

ORTADOĞU®

TIP

DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

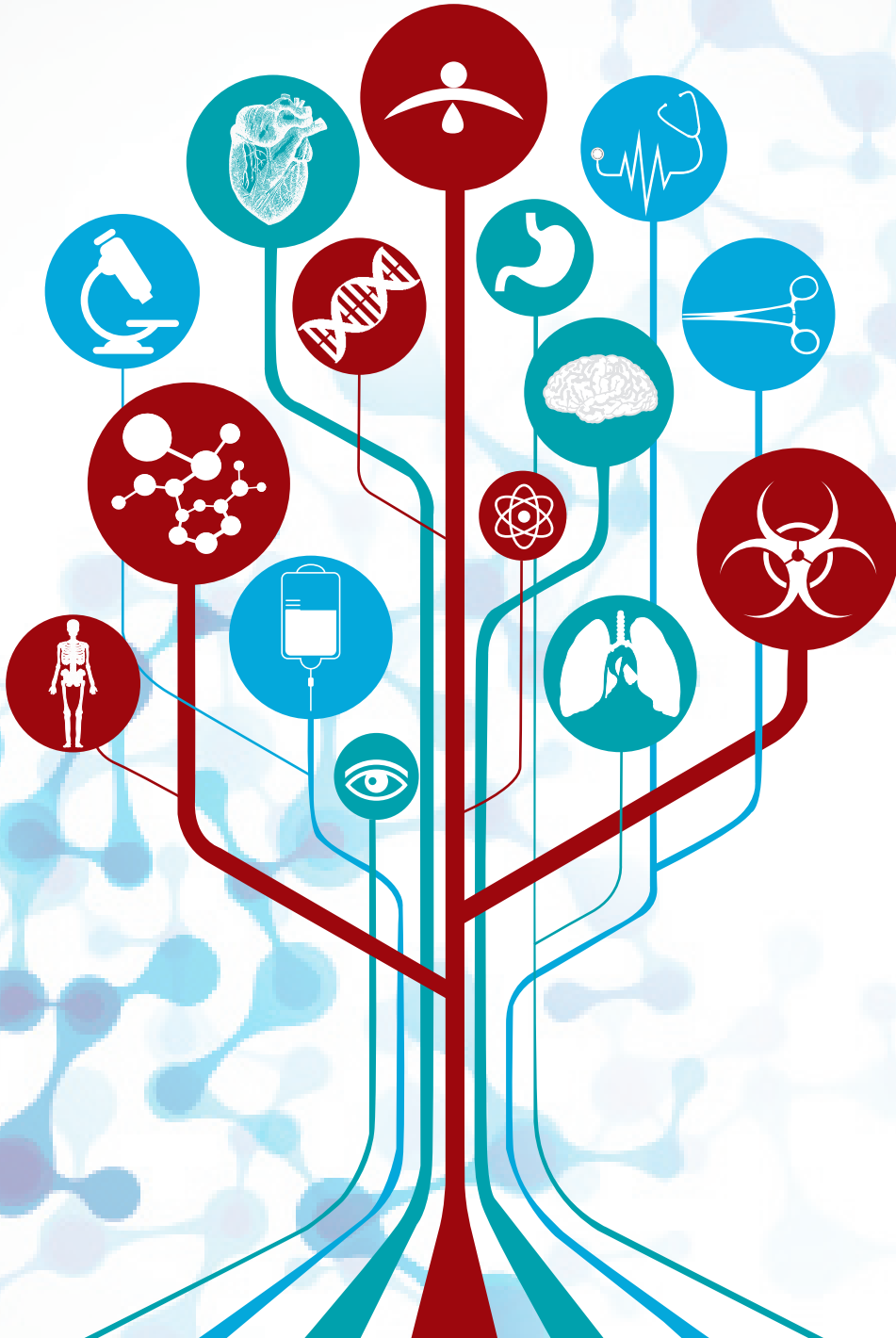


Bilimsel Tıp Dergisi

Eylül 2016, Cilt:8 Sayı:3

ISSN NO: 1309-3630

3 Ayda Bir Yayınlanır





Zytiga

abirateron asetat

ve hayati devam eder



Özellikle yaşlı hastalarda ve kemik metastazları olan hastalarda kemik ağrıları ve kırıkların önlenmesi için Zytiga kullanılmaktadır. Zytiga kullanımı sırasında kemik yoğunluğunun izlenmesi önerilmektedir. Zytiga kullanımı sırasında kemik yoğunluğunun izlenmesi önerilmektedir. Zytiga kullanımı sırasında kemik yoğunluğunun izlenmesi önerilmektedir.



ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

EDİTÖR/ EDITOR

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR YARDIMCILARI/CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Mitat KOZ

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Aydın ÇİFCİ

Dr. Berkant ÖZPOLAT

Dr. Salih CESUR

Dr. Sabri DEMİR

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Mustafa Sancar ATAÇ

YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Şevki Mustafa DEMİRÖZ

İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş. adına

Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

GSM: 0554 571 56 52

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

EYLÜL 2016, Cilt:8 Sayı:3

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 120 TL (4 SAYI)

Yazılarınız Dergi Park Üzerinden Dikkate Alınacaktır.

Makale Gönderim Adresi

<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/ortadogutipdersisi>

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

**TÜRK TIP DİZİNİ, ULAKBİM, EBSCO ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ
KAPSAMINDADIR.**

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Siz değerli okurlarımızla bu yılın 3. Sayısında yeniden buluşuyoruz.

Bu sayımızda yer verdiğimiz orijinal makale, derleme ve vaka takdimleri aşağıda belirtilmiştir.

Dergimizin uluslararası indekslerde yer alması için çalışmalarımız devam ediyor. Her bir yayına DOI numarası vermek üzere yaptığımız çalışma sona yaklaştı.

Yayınlar;

Orijinal Makaleler

- 1- Kronik Hepatit B Hastalarında Tenofovirin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi
- 2- Bir grup Türk populasyonunda meziodenslerin insidansı, özellikleri ve komplikasyonlarının KIBT ile incelenmesi
- 3- Göz Kapağı ve Periküler Bölge Tümörlerinin Histopatolojik Dağılımı
- 4- Yenidoğan İşitme Taraması Sonuçlarımız
- 5- Ailevi Akdeniz Ateşinde Eritrosit Dağılım Genişliği Kolşisin Direncinin Bir Belirleyicisi Olabilir mi?
- 6-Normal Koroner Arterli Hastalarda Trombosit Dağılım Genişliği Koroner Yavaş Akım İle İlişkiliklen Ortalama Trombosit Hacmi ilişkili Değildir

Derlemeler

- 1- AİLELERİN KORKUSU, ATEŞ
- 2-TOPUK AĞRISI

Vakalar

- 1-Hipermetropik astigmat nedeniyle LASEK girişimi yapılan hastada açıklanamayan refraktif sonuç
- 2-Acute Inferior Myocardial Infarction Complicated with Ascending Aortic Dissection:
- 3-Diagnosed by False Lumen Angiography during Catheterization An intracardiac mass comes out of nowhere: a rapidly growing right atrial myxoma.
- 4-Nadir Görülen Bir Lezyon; Dalağın Sklerozan Anjiomatoid Nodüler Transformasyonu; Olgu Sunumu

Teknik yazı

Dergimizle ilgili görüşlerinizi, yayın önerilerinizi ve yayınlanmak üzere göndereceğiniz yazılarınızı bekliyoruz.

