, Ayas S, Sahin D, Cesur S, Uygur D. Diagnostic Difficulty in Macroscopically Invisible Cervical Adenocarcinoma : Case Report. *Eastern Journal of Medicine*. 2015;20:167-70.

GÖĞÜS DUVARINDA BİR AY İÇİNDE HIZLA BÜYÜYEN FİBROSARKOM VAKASI

Fibrosarcoma Case Getting Bigger in Chest Wall in One Month

Ahmet Uluşan¹, Veli Özbek¹, Sertaç Arslan², İbrahim Koç³

¹Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, ÇORUM

²Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ÇORUM

³Viranşehir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, ŞANLIURFA

ÖZET

Toraks duvarı tümörleri nadir olarak görülmesine rağmen agresif bir seyir gösterdiğinden dolayı erken teşhis ve tedavi önemlidir. Tedavide öncelikli olarak cerrahi yöntemler kullanılsa da kemoterapi ve radyoterapi de önemli yere sahiptir. Bu olgu sunumumuzda travma sonrası bir ay gibi kısa bir sürede hızlı bir şekilde progrese olduğu düşünülen, tanı ve tedavide cerrahi uyguladığımız fibrosarkom olgusunu tartışmak istedik. Tümörün hızlı bir şekilde progrese olması lezyonun malign olabileceğini düşündürdü. Patoloji sonucu fibrosarkom olarak raporlandı. Sonuç olarak travmanın bu tarz malign tümörlerin progresyonunda bir etken olabileceğini ve tanı olarak ön planda malignite düşünülen olgularda tedaviye zaman kaybetmeden başlanması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Cerrahi, fibrosarkom, toraks.

ABSTRACT

Although thoracic wall tumors are rare, early diagnosis and treatment are important because they show an aggressive course. Although surgical methods are the primary treatment chemotherapy and radiotherapy are also important during the diagnostic procedure. In this case report, we wanted to discuss fibrosarcoma which grow up quickly in a short period of time like a month following a trauma, in which we performed surgery in diagnosis and treatment of the disease. The tumor grew rapidly, suggesting that the lesion was malignant. Pathologic result confirmed the diagnosis of fibrosarcoma. Pathology result was reported as fibrosarcoma. As a result, we think that trauma may be a factor in the progression of these types of malignant tumors, and that diagnosis should be initiated before the time of treatment for patients with suspected malignancies.

Key words: Surgical, fibrosarcoma, thorax.

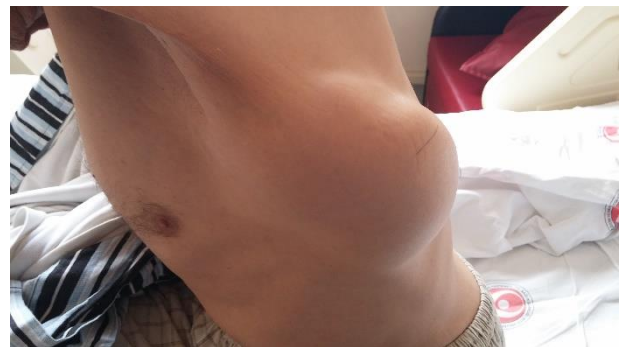
GİRİŞ

Göğüs duvarı tümörleri, göğüs duvarını oluşturan kemik kas iskelet sisteminden gelişen lezyonlardan meydana gelir. Yarıdan fazlası malign karakterde olup, değişik serilerde %50-80 olarak bildirilmiştir. Bu tümörler tüm torasik neoplazmaların %5'ini, tüm malign tümörlerin %1-2'sini oluşturmaktadır(1-3). Toraks duvarının primer tümörleri ender olarak görülmekle birlikte, bu tümörlerin yarıdan fazlasını metastatik tümörler veya akciğer, mediasten, meme veya plevral tabanlı kitlelerin lokal invazyonu sonucu ortaya çıkan lezyonlar oluşturmaktadır (4). Primer malign göğüs duvarı tümörlerinin yaklaşık %55'i kıkırdak ve kemik dokudan köken alırken %45'i yumuşak dokulardan köken alır(5). En sık karşılaşılan primer malign göğüs duvarı tümörleri arasında; malign fibröz histiyositoma, kondrosarkom ve fibrosarkom gelmektedir(2). Tanıda detaylı anamnez, fizik muayene önemli yer almaktadır. Daha sonra radyolojik ve biokimyasal olarak araştırılmalıdır. Doku tanısı için de lokal yayılım olasılığı ve sonraki cerrahiye engel teşkil etmesinden dolayı insizyonel veya ince iğne biopsisi önerilmemektedir(6). Tedavi seçenekleri arasında negatif cerrahi sınır elde edilecek şekilde total kitle eksizeyonu en etkin tedavi şeklidir. Bu sunumumuz da; nadir olarak görülen, travma sonrası 1 ay içinde hızlı bir şekilde büyüyen ve tedavi amaçlı cerrahi uygulanan fibrosarkom olgusunu paylaşmak istedik.