Yeni Sayılarda buluşmak üzere esen kalınız.

Saygılarımla

PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ

EDİTÖR



İÇİNDEKİLER

INDEX

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

EFFECT OF TENOFOVIR ON RENAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B	123
KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TENOFOVİRİN BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ	
Cemal BULUT, Fatih TEMOCİN, Necla TÜLEK, Meryem DEMİRELLİ, Gunay ERTEM, Sami KINIKLI, Ali Pekcan DEMİRÖZ, Çigdem HATİPOĞLU	
BİR GRUP TÜRK POPULASYONUNDA MEZİODENSLERİN İNSİDANSI, ÖZELLİKLERİ VE KOMPLİKASYONLARININ	129
KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE İNCELENMESİ	
INCIDENCE AND CHARACTERISTICS OF MESIODENS USING CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY (CBCT) IN A GROUP OF TURKISH POPULATION	
Elif YILDIZER KERİŞ, Özge ÖZÜTÜRK	
GÖZ KAPAĞI VE PERİOKÜLER BÖLGE TÜMÖRLERİNİN HİSTOPATOLOJİK DAĞILIMI	135
HISTOPATHOLOGIC DISTRIBUTION OF EYELID AND PERIOCCULAR REGION TUMORS	
Erhan YUMUŞAK, Zafer ONARAN, Kemal ÖRNEK, Tefvik OĞUREL, Mahi BALCI	
YENİDOĞAN İŞİTME TARAMASI SONUÇLARIMIZ	140
NEWBORN HEARING SCREENING RESULTS	
Gökçe ŞİMŞEK, Serkan TURSUN, Musa AZMAN, Rahmi KILIÇ	
CAN THE RED CELL DISTRIBUTION WIDTH BE A PREDICTOR OF COLCHICINE RESISTANCE IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER?	145
AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ KOLŞİSİN DİRENCİNİN BİR BELİRLEYİCİSİ OLABİLİR Mİ?	
Ahmet OMMA, Sevinç Can SANDIKÇI, Mehmet Emin ENECİK, Orhan KÜÇÜKŞAHİN, Seda ÇOLAK, Yaşar KARAASLAN	
NORMAL KORONER ARTERLİ HASTALARDA TROMBOSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ KORONER YAVAŞ AKIM İLE	152
İLİŞKİLİYKEN ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLİŞKİLİ DEĞİLDİR	
PLATELET DISTRIBUTION WIDTH BUT NOT MEAN PLATELET VOLUME IS ASSOCIATED WITH CORONARY SLOW FLOW PHENOMENA IN PATIENTS WITH NORMAL EPICARDIAL CORONARY ARTERIES.	
Pınar TÜRKER DUYULER, Serkan DUYULER, İker DUMAN, Funda BAŞYİĞİT, Mehmet İLERİ,	

Derleme (Review)

AİLELERİN KORKUSU, ATEŞ	157
FAMILIES AFFAIRS: FEVER	
Serkan TURSUN, Ayşegül ALPCAN	
TOPUK AĞRISI	160
HEEL PAIN	
Turgut KÜLTÜR, Baran SARIKAYA, Ahmet İNANIR	

Vaka Sunumu (Case Report)

HİPERMETROPIKASTİGMATNEDENİYLELASEKGİRİŞİMİYAPILANHASTADAAÇIKLANAMAYANREFRAKTİFSONUÇ	164
UNEXPLAINED REFRACTIVE RESULT IN A PATIENT UNDERGOING LASEK PROCEDURE FOR THE TREATMENT OF HYPEROPIC ASTIGMATISM	
Ömer Faruk RECEP	
DIAGNOSIS OF ASCENDING AORTIC DISSECTION BY FALSE LUMEN AORTOGRAPHY	167
YALANCI LÜMEN AORTOGRAFİ İLE TANISI KONAN ÇIKAN AORT DİSEKSİYONU	
Osman BETON, Süleyman SÜRER, Hatice KAPLANOĞLU, Hakkı KAYA, Mehmet Birhan YILMAZ	
AN INTRACARDIAC MASS COMES OUT OF NOWHERE: A CASE OF RAPIDLY GROWING RIGHT ATRIAL MYXOMA	170
ANİDEN ORTAYA ÇIKAN İNTRAKARDİYAK KİTLE; HIZLA BÜYÜYEN SAĞ ATRİYAL MİKSOMA OLGUSU	
Dincer UYSAL, Kadir ÇEVİKER, Filiz ALKAYA SOLMAZ, Akif ARSLAN, Metin ÇİRİŞ, Turhan YAVUZ	
NADİR GÖRÜLEN BİR LEZYON; DALAĞIN SKLEROZAN ANJİOMATOİD NODÜLER TRANSFORMASYONU; OLGU SUNUMU	173
A RARE LESION; SCLEROSING ANGIOMATOID NODULAR TRANSFORMATION OF SPLEEN; CASE REPORT	
Merve Meryem KIRAN, Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA, Ahmet KUŞDEMİR, Yetkin AĞAÇKIRAN	

Teknik Yazı

KİŞİYE ÖZGÜ TÜMÖR CEVABI	176
Mustafa ALTINBAŞ	

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

DANIŐMA KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr. Cengiz AKALAN	Dr. Fikret ERGÜNGÖR	Dr. Adnan ÖZTÜRK	Dr. Özcan YILMAZ
Dr. Hüseyin AKAN	Dr. Salim ERKAYA	Dr. Faruk ÖZTÜRK	Dr. Sinan YOL
Dr. Hakan AKBULUT	Dr. Kuddusi ERKILIÇ	Dr. Figen ÖZTÜRK	Dr. Tahir YOLDAŐ
Dr. İbrahim AKDAĞ	Dr. Hamit ERSOY	Dr. Gülay ÖZTÜRK	Dr. Fulden YUMUK
Dr. Ramazan AKDEMİR	Dr. Gülfem ERSÖZ	Dr. Ayşenur PAÇ	Dr. Yüksel YUTTAŐ
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Ertuğrul ERTAŞ	Dr. Ömer Faruk RECEP	Dr. Meral SAYGUN
Dr. Mehmet Ali AKKUŐ	Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH	Dr. Remzi SAĞLAM	Dr. Nazmi ZENGİN
Dr. Duygu AKSOY	Dr. Ethem GELİR	Dr. Sinan SARICAOĞLU	Dr. Nurullah ZENGİN
Dr. Murat ALPER	Dr. Faysal GÖK	Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU	Dr. Füsün ÖZMEN
Dr. Mehmet Akif ALTINBAŞ	Dr. Erol GÖKA	Dr. İbrahim Serdar SERİN	Dr. Rajae El AOUAD
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŐ	Dr. Ülker GÜL	Dr. Birgül Asuman SEVİN	Dr. Mikhail EROPKIN
Dr. Ömer ANLAR	Dr. Mustafa GÜLŐEN	Dr. Tezcan SEZGİN	Dr. Lanfranco FATTORINI
Dr. Levent ARAL	Dr. Mehmet GÜMÜŐ	Dr. Ömer ŐAKRAK	Dr. Seyed Mohammad JAZAYERİ
Dr. Ferda ARTÜZ	Dr. Hamit HANCI	Dr. Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT	Dr. Muhammad Amanullah KHAN
Dr. Doğan ATLIHAN	Dr. Őamil HIZLI	Dr. Mustafa ŐAHİN	Dr. Sayoki G. MFINANGA
Dr. Metin AYDIN	Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU	Dr. Őaziye ŐAHİN	Dr. Jamal MUSAYEV
Dr. Nursel AYDIN	Dr. Levent İNAN	Dr. İrfan ŐENCAN	Dr. Janusz Tadeusz PAWESKA
Dr. Mehmet Deniz AYLI	Dr. İsmail İŐLEK	Dr. Dilek ŐENEN	Dr. Pathom SAWANPANYALERT
Dr. Murat BAVBEK	Dr. Defne KALAYCI	Dr. İrfan TAŐTEPE	Dr. Fatih ÖZCAN
Dr. Fahri BAYRAM	Dr. Süleyman KALMAN	Dr. Oğuz TEKİN	Dr. Murat SÖNMEZER
Dr. Ünal BAYIZ	Dr. Sefa KAPICIOĞLU	Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU	Dr. Necla TÜLEK
Dr. Aydın BİLGİN	Dr. Alp KARADEMİR	Dr. Ahmet TOLU	Dr. Mustafa ALTINDİŐ
Dr. Mustafa CENGİZ	Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU	Dr. Sualp TURAN	Dr. Murat TULMAÇ
Dr. Mehmet CITIRIK	Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU	Dr. Sualp TURGUT	Dr. Dilek KOŐAN OĞUZ
Dr. Abdurrahman COŐKUN	Dr. Erkan KAPTANOĞLU	Dr. Hakan TÜRKÇAPAR	Dr. İbrahim DOĞAN
Dr. Harika OKUTAN	Dr. M. Evvah KARAKILIÇ	Dr. Ahmet UÇANER	Dr. Yasin TOKLU
Dr. Mustafa ÇETİN	Dr. Oskay KAYA	Dr. Engin UÇAR	Dr. Mehmet İLERİ
Dr. Aydın ÇİFTÇİ	Dr. Muzaffer KIRIŐ	Dr. Berkant ÖZPOLAT	Dr. Ömer DİZDAR
Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU	Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Yaprak ÜSTÜN	Dr. Ahmet ÖZET
Dr. Nevzat DABAK	Dr. Faruk KÖSE	Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ	Dr. Murat ALBAYRAK
Dr. Bülent DEMİRBEK	Dr. Tankut KÖSEOĞLU	Dr. Vasfi ULUSOY	Dr. Bahadır KÜLAH
Dr. Birol DEMİREL	Dr. Nermin MUTLUER	Dr. Selman ÜNVERDİ	Dr. Turgut ANUK
Dr. Özgür DEREN	Dr. Aysel MİLANLIOĞLU	Dr. Hakan YAKUPOĞLU	Dr. Mustafa ÖVDEN
Dr. Nesrin DİLBAZ	Dr. Öner ODABAŐ	Dr. Bülent YALÇIN	Dr. Nesligül YILDIRIM
Dr. Osman Nuri DİLEK	Dr. Abdurrahman OĞUZHAN	Dr. Samet YALÇIN	Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU
Dr. Ayşenur DOSTBİL	Dr. Metin ORHAN	Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Dr. Őadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ
Dr. Emir DÖNDER	Dr. İbrahim ÖZCAN	Dr. Ayşe Filiz YAVUZ	Dr. Nesrin DİLBAZ
Dr. Murat DURANAY	Dr. Kürőat Murat ÖZCAN	Dr. Metin YILDIRIMKAYA	Dr. Salih İNAL
Dr. Engin DURSUN	Dr. Arif ÖZDEMİR	Dr. Derviş YILMAZ	Dr. Cemal BULUT
Dr. Őamil ECİRLİ	Dr. Onur ÖZLÜ	Dr. Nezaha YILMAZ	Dr. Yahya Cem Erbaő
Dr. Behzat Rüchan ERGÜN	Dr. Cihan ÖZTOPÇU	Dr. Ömer YILMAZ	

Effect of tenofovir on renal functions in patients with chronic hepatitis B

Kronik Hepatit B Hastalarında Tenofovirin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Cemal BULUT², Fatih TEMOCİN¹, Necla TÜLEK², Meryem DEMİRELLİ², Günay ERTEM², Sami KINIKLI², Ali Pekcan DEMİRÖZ², Çigdem HATİPOĞLU²

¹Yozgat State Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Yozgat

²Ankara Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara

Geliş Tarihi : 29.12.2015

Kabul Tarihi : 26.02.2016

ABSTRACT

Aim: Nephrotoxicity is declared as the major side effect of tenofovir. In the present study, the effect of tenofovir on renal functions was evaluated in patients with chronic hepatitis B receiving tenofovir therapy, we tried to obtain a real lifedata.

Materials and methods: Urea and creatinine values of patients were examined and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) and MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) formulae. Creatinine levels were evaluated according to the AKIN (Acute Kidney Injury Network) classification and more than 0.3 mg/dl increase in on-treatment creatinine levels were defined as stage 1 failure.

Results: A hundred and four patients already receiving tenofovir therapy were included in the study. None of the patients had eGFR less than 50 mL/minutes. When the results of all patients were analyzed, an increase in the mean creatinine levels by years was observed which was statistically non-significant (p=0.944). None of the patients required dose reduction or discontinuation of drug therapy.

Conclusion: In conclusion, we might say that development of tenofovir-related nephrotoxicity is not a common occurrence in CHB patients at least during the first years of therapy. However, there is not sufficient data associated with long term tenofovir use since monitoring of patients is required.

Key words: Tenofovir, nephrotoxicity, chronic hepatitis B

Özet

Amaç: Tenofovirle ilişkili olarak bildirilen en önemli yan etki nefrotoksisitedir. Çalışmamızda kronik hepatit B tanısı ile tenofovir tedavisi alan hastalarda, tenofovirin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisi kullanım süresine göre incelenmiştir.

Yöntem ve Gereçler: Onsekiz yaşından küçük, birlikte hepatit C virus (HCV) ya da HIV ko-infeksiyonu olan, tedaviden önce böbrek yetmezliği olan ve ek başka bir ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların üre ve kreatinin değerleri izlenmiş ve tahmini glomeruler filtrasyon hızı (eGFR), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ve MDRD formülleri kullanılarak hesaplanmıştır. Kreatinin seviyeleri AKIN (Acute Kidney Injury Network) sınıflaması temel alınarak değerlendirilmiş ve tedavi süresince kreatin seviyelerinde 0,3 mg/dl'den fazla artış evre 1 yetmezlik olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya tenofovir tedavisi başlanmış olan ve halen kullanan 104 KHB hastası alındı. Takip sırasında 2 hastada kreatin değerlerindeki değişim AKIN sınıflaması evre 1'e uymaktaydı. Bu iki hasta da dâhil hiçbir hastamızda eGFR değeri 50 mL/dk altına düşmemiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama kreatinin değerlerinde zaman içinde bir artış görülmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,944$). Her iki yöntemle bakılan eGFR değerlerinde yıllar içinde anlamlı bir değişim görülmemiştir. Hiçbir hastada doz azaltılmasına veya ilacın kesilmesine gerek duyulmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak; tenofovirle bağlı nefrotoksisite gelişimi KHB hastalarının tedavisinde en azından ilk yıllarda sık karşılaşılan bir sorun değildir. Bununla birlikte tenofovirin uzun süreli kullanım ile ilgili henüz yeterli veri oluşmadığından hastaların izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tenofovir, kronik hepatit B, nefrotoksisite