OLGU SUNUMU

Yaklaşık 1 ay önce künt travma sonrası 78 yaşında erkek olgu, sırt ağrısı ve sırtta şişlik nedeniyle kliniğimize başvurdu. Şişliğin düşmeden sonra başladığını ifade etti. Fizik

muayenede sol skapula alt ucundan aksillar bölgeye doğru uzanan yaklaşık 10x15 santimetre(cm) boyutunda sert kıvamlı lezyon tespit edildi (resim 1). Kan biyokimyasal değerlerinde önemli bir özellik tespit edilmedi. Çekilen göğüs bilgisayarlı tomografisinde sol skapula alt ucundan posteriora ve kısmen aksillar bölgeye uzanan heterojen kısmen kontrastlanan yaklaşık 15 cm çaplı kısmi düzgün sınırlı lezyon tespit edildi(resim 2). Çekilen vücut tomografilerinde metastaz ile uyumlu görünüm saptanmadı. Yapılan tetkikler sonucu cerrahi olarak kitlenin total olarak eksize edilebileceği kararına varıldı. Operasyon sırasında kitlenin latissimus dorsi kasına ve skapula alt ucuna invaze olduğu görüldü. Skapula alt ucu da kesilerek kas dokusu ile beraber, 4 cm lik sağlam doku kalacak şekilde lezyon total olarak çıkarıldı(Resim 3-4). Serviste takip edilen olgunun operasyon sonrası 3. gün dreni çekildi ve 4. gün taburculuğu planlandı. Takiplerinde herhangi bir sıkıntı yaşanmadı ve patoloji sonucu fibrosarkom olarak geldi. Olgu, onkolojik tedavilerin düzenlenmesi amaçlı onkoloji kliniğine konsulte edildi.



Resim 1. Sol skapula alt ucundan aksillar bölgeye doğru uzanan yaklaşık 10x15 santimetre(cm) boyutunda sert kıvamlı lezyon.



Resim 2. Sol skapula alt ucundan posteriora ve kısmen aksillar bölgeye uzanan heterojen kısmen kontrastlanan yaklaşık 15 cm çaplı kısmi düzgün sınırlı lezyon.



Resim 4. Lezyon eksize edildikten sonra makroskopik görünümü.



Resim 3. Operasyon esnasında cilt insizyonu yapıldıktan sonra lezyonun görünümü.

TARTIŞMA

Fibrosarkom, desmoid tümör ile sık karışabilen, bir bağ dokusu tümörüdür (7). Toraks içinde her yerde görülebilse de genellikle göğüs duvarında ve akciğerde görülür. Çocukluk ve genç erişkinlerde görülen göğüs duvarı yumuşak doku sarkomları arasında ilk sıralarda yer almaktadır (8). Sınırlı literatür ışığında genellikle genç yaşlarda görülmesine rağmen bizim olgumuzda olduğu gibi ileri yaşlarda da görülebilir. Genelde büyük kitle şeklinde bulgu gösterir ve semptom olarak ağrılı şişlik olarak da belirti verebilir. Düşme sonrası şişlik meydana geldiğini ifade eden olgu, travmanın tümörü agresifleştirebileceği konusunda akılda soru işaretleri bırakmıştır. Nadir de olsa bazı kaynaklarda düşük gradeli fibrosarkom olarak kabul edilen fibromatosis olgularında, travmanın etyolojik sebepler arasında yer aldığı belirtilmektedir (8). Ön planda bu tarz tümörler benign düşünülse de tanısız amaçlı eksizyonel biopsi önerilmektedir (6). Olgumuzda kitlenin total olarak çıkarılabileceğini düşündüğünden insizyonel veya iğne aspirasyon biopsisi yapılmadı. Tedavi için geniş rezeksiyon gerekmektedir. Tümör en az 4-6 cm.lik temiz cerrahi sınır olacak şekilde rezeke edilmelidir (9). Biz de olgumuz da en az 4 cm lik temiz cerrahi sınır olacak şekilde hatta skapula alt ucuna invazyon nedeniyle kemik doku ile lezyon total olarak eksize etmek kaydıyla cerrahi tedavi uyguladık. Bu tarz tümörlerde cerrahi sınırdaki tümörün olması veya şüphesi durumunda operasyon alanına radyoterapi uygulanabilir ve yine bu tarz yüksek gradeli lezyonlarda operasyon sonrası kemoterapide eklenebilir (10). Olgumuzunda patoloji sonucu yüksek gradeli olması nedeniyle onkoloji kliniği tarafından kemoterapi verilmesi uygun görüldü. Sonuç olarak bu tarz hızlı progrese olan toraks duvarı tümörlerinde minimal invaziv tanı yöntemleri ile vakit geçirmeden bir an önce cerrahi tedavi düşünülmez. Bu olgumuzda da olduğu gibi travmanın bu tarz tümörlerde

tetikliyici bir etkisi olabileceği akılda tutulmalıdır.

REFERANSLAR

1. Park BJ, Flores RM. Chest Wall tumors. In: General Thoracic Surgery, Shields TW, LoCicero III J, Reed CE, Feins RH. 2005; Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia p:669-77
2. Pairolero PC. Chest Wall tumor. In: Shields TW, LoCicero, Ponn RB. General Thoracic Surgery. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2000:589-98
3. Miller Jr J. Surgical resection of the chest wall including the sternum. In: Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds). Mastery of Cardiothoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998: 186-95
4. Pairolero PC, Arnold PG. Chest wall tumors: Experience with 100 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;90:367-72
5. Incarbone M, Pastorino U: Surgical treatment of chest wall tumours. World J Surg 2001;25:218-30
6. Cangir A.K, Şahin E, Kutlay H Özdemir N, Güngör A, Kavukçu Ş (et al). Primer Malign Toraks Duvarı Tümörü "37 Olgunun Retrospektif Analizi". Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2001;49(3):386-9
7. Oğuzkaya F, Hazdıraz L. Göğüs Duvarı Tümörleri. İç: Ökten İ, Kavukçu H.Ş. Türk Göğüs Cerrahisi Derneği Göğüs Cerrahisi Kitabı. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık hiz.tic.ltd.şti. 2013:859-64
8. Oruç M, Meteroğlu F, Elbey A, Şahin A, Monis S. Göğüs Duvarında Agresif Fibromatosis Olgusu. Respiratory Case Reports 2015;4(1):53-5
9. Bostancı K. Göğüs Duvarı Tümörleri ve Cerrahi Tedavisi. İç: Yüksel M, Balcı A.E. Göğüs Cerrahisi Kırmızı Kitap. 2. Baskı. İstanbul: No-bel Maatbacılık San.Tic.Ltd.Şti. 2015:571-9
10. Erşen E, Kaynak K. Göğüs Duvarının Primer Yumuşak Doku Sarkomları. Türk Onkoloji Dergisi 2015;30(Ek 1):42-5