Introduction

Two billion people have been encountered with hepatitis B globally and currently 250 million people are estimated to carry the hepatitis B virus. About 600 000 people die every year due to hepatitis B infection or end stage hepatic disease related to hepatitis B (1). Large scale cohort studies have shown that high levels of HBV-DNA is closely associated with cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HSC) and today, the main goal of antiviral therapy is to reduce HBV-DNA levels to undetectable levels in patients with HBV infection (2). Lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir disoproxil and telbivudine are oral antiviral agents which suppress the viral production by inhibiting viral replication. The development of resistance to therapy over time is the primary limitation of lamivudine, adefovir and telbivudine (3, 4). Entecavir and tenofovir were approved by the Food and Drug Administration (FDA) for use in patients with chronic hepatitis B (CHB) in 2005 and 2008 respectively (5). Both antivirals are frequently used nucleoside/nucleotide analogues for treatment of hepatitis B owing to their high genetic barrier to resistance and potent action. Rare side effects reported by patients taking entecavir include headache, arthralgia, diarrhea, insomnia, lactic acidosis and fatigue (6). Nephrotoxicity is the major side effect of tenofovir and other rare side effects related to tenofovir include osteomalacia, diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain, extreme fatigue, headache, depression and elevations in serum amylase, triglyceride and creatinine kinase levels (7,8). However, the majority of the side effects related to tenofovir have been reported during use by patients with human immune deficiency virus (HIV) infection and most of them are case reports (4). Although tenofovir has been used in patients with CHB patients for a shorter period of time compared to HIV-infected patients, side effects are not considered

to be significant. Since clinical trials include a selected patient group, results may differ from those obtained during clinical practice. In routine clinical practice, several factors including underlying illnesses of patients and concomitantly used medications as well as direct effect of the drug may lead to the development of nephrotoxicity. In the present study, the effect of tenofovir on renal functions was evaluated in patients with CHB B receiving tenofovir therapy, we tried to obtain a real life data.

Material and Method

This study was conducted with patients diagnosed with CHB and receiving tenofovir therapy beginning from 2008 at Ankara Research and Training Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic. Chronic hepatitis B was diagnosed according to the following criteria: Hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity for at least 6 months and serum HBV-DNA level ≥ 104 copies/mL. Liver biopsy was done in patients with ALT level above upper limit of normal (ULN) or in patients with normal ALT levels over 30 years of age with a positive family history. As mandated by Communiqué for provision of healthcare services (SUT) submitted by the Turkish SSI (Social Security Institution), CHB therapy can be administered to suitable patients who had biopsy-proven HAI (histological activity index) ≥ 6 with a Metavir fibrosis score ≥ 2 (8). Medical files of patients were reviewed retrospectively. Patients who returned to the clinic for follow-up visits every 3 months were included in the study. Patients less than 18 years of age, those with hepatitis C virus (HCV) or HIV co-infection, patients with preexisting renal failure, and patients receiving concomitant drugs were excluded from the study. Demographical characteristics, baseline tests, modified histological activity index-Ishak scores and fibrosis stage and HBV DNA levels were obtained from the files for all patients. Physical examination findings and

laboratory data recorded during the follow-up visits were examined retrospectively. Also, urea and creatinine values of patients were examined and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) and MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) formulae (Table 1.) (9, 10). Creatinine levels were evaluated according to the AKIN (Acute Kidney Injury Network) classification and more than 0.3 mg/dl increase in on-treatment creatinine levels were defined as stage 1 failure (11).

Table 1. MDRD and CKD-EPI equations for GFR estimation

Female ≤0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.7) - 0.329 \times 0.993 \text{Age} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Female >0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.7) - 1.209 \times 0.993 \text{Age} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Male ≤0.9	$141 \times (\text{Scr}/0.9) - 0.411 \times 0.993 \text{Age} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Male >0.9	$141 \times (\text{Scr}/0.9) - 1.209 \times 0.993 \text{Age} [\times 1.159 \text{ if black}]$
MDRD Creatinine equation	Equation for GFR estimation
Male	$175 \times \text{standardized Scr} - 1.154 \times \text{age} - 0.203 \times 1.212 [\text{if black}]$
Female	$175 \times \text{standardized Scr} - 1.154 \times \text{age} - 0.203 \times 1.212 [\text{if black}] \times 0.742$

eGFR: Glomerular filtration rate

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology

MDRD: Modification of Diet in Renal Diseases

SPSS 15.0 for Windows software package was used for statistical analyses. Numerical variables were analyzed using Wilcoxon Signed-Rank Test.

Results

A hundred and four CHB patients already receiving tenofovir therapy were included in the study. There were 58 male (55.8%) and 46 female (44.2%) patients with a mean age of 37 ± 13 years (range: 18 - 69 years). Patients had a baseline mean HBV-DNA of $5255142,4 \pm 212332,1$ IU/mL, mean histological activity index of 7.4 ± 3.1 and mean fibrosis stage of 2 ± 1.1 . Duration of therapy ranged between 15 and 58 months with a mean of 24 months. eGFR rates of patients estimated using CKD-EPI and MDRD equations and urea and creatinine values are shown in Table. 2 by months. During follow-up, the change in creatinine values was consistent with stage 1 by AKIN classification for 2 patients. None of the patients including these two patients had eGFR less than 50 mL/minutes. When the results of all patients were analyzed, an increase in the mean creatinine levels was observed which was statistically non-significant ($p=0.944$). There was no significant change in eGFR values calculated by either equation over years (see Figure). None of the patients required dose reduction or discontinuation of drug therapy.

Table 2. eGFR values calculated by CKD-EPI and MDRD equations and urea and creatinine values of patients receiving tenofovir by months.

Months	Urea Mean (Min.-Max.)	Creatinine Mean (Min.-Max.)	CKD-EPI eGFR Mean (Min.-Max.)	MDRD eGFR Mean (Min.-Max.)
0	28 (15-106)	0.92 (0.64-1.40)	95 (52-133)	85 (50-132)
6	27 (16-51)	0.93 (0.61-1.30)	93 (58-123)	82 (57-112)
12	28 (13-59)	0.94 (0.60-1.57)	93 (57-124)	83 (51-117)
18	28 (16-55)	0.94 (0.57-1.60)	92 (60-139)	83 (54-136)
24	30 (15-50)	0.96 (0.61-1.35)	90 (52-129)	80 (45-134)
36	30 (15-44)	0.96 (0.75-1.31)	92 (67-126)	82 (63-125)
48	31 (20-41)	0.96 (0.80-1.19)	89 (62-118)	79 (58-112)

eGFR: Glomerular filtration rate

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology

MDRD: Modification of Diet in Renal Diseases

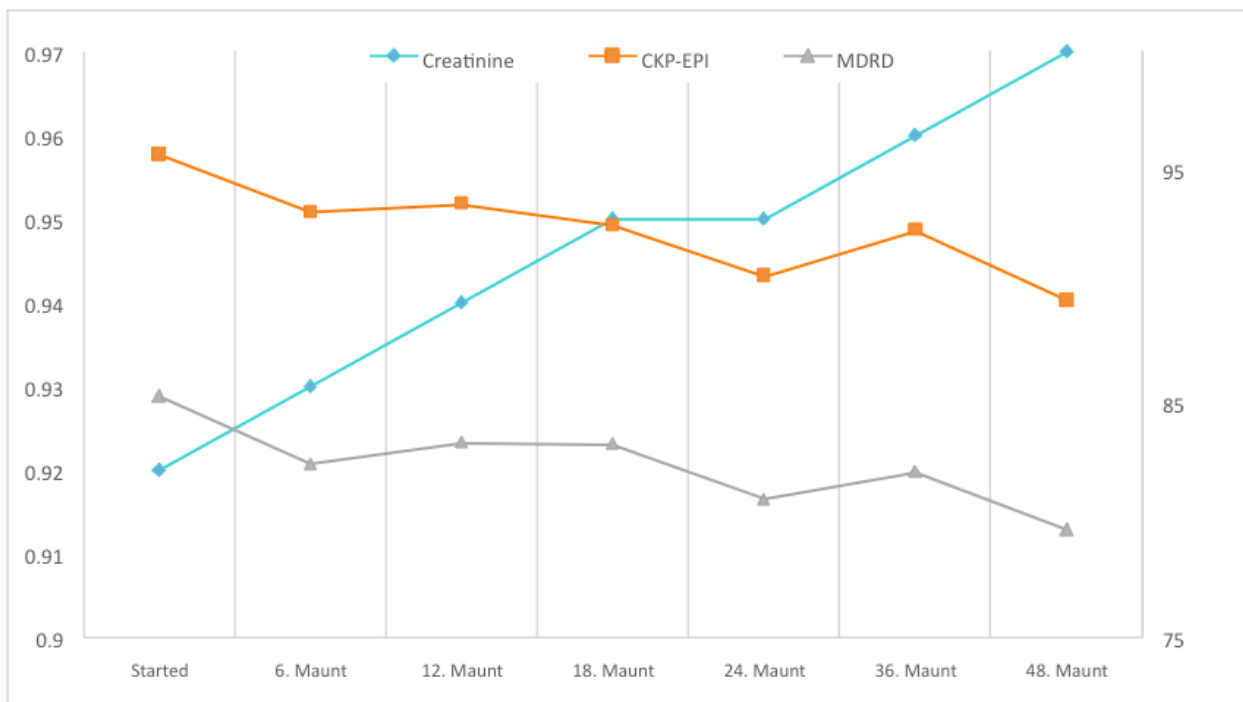


Figure. Changes in mean creatinine and eGFR values over time.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology

MDRD: Modification of Diet in Renal Diseases

Discussion

Major advances were made in recent years in the field of treatment of chronic hepatitis B patients following the introduction of oral antiviral drugs. Although interferons are one of the first-line therapies, they cannot be used for certain patient groups and are poorly tolerated due to their side effects (8). Five antiviral agents in currently use namely lamivudine, adefovir dipivoxil, telbivudine, entecavir and tenofovir disoproxil fumarate are safer and much easier to administer than any interferon (5). Specifically, entecavir and tenofovir are recommended by a number of guidelines as first-line options for the treatment of CHB because of their potency and high genetic barrier to resistance (8,12). One of the major concerns for antiviral use is the lack of knowledge as to when the therapy should be discontinued. Currently, Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) and European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines on hepatitis B patients recommend that antiviral therapy may be given to HBeAg (+) patients until HBeAg seroconversion and undetectable HBV-DNA levels and then therapy may be continued for additional 12 months (8, 12). The time for safe withdrawal of therapy could not be established in HBeAg (-) patients. AASLD guidelines recommend that oral antiviral therapy be continued until HBsAg clearance has been achieved

for HBeAg-negative patients. On the other hand, APASL guidelines state that therapy may be discontinued for patients who had received at least two years of treatment and showed negative HBV-DNA levels on at least three measurements obtained every six months (12). Virological and clinical relapses may occur following discontinuation of antiviral therapy (8, 12). It has been reported that lifelong therapy may be given to cirrhotic patients (8, 12). When we consider all of them, potential side effects associated with prolonged drug use pose therapeutic challenge for clinicians. Thus, in the present study we evaluated the effect of tenofovir as its use is increased recently, on renal function by duration of exposure.

The underlying mechanism of tenofovir-related nephrotoxicity is not clear. It was reported that uptake of tenofovir by renal tubules was mediated by renal organic anion transporters which is then secreted into tubular lumen via multidrug resistance-associated protein-4 (13). Increased intracellular drug concentrations are considered to potentially induce mitochondrial DNA depletion and result in impaired functioning of respiratory chain structures encoded by the mitochondrial DNA. Also, animal studies have shown that tenofovir may induce mitochondrial damage and oxidative stress (14).

Although the exact mechanism is not known, rare side

effects were reported by patients receiving tenofovir including myopathy, lactic acidosis, macrocytosis and more importantly nephrotoxicity (15). Specifically, Fanconi Syndrome which is characterized by proximal renal tubular damage has been reported to occur in HIV infected patients during tenofovir use and resulting in metabolic acidosis, hypophosphatemia and glycosuria (16, 17). Fanconi Syndrome were also reported in two patients receiving tenofovir for chronic hepatitis B (18). Nephrotoxicity is usually reversible if treatment is immediately discontinued. Literature search revealed that most of the studies on tenofovir-related side effects were conducted in patient series with HIV infection. There are very few data and trial experience on chronic hepatitis B patients. Chronic hepatitis B patients should be monitored for signs of renal failure while taking tenofovir therapy. In the current study, 104 patients who are on tenofovir therapy were monitored for renal function. These patients have taken tenofovir therapy for variable periods and there are patients with 58 months of follow-up. When patients were analyzed by duration of exposure, minimal increases were observed in urea and creatinine over the years. Also, eGFR values of all patients were calculated individually using CKD-EPI and MDRD equations. Normally, glomerular filtration rate is used as a measure of renal function and serum creatinine concentration is estimated according to age, race and gender. MDRD equation is widely used for this purpose but it may give incorrect results when GFR is elevated (19). Studies demonstrated that CKD-EPI (cr) equation can provide more accurate results for patients with GFR >60 mL/minutes (20,21). In the present study, both equations were used because we anticipated high GFR values for study patients and we aimed to demonstrate changes in GFR in a more sensitive manner. No significant reduction was observed in eGFR using either equation. As with other GFR estimations, values calculated by MDRD equation were lower, albeit non-significantly (20,21). However, parallel minimal decreases were observed in CKD-EPI eGFR and MDRD eGFR measurements over the years.

In their study on chronic hepatitis B patients, Liaw et al. found 0.5 mg/dl reduction in serum creatinine compared to baseline value in 4/45 patients (8.9%) receiving 245 mg/day tenofovir therapy (22). On the other hand, Jenh et al. did not report any tenofovir-related nephrotoxicity in a clinical trial on HBV infected patients over 3 years of follow-up (23).

In the present study, only two patients (1.9%) showed 0.3 mg/dl increase in creatinine levels compared to baseline. Both of these patients were male (31 and 23-year-old,

respectively). The first patient was at month 18th and the second was at month 36th of therapy. While 0.3 mg/dl increase in creatinine levels are considered normal by several nephrotoxicity classifications, it is considered as stage 1 renal failure by AKIN classification (24).