İZOLE PARANAZAL SİNÜS MİÇETOMASI: İKİ OLGU ÜZERİNE TARTIŞMA

Isolated Paranasal Sinus Mycetoma: Review of Two Cases

Setaç Düzer¹, Abdulvahap Akyiğit¹, Günay Yaşar², Cahit Polat¹, Hasan Çetiner¹, Öner Sakallıoğlu¹

¹Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

²Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, ELAZIĞ

ÖZET

Paranasal sinüslerde enfeksiyona neden olan en sık fungal etken aspergillustur. Bu tipteki enfeksiyonda en sık maksiller sinüs tutulur. Ancak sfenoid sinüste nadiren görülür. İzole sfenoid sinüs lezyonları yaygın değildir ve non-spesifik şikayetlerle başvururlar. Klinik olarak non-invaziv sinüzitler allerjik fungal sinüzit veya mantar topu (miçetom) olarak görülebilir. Mantar topları tek sinüste yerleşir ve kronik sinüzit semptomlarını taklit ederler. Bizim vakalarımızın biri maksiller sinüs diğeri sfenoid sinüste izole olarak yerleşmiş olan iki adet miçetoma vakasıydı. Vakalarımıza endoskopik sinüs cerrahisi uyguladık. Ve takiplerinde herhangi bir sıkıntıyla karşılaşmadık. Biz bu makalede nadir görülen bu vakalara yaklaşımımızı benzer makalelerle birlikte tartıştık.

Anahtar kelimeler: Paranasal, sinüs, miçetoma, sfenoid.

ABSTRACT

The most frequent fungal agent causes to paranasal sinus infection is aspergillus. This type infection mostly involves maxillary sinus, but sphenoid sinus rarely involves. Isolated sphenoid sinus lesions are an uncommon entity and cause the non-specific complaints. Clinically, non-invasiv sinusitis can occur as allergic fungal sinusitis or fungus balls (mycetoma). Fungus balls are seen in one sinus and represent mimicking the symptoms of chronic sinusitis. We reported two mycetoma cases which one was isolated in maxillary sinus and other one was isolated in sphenoid sinus. We performed endoscopic sinus surgery in our cases and we encountered no problem in postoperative term. We discussed our approaches to rarely seen mycetoma cases with the literature.

Key words: Paranasal, sinus, mycetoma, sphenoid.

GİRİŞ

Paranasal sinüsün aspergillus enfeksiyonları sıklıkla tek sinüste ve genellikle maksiller sinüste görülmekte, bunu ikinci sıklıkla sfenoid sinüs takip etmektedir (1). Sfenoid sinüsün izole patolojileri bütün sinüs patolojilerinin %1-2'sini teşkil etmektedir. Sfenoid sinüs izole yerleşimi ve zor ulaşılan anatomik özelliklerinden dolayı sıklıkla ihmal edilmektedir (2). 13 adet önemli nöral ve vasküler yapıyla sfenoid sinüs yakın ilişki içindedir (3). Bu yüzden, sfenoid sinüsle ilgili bir patolojide tanı ve tedavideki bir gecikme özellikle immün yetmezlikli hastalarda ciddi sekellerle sonuçlanabilir. İzole sfenoid sinüs hastalıklarında belirtilerin nonspesifik olması nedeniyle tanı koymada zorluklar yaşanabilir (4). %80'e varan oranda baş ağrısına ilaveten pürülan rinore, retrofarengeal akıntı, nazal obstrüksiyon, görme bozuklukları ve sinir defisitleri inflamatuvar veya neoplastik sfenoid sinüs patolojilerine eşlik edebilir (3, 4). Biz bu makalede izole paranasal sinüs patolojisi olan iki vakanın tanı ve tedavisini tartıştık.

OLGU SUNUMU

Birinci vakamız sol yanağa vuran retroorbital baş ağrısı ve seröz akıntı şikayetleri ile kulak burun boğaz kliniğine başvuran 67 yaşında erkek hastaydı. Hikayesinde bu şikayetlerinin bir yıldan fazladır olduğunu, birkaç kez hekime başvuruda bulunduğunu belirtti. Hasta bu süre zarfında birkaç kez antibiyotik, antienflamatuvar tedavi aldığını daha sonradan ise alerjik rinit ön tanısı ile antihistaminik ve lokal steroid spreyler kullandığını söyledi. Hastanın özgeçmişinde bir özellik yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde nazal pasajlar açık, mukozalar hafif soluktu ve seröz sekresyon

vardı. Endoskopik bakıda genel muayeneye ek olarak sol sfenoetmoid bölgede minimal polipoid yapılar saptandı. Bunun üzerine hastaya paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi(BT) çekilmesine karar verildi. Hastanın paranasal sinüs BT görüntülemesi sol sfenoid sinüsü dolduran patoloji dışında doğaldı(Şekil1A,B). Bunun üzerine hastaya endoskopik sinüs cerrahisi planlandı.