There are also publications on the safety of tenofovir for treatment of HIV/AIDS and several factors are considered to be involved in the development of tenofovir-associated nephrotoxicity including preexisting renal disease, advanced age and low body mass index (25,26).

The present study included patients receiving tenofovir monotherapy for treatment of chronic hepatitis B without any underlying disease or concomitant medication use which closely represent the patient population with chronic hepatitis B so we obtained a real life data.

In conclusion, we might say that development of tenofovir-related nephrotoxicity is not a common occurrence in CHB patients at least during the first years of therapy. However, monitoring of patients is required since tenofovir is used for a prolonged time.

References

1. Goldstein ST, F. Zhou, S. C. Hadler, B. P. Bell, E. E. Mast, H. S. Margolis. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1329-1339.
2. Chen CJ, H. I. Yang, J. Su, C. L. Jen, S. L. You, S. N. Lu, G. T. Huang, U. H. Iloeje and R.-H. S. Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
3. Lok AS, McMahon BJ. Corrections to AASLD guidelines on chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50: 661-62.
4. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.
5. Khungar V, Han SH. A Systematic Review of Side Effects of Nucleoside and Nucleotide Drugs Used for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Curr Hepat Rep* 2010; 9: 75-90.
6. Chang TT, C. L. Lai, S. Kew Yoon, S. S. Lee, H. S. Coelho, F. J. Carrilho, F. Poordad, W. Halota, Y. Horsmans, N. Tsai, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 422-30.
7. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 107-19.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185

9. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, F. Van Lente. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766-72.
10. Levey AS, L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang, A. F. Castro, H. I. Feldman, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, A new equation to estimate glomerular filtration rate *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
11. Mehta RL, J. A. Kellum, S. V. Shah, B. A. Molitoris, C. Ronco, D. G. Warnock, A. Levin Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit care* 2007; 11: R31.
12. Liaw YF KJ, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International* 2012; 6: 531-561.
13. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, Poveda J, Sainz-Prestel V, Ortiz-Martin N, Parra-Rodriguez A, Selgas R, et al. (2011) Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011; 354908
14. Abraham P, Ramamoorthy H, Isaac B. Depletion of the cellular antioxidant system contributes to tenofovir disoproxil fumarate - induced mitochondrial damage and increased oxido-nitrosative stress in the kidney. *J Biomed Sci* 2013; 20: 61.
15. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int.* 2010; 78: 1171-7.
16. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology.* 2009; 49: 185-95.
17. Yamazhan T. Kronik Hepatit B Tedavisinde Antiviral ile Uzun Vadeli Sonuçlar, Tabak F, Balık İ (eds.). *Viral Hepatit 2009. Viral hepatitle savaşım derneği İstanbul*, 2009; 12: 31-44.
18. Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, Strasser SI. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B mono-infection. *Antiviral therapy* 2013; 18: 945-8
19. Madero M, Sarnak MJ. Creatinine-based formulae for estimating glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20: 622-30
20. Valente MA., H. L. Hillege, G. Navis, A. A. Voors, P. H. Dunselman, D. J. van Veldhuisen. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation outperforms the Modification of Diet in Renal Disease equation for estimating glomerular filtration rate in chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 86-94
21. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 57-66.
22. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 62-72.
23. Jenh AM, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 1079-92.
24. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: 182-7.
25. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, Baldelli S, Fucile S, Castagnoli L. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PloS one* 2013; 8: 802-42.
26. Vigano A, Bedogni G, Manfredini V, Giacomet V, Cerini C, di Nello F, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in vertically HIV-infected children, adolescents and young adults: a 60-month follow-up study. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 407-15.

Sorumlu Yazar: Dr. Fatih TEMOÇİN
Yozgat State Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Yozgat/TURKEY
ftemucin@yahoo.com.tr

Bir grup Türk populasyonunda meziodenslerin insidansı, özellikleri ve komplikasyonlarının konik ışınli bilgisayarli tomografi ile incelenmesi

Incidence and characteristics of mesiodens using cone-beam computed tomography (CBCT) in a group of Turkish population

Elif YILDIZER KERİŞ¹, Özge ÖZÜTÜRK²

¹Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Uzmanı, Çanakkale Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Radyoloji Birimi, Çanakkale

²Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Uzmanı, Eskişehir Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Radyoloji Birimi, Eskişehir

Geliş Tarihi : 22.06.2016

Kabul Tarihi : 02.08.2016

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, bir grup Türk populasyonunda, meziodenslerin görülme sıklığının, özelliklerinin ve komplikasyonlarının konik ışınli bilgisayarli tomografi görüntüleri kullanılarak retrospektif olarak incelenmesidir.

Yöntem ve Gereç. : Çalışmamıza 2015-2016 yılları arasında Eskişehir Ağız Diş Sağlığı Merkezi Radyoloji Biriminde, 10-75 yaş grubunda, herhangi bir genetik ve sistemik hastalığı bulunmayan, konik ışınli bilgisayarli tomografi çekimi için başvuran 1135 (609 kadın, 526 erkek) hastanın radyografik ve klinik verileri değerlendirildi. Hastaların demografik durumları (yaş, cinsiyet) kaydedildi. Radyografik incelemede, orta keser dişlerin arasında, gömülü veya sürmüş artı dişler meziodens olarak değerlendirmeye alındı. Meziodenslerin sayısı, şekli, pozisyonu, sürme şekli ve neden oldukları komplikasyonlar araştırıldı.

Bulgular: Meziodensin insidansı %1.32 olarak tespit edilmiştir. Verilerin cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$) Meziodenslerin en fazla oranda konik şekilli (%68.7) olduğu bulunmuştur. Tespit edilen 16 meziodensin, %43.7'sinin vertikal, %37.5'inin inverted, %18.7'sinin horizontal pozisyonda olduğu belirlenmiştir. konik ışınli bilgisayarli tomografi görüntülerinde, meziodenslerin büyük bir çoğunluğu gömülü (% 81.2, n=13) olarak izlenmiştir. Meziodenslerin neden oldukları komplikasyonlar incelendiğinde; en çok görülen komplikasyon, %37.5 (n=6) oranında, daimi kesicilerde aksiyel rotasyon olarak belirlenmiştir. 5 vakada (%31.25) orta hatta diastema ve 2 vakada (%12.5) daimi kesicilerde gömülü kalma, 1 vakada (% 6.25) kistik değişiklikler görülmüştür. Vakaların %12.5'inde ise hiçbir komplikasyona rastlanılmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre meziodenslerin büyük çoğunluğu gömülü olarak izlenmiştir ve vakaların yalnızca %12.5'inde komplikasyona rastlanılmamıştır. Meziodenslerin neden oldukları komplikasyonların teşhisi ve incelenmesinde konik ışınli bilgisayarli tomografi yararlı bilgiler sağlar. Meziodenslerin erken teşhis ve tedavi planlamasında radyografik tetkiklerin önemi büyüktür.

Anahtar kelimeler: Meziodens, prevalans, konik ışınli bilgisayarli tomografi

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to evaluate prevalence and characteristics of mesiodens using cone-beam computed tomography (CBCT) in a group of Turkish population.

Material Methods: A total of 1135 (609 female, 526 male) CBCT images of patients aged 13 years and over, who had no systemic diseases and syndromes were examined to determine the presence, shape, position, eruption and complications of mesiodentes. The patients' age and sex were noted.

Results: The incidence of mesiodens was 1.32%. The data were evaluated according to gender distribution, it was found that there was no statistically significant difference ($p > 0.05$) between sexes. Most of mesiodentes (68.7%) were observed as conical shape. Of the 16 mesiodentes, 43.7% were in vertical position, 37.5% were in inverted, 18.7% were in horizontal position. The vast majority of mesiodentes (81.2%) were detected as impacted in CBCT images. The most common complications were axial rotation in permanent central incisors (37.5%) followed by midline diastema (31.25%), impaction of permanent central incisors (12.5%), cystic changes (6.25%). Only 12.5% of mesiodentes showed no complication.

Conclusions: According to our results, most of mesiodentes (81.2%) were detected as impacted in CBCT images and only 12.5% of mesiodentes showed no complication. CBCT provides sufficient information for evaluation of complications. Radiographic examination is important for early diagnosis and treatment of mesiodentes.

Keywords: Mesiodens, prevalence, cone beam computed tomography

Giriş

Dental arka normal diş sayısının normalden fazla olmasına hiperdonti, fazla olan artı dişlere ise süpernümerer dişler denir (1). Süpernümerer dişler maksillada veya mandibulada görülebilir ve tek, multipl, unilateral veya bilateral olabilir. Non-sendromik hastalarda izlenebileceği gibi, Kleidokranyal dizostozis, Gardner Sendromu, Ehlers–Danlos Sendromu ve Fabry–Anderson Sendromu gibi çeşitli gelişimsel hastalıklar ve sendromlarla birlikte izlenebilir (2-4).

Artı dişler dental arktaki lokalizasyonlarına göre sınıflandırılır. Maksiller ön kesici dişler arasında yer alan süpernümerer dişlere meziodens, molar dişler bölgesindekilere paramolar, üçüncü moların distalinde yer alan artı dişlere de distomolar adı verilir (5).

Süpernümerer dişlerin en yaygın görülen tipi meziodenstir (6). Meziodenslerin prevalansı, süt dişlerinde % 0.3-0.8, daimi dişlerde ise %0.1-3.8 olarak bildirilmiştir (5,7,8). Erkekler, kadınlardan iki kat fazla oranda etkilenir (9). Morfolojik olarak genellikle konik şeklindedir, tüberküler veya normal diş şeklinde (supplemental) de olabilir (10-13).

Asemptomatik gömülü meziodensler rutin klinik ve radyografik muayenede tesadüfen farkedilirler. Fakat genellikle premaksiller bölgede, komşu dişlerin gömülü kalması, sürme gecikmeleri, ektopik erüpsiyonu, kök rezorbsiyonları, premaksiller dişlerde çapaşıklık, diastema, aksiyal rotasyon ve dentijeröz kist oluşumu gibi komplikasyonlara neden olabilirler (12,14). Bu komplikasyonların teşhisi, incelenmesi ve süpernümerer dişlerin ayırıcı tanısında radyografik tetkiklerin önemi büyüktür. Meziodenslerin teşhisinde panoramik radyografi teşhisin başlangıç evresinde kullanılır, ancak panoramik

radyografi çenelerin ön bölgesini değerlendirmede yetersizdir (15). Meziodenslerin daha ayrıntılı değerlendirilmesinde okluzal ve periapikal radyogramlar önem arzeder. Fakat konvansiyonel radyografik yöntemler iki boyutludur ve sınırlı bilgiler verir. Süpernümerer dişlerin genellikle gömülü kaldığı ve çeşitli patolojilere neden oldukları göz önünde bulundurulduğunda, anatomik yapıların ve patolojilerin üç boyutlu değerlendirilmesini sağlayan ileri görüntüleme yöntemlerinden faydalanılması önerilmiştir (16). Konik ışınli bilgisayarlı tomografi baş ve boyun bölgesi kemik yapılarının yüksek rezolusyonlu üç boyutlu görüntülenmesini sağlayan, düşük radyasyon dozuna sahip yeni bir bilgisayarlı tomografi olarak geliştirilmiştir ve bu avantajları ile diş hekimliğinde kullanımı yaygınlaşmıştır (17,18). Liu ve ark. (19) süpernümerer dişlerin tedavisi ve değerlendirilmesinde konik ışınli bilgisayarlı tomografi'nin rutin olarak kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın amacı, bir grup Türk popülasyonunda, meziodenslerin görülme sıklığının, özelliklerinin ve komplikasyonlarının konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılarak retrospektif olarak incelenmesidir.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmamıza 2015-2016 yılları arasında Eskişehir Ağız Diş Sağlığı Merkezi Radyoloji Biriminde, 10-75 yaş grubunda, herhangi bir genetik ve sistemik hastalığı bulunmayan, konik ışınli bilgisayarlı tomografi çekimi için başvuran 1135 (609 kadın, 526 erkek) hastanın radyografik ve klinik verileri değerlendirildi. Ortodontik tedavi gören, premaksillada cerrahi operasyon görmüş hastalar ve travmaya bağlı diş kayıpları hikayesi olan

hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik durumları (yaş,cinsiyet) kaydedildi.

konik ışınli bilgisayarli tomografi muayenesi için ProMax Max (90 kVp, 6.3 mA, 0.4 mm voxel boyutu) (Planmeca Oy, Helsinki, Finland) cihazı kullanıldı. konik ışınli bilgisayarli tomografi çekim protokolünde tanıya yönelik olarak incelenecek olan bölgeye göre uygun tarama alanı (FOV) uzman radyologlar tarafından belirlendikten sonra üretici firmaların talimatları doğrultusunda, hasta, cihazın kullanım talimatlarına bağlı kalınarak konumlandırıldı ve tomografi çekim işlemi yapıldı.

Radyografik incelemede, orta keser dişlerin arasında, gömülü veya sürmüş artı dişler meziodens olarak değerlendirmeye alındı. Meziodenslerin sayısı, şekli, pozisyonu, sürme şekli ve neden oldukları komplikasyonlar araştırıldı.

Meziodenslerin şekli; konik, kanin tipi, insizor tipi, tüberküllü, Meziodenslerin pozisyonu; vertikal, horizontal, inverted Meziodenslerin sürme şekli; gömülü, sürmüş

Meziodenslerin neden oldukları komplikasyonlar; orta hatta diastema, daimi kesicilerde aksial rotasyon, daimi kesicilerde gömülü kalma, komşu diş kökünde rezorbsiyon, kistik değişiklikler, asemptomatik olarak sınıflandırıldı. Ayrıca meziodenslerin komşu anatomik yapılarla olan ilişkisi kaydedildi.

İstatistiksel analizler

Verilerin değerlendirilmesi SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL). programı ile yapıldı. Elde edilen verilerin analizinde deskriptif istatistik ve ki-kare testi kullanıldı. Araştırmamızda $p < 0.05$ önemlilik düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Cinsiyet ve yaş dağılımı:

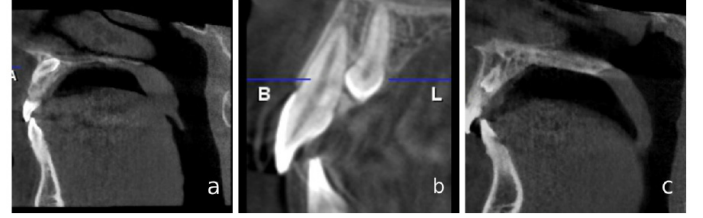
Çalışmamızda Radyoloji kliniğine 2015-2016 yılları arasında konik ışınli bilgisayarli tomografi çekimi için başvuran 1135 (609 kadın, 526 erkek) hastanın 15'inde toplam 16 adet meziodense rastlanmıştır. Buna göre meziodensin görülme sıklığı %1.32 olarak tespit edilmiştir. Verilerin cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde, meziodens prevalansı kadınlarda %1.14 (7/609), erkeklerde %1.52 (8/526) olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre görülme sıklığı değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 1). En fazla meziodensin 10-12 yaşlar arasındaki olgularda saptandığı tespit edilmiştir.