Hastaya genel anestezi altında sol endoskopik sfenoid sinüs cerrahisi uygulandı. Cerrahi sırasında dekonjestan uygulanması sonrasında sfenoid sinüs ostium hizasındaki polipler alındı. Bu sırada sinüs ostiumundan mukoid sekresyon gelişi görüldü. Ostium genişletildiğinde sinüs içerisinde kahverengi beyaz görünümde mantar topunu andıran kitleyle karşılaşıldı(Şekil 2). Patoloji sfenoid sinüsten tamamen temizlendi. Buradan alınan örneklerin patolojik incelemesinde Gomori Methenamine Silver; Roche ventana, Tucson, Arizona, USA boyamada septasyon ve dallanmalar gösteren fungal hifalar içerdiği gözlendi (Şekil 3A). Ve Periodic Asit Shift; Roche ventana, Tucson, Arizona, USA boyama pozitif. Bu bulguların aspergillus ile uyumlu olduğu rapor edildi.

Diğer vakamız ise 52 yaşında kadın hastaydı. Hastanın sağ yanakta üst dişlere yansıyan ağrı ve burun akıntısı şikayeti vardı. Hastanın yapılan muayenesinde sağ orta meada ödem ve düzensiz görünümlü polip benzeri yapı mevcuttu. Hastanın çekilen bilgisayarlı tomografisinde sağ maksiller sinüsü dolduran yer yer kalsifikasyon içeren kitle görüldü(Şekil 4A). Ayrıca çekilen manyetik rezonans görüntüleme kontrastlı T1 görüntüde çevresel kontrastlanması olan enflamatuvar patoloji düşünüldü (Şekil 4B). Hastaya endoskopik olarak sağda unsinektomi sonrası orta meadaki patolojik dokular alınarak

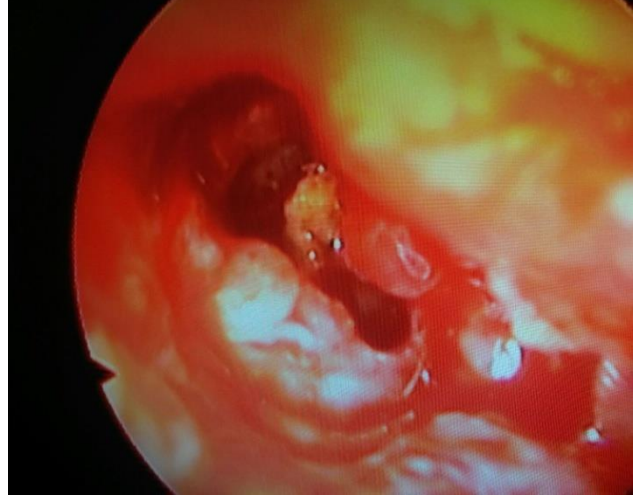
maksiller sinüs ostiumu genişletildi. Sinüs içeriği temizlenerek spesmen patolojik incelemeye yollandı. Spesmenin yapılan patolojik incelemesinde aspergillus miçetoması için patognomonik fruiting head görünümü saptandı (Şekil 3B).

Operasyon sırasında hastalarda minimal kanama nedeniyle tampon gereksinimi duyulmadı. Operasyon sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hastaların semptomlarında belirgin bir düzelme oldu. 1. vakamızın postoperatif üçüncü aydaki endoskopik sfenoid sinüs görüntüsünde sfenoid ostiumu yeterli genişlikte ve sinüs içi mukozası doğaldı. 2. vakamızın ise 1. yıldaki endoskopik muayenesinde sinüs ostiumu yeterli genişlikte ve sinüs içi mukozası doğaldı.

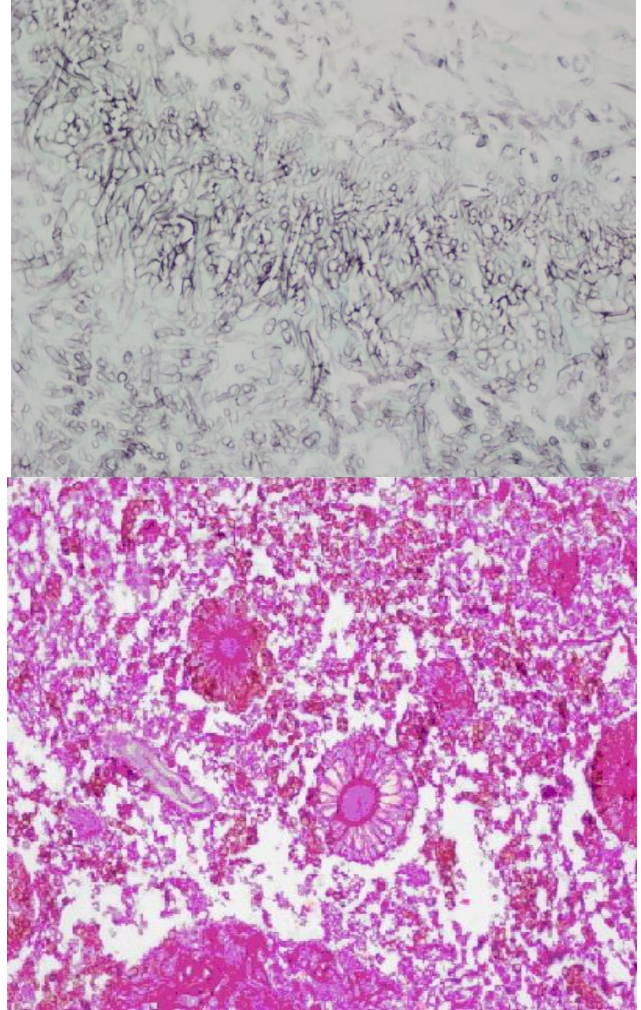
Şekil 1. A,B: Axial ve sagittal kesit paranasal bilgisayarlı tomografide izole sfenoid sinüs patolojisi görülmekte.



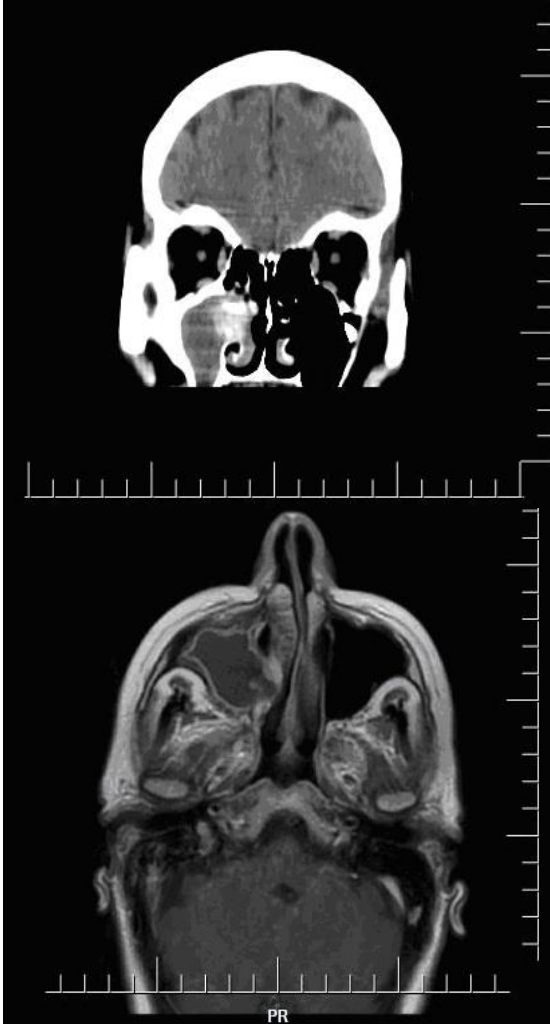
Şekil 2. Sfenoid sinüs ostiumu açıldığında görülen mantar topu.



Şekil 3. A,B: Septasyon ve dallanmalar gösteren fungal hifa görünümü. Patognomonik fruiting head görünümü.



Şekil 4. A,B: Bilgisayarlı tomografide sağ maksiller sinüs içini dolduran patoloji görülmekte. Kontrastlı T1 MR görüntüsünde çevresel kontrastlanması olan patoloji görülmekte.



TARTIŞMA

Paranasal sinüslerin fungus enfeksiyonları nadir görülmekte olup son yıllarda rapor edilen vaka sayısında artma gözlenmektedir. İzole sfenoid sinüs hastalıkları genellikle gizli başlangıçlı ve nonspesifik semptomlarla gelmektedir. Aynı zamanda sfenoid sinüsü etkileyen değişik patolojiler benzer semptomları paylaşabilirler. Baş ağrısı en sık semptomken beraberinde pürülan nazal-nazofarengeal akıntı

eklenebileceği gibi, bizim birinci vakamızda görüldüğü üzere seröz akıntı ve burun kaşınması gibi semptomlarla da gelebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Sfenoid sinüs patolojisinde tanı; hikaye, fizik-endoskopik muayene ve radyolojik görüntülemeye dayalıdır. Endoskopik nazal muayenede sfenoetmoid reses bölgesinde kompleks bulgular saptanabilir. Yapılan bir çalışmada normal görünümlü sfenoetmoid resesin, sfenoid sinüs patolojisini dışlanmaması gerektiğini vurgulamıştır. BT ve manyetik rezonans görüntüleme teknolojisindeki ilerlemelerle izole sfenoid sinüs patolojisinin tanısında artma saptanmıştır (3, 4).

Paranasal sinüslerde fungal enfeksiyon nadir görülmektedir. Fungal sinüzitler; alerjik fungal sinüzit, miçetoma(mantar topu), akut fulminan form ve kronik invaziv form olmak üzere dört tipte sınıflandırılmaktadır. Bu dört tip fungal sinüzitten ilk ikisi noninvaziv iken, son ikisi invaziv olup hızla ilerler ve ciddi hastalık tabloları oluşturur (5-7). Yapılan bir çalışmada 27 vakalık fungal sinüzit serisinde 11 mantar topu, dokuz alerjik fungal sinüzit, üç akut fulminan sinüzit ve iki adet kronik invaziv form saptanırken iki vakada herhangi bir gruba dahil edilememiştir (8).

Paranasal sinüslerin aspergillozisi immünokompetent kişilerde şiddetli semptomlara yol açmazken, immün sistemi zayıflatan ek sistemik hastalık mevcudiyetinde hastalığın kliniği ağır seyretmektedir(9).

Sfenoid sinüs cerrahisinde cerrahi teknik olarak endoskopik transnazal yaklaşım, endoskopik transeptal ve endoskopik transpterigoid yaklaşımlar vakaya göre tercih edilebilir. Son iki yaklaşım neoplazm şüphesinde geniş ekspojuz sağlamak için kullanılabilir. Endoskopik transnazal yaklaşım genellikle tercih edilir.

Transnazal yaklaşım orta meatustan komplet etmoidektomiye takiben veya koananın 1-1,5 cm üzerinde direk yaklaşımla ostium saptanarakta yapılabilir. Transnazal teknikte kullanılan direk yaklaşım en güvenli cerrahiye sağlamaktadır(10). Endoskopik cerrahiye alternatif olarak cerrahi mikroskopun başarılı kullanımı rapor edilmiştir (11).

İzole paranasal sinüs patolojilerinin klinik prezentasyonu sıklıkla nonspesifiktir. Uzun süreli baş ağrısıyla birlikte ek nazal, nazofarengeal ve orbital semptomlar mevcut olduğunda fungal sinüzitler ön tanılar arasında düşünülmelidir. Öncelikli olarak şüpheli yaklaşım, nazal endoskopik muayene ve radyolojik değerlendirme paranasal sinüslerdeki izole patolojilerin erken tanınmasına yardımcı olur. Ve özellikle immün yetmezlikli bireylerde hızlı tanı ve tedavi invaziv fungal sinüzitlerde ölümcül sonuçlardan kaçınılmasını sağlayabilir. Cerrahi tedavi, endoskopik tekniklerdeki çeşitli yaklaşımlarla başarılı bir şekilde ve güvenle yapılabilir.

REFERANSLAR

1. Chao TK. Triple discrete fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;131(6):1014-5.
2. Grillone G, Kasznica P. Isolated sphenoid sinus disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37(2):435-451.
3. Nour YA, Al-Madani A, El-Daly A, Gaafar A. Isolated sphenoid sinus pathology: spectrum of diagnostic and treatment modalities. *Auris Nasus Larynx.* 2008 Dec;35(4):500-8.
4. Sethi DS. Isolated sphenoid lesions: diagnosis and management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 May;120(5):730-6.
5. Blitzer A, Lawson W. Fungal infections of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26(6):1007-35.
6. Houser S, Corey J. Allergic fungal rhinosinusitis: pathophysiology, epidemiology, and diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(2):399-409.
7. Schell W. Histopathology of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(2):251-76.
8. Karci B, Burhanoglu D, Erdem T, Hilmioğlu S, İnci R, Veral A. Fungal infections of the paranasal sinuses. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2001;122(1):31-5.
9. Chopra H, Dua K, Malhotra V, Gupta RP, Puri H. Invasive fungal sinusitis of isolated sphenoid sinus in immunocompetent subjects. *Mycoses.* 2006 Jan;49(1):30-6.
10. Socher JA, Cassano M, Filheiro CA, Cassano P, Felippu A. Diagnosis and treatment of isolated sphenoid sinus disease: a review of 109 cases. *Acta Otolaryngol.* 2008 Sep;128(9):1004-10.
11. Karatzanis AD, Prokopakis EP, Chatzakis NS, Bourolias C, Vardouniotis A, Velegrakis GA. Microscopic endonasal surgery of nasal and paranasal cavities. *Auris Nasus Larynx.* 2008 Dec;35(4):509-14.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP DERGİSİ

YAZIM KURALLARI

1. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisinde; klinik ve temel tıp bilimleri ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler ve editöre mektup yayınlanır.
2. Dergi 3 ayda bir olmak üzere yılda dört sayı / bir cilt olarak yayınlanır. Dergimizde yazı gönderme ve işlem ücreti alınmamaktadır.
3. Gönderilen yazıların daha önce yayınlanmamış olması veya başka dergide değerlendirme aşamasında olmaması gerekmektedir. Hazırlanan yazılar herhangi bir kongrede sunulmuş ise bu durumun gönderilen makalede, kongrenin adı, tarih dipnot olarak bildirilmesi gerekmektedir.
4. Yazıların sorumlulukları yazarlarına aittir. Gönderilen yazının yayınlanabilmesi için, yayın kurulunca tayin edilen danışmanlar tarafından uygun bulunması şarttır. Dergide yayınlanan yazılar için ücret ya da karşılık ödenmez. Kabul edilmeyen yazılar ve ekleri, aksi belirtilmediği takdirde iade edilmez.
5. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Her yayının başında bir Türkçe Özet ve bir İngilizce Abstract olmalıdır. Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli, gereksiz tekrarlardan kaçınılmalı ve kısaltmalar ilk kullanıldığı yerde tanımlanmalıdır.
6. Başvuru mektubunda yazının tüm yazarlar tarafından okunduğu, onaylandığı, yazının bütün yayın haklarının dergimize verildiği, yazıda belirtilen çalışmanın orijinal olduğu, daha önce herhangi bir yerde (kongre bildirimleri dışında) yayınlanmadığı, aynı anda başka bir dergiye (Türkçe veya İngilizce) değerlendirilmek üzere gönderilmediği ve yazının Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi'nin yazım kurallarına aynen uyularak hazırlanmış olduğu ifade edilmeli ve bu amaçla yazarlar isimlerinin karşılığını imzalamalıdır. Ayrıca mektup, yazı ile ilgili tüm yazışmaların gönderilebileceği yazarın isim, adres, elektronik posta adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.
7. Dergiye sunulan çalışmaların "Etik Kurul Onayı" sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar.
8. Yazışma adresinde belirtilen yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dâhil) ve yayına kabul edilen yazıların matbaa provasının düzeltilmesinden sorumludur.
9. Tüm yazılar <http://www.tfd.mku.edu.tr> adresine yüklenmelidir.
10. Yayınlanması istenen çalışmalar; A4 boyutunda, **1.5 Aralıklı, 11 punto** ile sayfanın tüm kenarlarında en az 2,5 cm boşluk olacak şekilde yazılmalı ve toplam 16 sayfayı aşmamalıdır.

11. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisine gönderilen yazılar, aşağıdaki sıraya göre (Başlık, Özet, Metin, Kaynaklar, Tablolar ve Şekiller) düzenlenmeli, Tablo ve Şekiller ayrı sayfalara basılmalıdır.

12. Makalelerin yazımında dilbilgisi kuralları açısından Türk Dil Kurumu Yazım Kılavuzu esas alınacaktır.

Başlık sayfası: Bu sayfada, yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), yazarların tam adları, adresleri ve yazışmadan sorumlu yazarın adı, adresi, faks numarası ve e-posta adresi bulunmalıdır. Başlık kısa, açık ve yazı için uygun olmalıdır. Başlıkta her kelimenin ilk harfi büyük geri kalanı küçük harf ve bağlaçlar küçük harfle yazılmalıdır. Başlık sayfasını takip eden sayfada makalenin sadece başlığı yazar ve kurum adresi vermeksizin yazılmalıdır. Bu yöntem, yazıların uzmanlarca tarafsız bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla uygulanmaktadır.

Özet: Türkçe yazılarda Türkçe ve İngilizce özet olmalıdır. İngilizce yazılarda Türkçe özet de gereklidir. Özet, 250 kelimedenden daha uzun olmamalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altına, en az 3 en fazla 5 kelimedenden oluşan "Index Medicus: Medical Subject Headings" ve "Türkiye Bilim Terimleri" standartlarına uygun anahtar sözcükler bulunmalıdır. Tıbbi Konu Başlıkları için <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> ve/ya <http://www.bilimterimleri.com> adreslerine başvurulabilir.

Metin: Araştırma çalışmalarında; Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma bölümleri, olgu II sunumlarında ise; Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümleri olmalıdır. Bölüm başlıkları büyük harflerle yazılmalıdır. Araştırmaya finansman sağlayan kuruluşa veya çeşitli katkıları için ilgili kişilere kurumları belirtilerek teşekkür edilmeli ve bu bölüm Tartışma ile Kaynaklar arasında yer almalıdır. Yazılarda "Systeme International (SI)" birimleri kullanılmalıdır.

Kaynaklar: Metin içindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve atıf yapıldığı yerde parantez içine alınarak, tek aralık verildikten sonra gösterilmelidir. Kullanılan kaynakların tümü metin sonunda bir liste halinde sunulmalı ve kaynakların tümü metin içinde kullanılmış olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayımlanmamış yazılar kaynak gösterilmemelidir. Referans stilimiz Vancouver'dır. **Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" eklenmelidir.**

Kaynak dergilerde yayımlanmış ise: Kaufman DM, Mann KV, Muijtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. Academic Medicine 2000;75:267-71.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glasscock RJ (Editors). Textbook of Nephrology 1. Baskı, Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 756-760.

Kaynak bir kitap ise: Özcan R. Kalp Hastalıkları 1.Baskı, İstanbul: Sanal Matbaacılık; 2003: 185–194.

Çeviri Kitaptan alıntı için: White DO, Fenner FJ. Medikal Viroloji. Doymaz MZ (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel; 2000.

Kaynak bir tez ise: Zararsız İ. Formaldehitin Sıçan Korteksindeki Prefrontal Alanlar Üzerine Olan Etkisinin İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi ve Buna Omega-3'ün Etkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 2003.

Kaynak bir internet adresi ise: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. <http://www.who.int/en/> 29.05.2002. Ticari olmayan ve hükümetler ile ulusal ve uluslararası bilimsel kurul ve kuruluşların resmi internet sayfaları erişim tarihi belirtilerek kaynak olarak gösterilebilir.

Tablo ve şekiller: Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf, şekil olarak adlandırılır. Metin içinde yazıdaki tüm şekil ve tablolara atıfta bulunulmalıdır. Şekiller (Tablo, Çizim ve Fotoğraflar) cümle sonunda parantez içinde rakam ile belirtilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Fotoğraflar yüksek çözünürlükte, JPEG formatında kayıtlı olarak gönderilmelidir.

13. Olgu sunumları: Olgu sunumları 3 sayfayı geçmemeli ve mümkün olduğunca az kaynak ve şekil kullanılarak hazırlanmalıdır. Özet 100 kelimeyi geçmemelidir.

14. Derleme Yazıları: Derlemeler her dergide ancak belirli sayıda yer alacaktır. Derleme yazılarında yazarın konu ile ilgili deneyimi ve akademik unvanı dikkate alınacaktır. Ayrıca makalede, yazarın kendisine ait en az 2 makalesine atıfta bulunmuş olması gereklidir. Derleme yazıları; başlık, İngilizce başlık ve İngilizce özet, alt başlıklarla bölümlendirilmiş olmalıdır.

15. Editöre Mektup: Daha önce basılmış yazılarla ilgili görüş, katkı, eleştiriler ya da farklı bir konu üzerindeki deneyim ve düşünceler için editöre mektup yazılabilir. Bu tür yazımlar 500 kelimeyi aşmamalı ve tıbbi etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Mektup eğer basılmış bir yazı hakkında ise; yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları belirtilmelidir. Mektup bir konu hakkında deneyim, düşünce hakkındaysa verilen bilgiler doğrultusunda dergi kurallarına uyumlu olarak kaynaklar belirtilmelidir.

16. Yayının baskı öncesi matbaa provası yazışmadan sorumlu yazara gönderilir ve üç gün içerisinde kontrol edilerek dergiye geri gönderilmesi istenir.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

1. The Medical Journal of Mustafa Kemal University will consider for publication papers in the following categories; experimental and clinical articles about basic and clinical medicine, case reports, reviews, letters to the editor.
2. The journal is quarterly (for issues /one volume) in a year. The journal does not charge any article submission or processing charges.
3. Manuscripts are accepted for consideration by Medical Journal of Mustafa Kemal University should have not been published previously, and/or are not being considered for publication elsewhere, and have been approved by each author. The name and the date of the meeting should be written as footnote if manuscripts were presented in any scientific meeting.
4. Responsibility for all published papers belongs to the authors. All manuscripts are sent to expert reviewers by the Editor and only those that received a high enough priority are published in the journal. No payment is made for publication of manuscripts to the authors. Rejected manuscripts and their attachments are not returned, unless otherwise specified.
5. Manuscripts should be written in Turkish or English. Each manuscript should accompany two abstracts in Turkish and English before the Introduction. A simple, understandable and scientific writing style should be adopted in preparation of manuscripts. Unnecessary repetition should be avoided and abbreviations defined where the first time it appears.
6. In cover letter, it should be expressed that this manuscript has been read and approved by all authors, all publication rights of accepted manuscripts have been attributed to the Medical Journal of Mustafa Kemal University study in the manuscript was an original, the paper, in whole or in part, has not been published before, is not under consideration by another journal or publication source, and will not be submitted elsewhere unless and until it is declared unacceptable for publication by this journal. If accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in either the same or another language, without the consent of the Editors and the Publisher this letter also should state that the authors agree to transfer the copyrights of the article to the Medical Journal of Mustafa Kemal University. The signature of all the authors should accompany their names. This letter must contain the name, address, e-mail address, telephone and fax numbers of the author to whom all correspondence concerning the manuscript should be sent.
7. All authors are responsible for the contents of scientific and ethical points of their papers. Nevertheless, editor has the right to request ethical board document.
8. The author indicated as address for correspondence is responsible for all correspondence regarding the manuscript, all revisions (including names and order of authors) and proof reading of the manuscripts accepted for publication.
9. Manuscripts should be submit via <http://www.tfd.mku.edu.tr>

10. Manuscripts should be type-written as in A4 paper dimension, 1.5-spacing throughout, 11 punts, at least 2.5 cm wide margins throughout on each of four sides of the paper and should not be more than 16 pages.

11. Manuscripts should be prepared in the following order: Title page, Abstract, Text, References, Tables and Figures. Tables and Figures should be printed on separate pages. Title page: This page should include title of the study (Turkish and English), the authors, full names, affiliation, the name, address, fax number and e-mail address of the corresponding author. The title should be succinct, clear and informative. Only the first letters of each word should be in capital (except conjunctions). A separate page following the title page should be provided. It should include the title only, but not the authors, names and addresses. This method is intended to help the reviewing process to be done blindly.

Abstract: Manuscripts in English should accompany an abstract in Turkish or vice versa. Abstracts should not exceed 250 words and structured as follows: Aim, Material & Method, Results and Conclusion).

Key words: at least 3 and no more than 5 key words corresponding to "Index Medicus: Medical Subject Headings" and "Turkey Science Terms" standards should be type-written just subsequent to abstracts in English or in Turkish. You may look for Medical Subject in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> and/or <http://www.bilimterimleri.com> addresses.

Text: Research papers should be prepared in the following format: Introduction, Materials & Methods, Results and Discussion. Case reports as Introduction, Case Report and Discussion. Section headings should be typed in capital. Systeme International (SI) guidelines should be followed for units and prefixes. All financial, technical and intellectual support from institutions and individuals should be acknowledged. This section should be placed in between Discussion and References.

References: References should be cited in numerical order in the text, and listed in this order at the end of the paper. They should be shown in parenthesis in the text. All items in the Reference list should be cited in the text and, conversely, all references cited in the text must be presented in the list. Personal views and unpublished work cannot be shown as references. Our References style is Vancouver.

For references published in journals: Kaufman DM, Mann KV, Miujtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. *Academic Medicine*. 2000;75:267-71.

If the reference is a chapter from a book: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glasscock RJ (Editors). *Textbook of Nephrology 1*. Baskı, Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 756– 760.

If the reference is a book: Ozcan R. *Cardiovascular diseases*. 1st edition, Istanbul: Sanal Publishing; 2003: p. 185-194.

If the reference is a thesis: Zararsiz İ. Investigation of toxic effects of formaldehyde on prefrontal areas in rat cortex immunohistochemically and the effect of this impact of omega-3 fatty acids. Ph.D. thesis, Elazig: Firat University, Medical School Department of Anatomy, 2003.

If the reference is an internet address: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. <http://www.who.int/en/> 29.05.2002. Internet addresses of non-profit organizations, governments, national and international scientific boards and associations can be cited as reference. Date of web access should be indicated.

Tables and Figures: All constructions, graphics, pictures, micrograph and radiograph are accepted as figures. Each figure requires title and should be numbered in the order of their mention in the text. Figures (tables, constructions, pictures) should be numbered as in Rome numerals at the end of the sentences in a parenthesis. Footnotes of the figures should be type-written in separate page. Pictures should have high resolution and should be sent as JPEG formation.

12. Case Presentations: Case reports should not be more than 3 pages and should have less reference and figures as possible as. Abstract should not be more than 100 words.

13. Reviews: Reviews should be placed in each volume but in a limited manner. Academic position of the reviewer and at least two citations to own self articles in the review should be paid attention. Reviews should include title, title in English, abstract in English, subtitles in the text and references. Table, graphic, figure or picture should be arranged as abovementioned. Editorial board has right to consider the manuscript among these principles.

14. Letter to Editor: Opinions, critiques, additional information about previous publications, or experiences, point of views in other issues should be written to editor. These writings should not be more than 500 words and should be in ethical frame. Publication year of the journal, volume, number of the pages, title of the article and names of the authors should be expressed if the letter is about publicated issues. The references should be expressed in abovementioned rules if the letter is about own self experience or opinion.

15. Preliminary pressed article will be send to corresponding author and have to be returned in two days after checking.