Tablo 1: Cinsiyete göre meziodens prevalansı

Cinsiyet	N	Meziodens	Prevelans	χ^2	p
Kadın	609	7	%1.14	0.2908	0.589
Erkek	526	8	%1.52		

Meziodenslerin sayısı: Meziodens bulgularanan 14 hastanın yalnızca 1'inde çift meziodens saptanmıştır.

Meziodenslerin şekli: Çalışmamızda izlenen konik, kanin tipi ve tüberküllü şeklinde olan meziodenslerin konik ışınli bilgisayarli tomografi görüntüleri Şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1: Meziodens formlarının konik ışınli bilgisayarli tomografi görüntüleri

Şekil 1 a: Konik şekilli

Şekil 1 b: Kanin şekilli

Şekil 1 c: Tüberküllü

Meziodenslerin morfolojilerine göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Meziodenslerin en fazla oranda konik şekilli (%68.7) olduğu bulunmuştur.

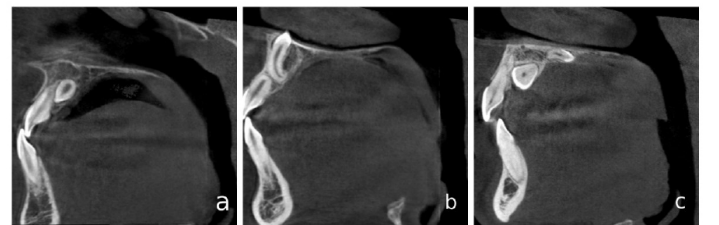
Tablo 2: Meziodenslerin morfolojilerine göre dağılımları

Meziodensin formu	Sayı	Yüzde
Konik	11	%68.7
Kanin tipi	2	%12.5
Tüberküllü	7	%18.7

Meziodenslerin pozisyonu: Tespit edilen 16 meziodensin, %43.7'sinin vertikal, %37.5'inin inverted, %18.7'sinin horizontal pozisyonda olduğu belirlenmiştir (Şekil 2) (Tablo 3).

Tablo 3: Meziodenslerin pozisyonu

Meziodensin pozisyonu	Sayı	Yüzde
Vertikal	7	%43.7
İnverted	6	%37.5
Horizontal	3	%18.7



Şekil 2: Meziodens pozisyonlarının konik ışınli bilgisayarli tomografi görüntüleri

Şekil 2 a: Vertikal

Şekil 2 b: İnverted

Şekil 2 c: Horizontal

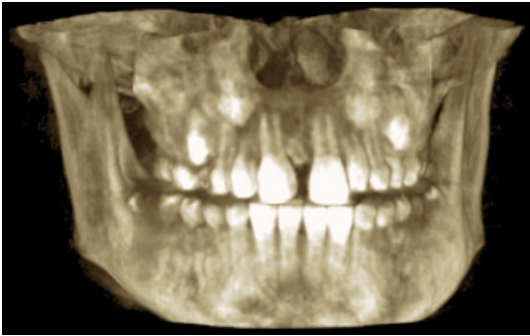
Meziodenslerin sürme şekli: konik ışınli bilgisayarli tomografi görüntülerinde, meziodenslerin büyük bir çoğunluğu gömülü (% 81.2, n=13) olarak izlenmiştir. % 18.7'sinin (n=3) sürmüş olduğu belirlenmiştir.

Meziodenslerin neden oldukları komplikasyonlar ve komşu anatomik yapılarla ilişkisi:

Meziodenslerin neden oldukları komplikasyonlar incelendiğinde; en çok görülen komplikasyon, %37.5 (n=6) oranında, daimi kesicilerde aksiyel rotasyon olarak belirlenmiştir (Şekil 3). 5 vakada (%31.25) orta hatta diastema (Şekil 4) ve 2 vakada (%12.5) daimi kesicilerde gömülü kalma, 1 vakada (% 6.25) kistik değişiklikler görülmüştür. Vakaların %12.5'inde ise hiçbir komplikasyona rastlanılmamıştır (Tablo 4). Vakaların %12.5'inde (n=2) meziodenslerin nazal fossa tabanı ile yakın komşulukta olduğu bulunmuştur.



Şekil 3: Aksiyel rotasyon



Şekil 4: Üç boyutlu konik ışınli bilgisayarli tomografi rekonstrüksiyon görüntüsünde maksiller orta hatta diastema izlenmektedir.

Tablo 4: Meziodenslerin neden oldukları komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Sayı	Yüzde
Daimi kesicilerde aksial rotasyon	6	%37.5
Orta hatta diastema	5	%31.25
Daimi kesicilerde gömülü kalma	2	% 12.5
Kistik değişiklikler	1	% 6.25
Asemptomatik	2	% 12.5

Tartışma

Meziodens, en sık görülen supernümerer diştir ve ön bölgede gelişerek estetik problemlere yol açabilmektedir (6). Bu sebeple önem arz etmektedir ve hastaların estetik kaygılarla diş hekimine başvurma eğilimlerini artırmaktadır. Hiperdontinin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bu teoriler filogenetik teori (dişlerin primitif dönemde var olduğu ve günümüzde diş sayısının az olduğu teorisi), dental laminanın hiperaktivitesi, çevresel ve genetik faktörler, diskotomi teorisi (diş germinin ikiye bölünmesi) olarak sıralanabilir (20-23).

Çalışmamızın sonuçlarına göre meziodens prevalansı %1.32 olarak tespit edilmiştir. Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda meziodensin görülme sıklığı %0.13-2.7 olarak bildirilmiştir (24-26). Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar, araştırma grubunun yaş dağılımı, taraması yapılan radyografik verilerin farklılığı gibi çalışma dizaynlarının değişikliklerinden kaynaklanmaktadır. Meziodenslerin prevalansının retrospektif olarak araştırılmasında panoramik radyogramların incelenmesi daha doğru bilgiler sağlar çünkü rutin dental kontrollerde radyografik teknik olarak konik ışınli bilgisayarli tomografi kullanılmaz. Ancak bu çalışmanın amacı meziodenslerin yalnızca insidansının araştırılması değil, özelliklerinin ve komplikasyonlarının da değerlendirilmesidir. konik ışınli bilgisayarli tomografi panoramik, periapikal ve okluzal radyogramlardan radyografik teknik olarak üstündür ve meziodenslerin özelliklerinin ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde konik ışınli bilgisayarli tomografi kullanarak daha net bilgiler elde etmeyi amaçladık.

Literatürde meziodenslerin erkeklerde, kadınlardan daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (27,28). Ancak bizim çalışmamızda, erkeklerde meziodenslerin görülme sıklığı çok az bir farkla fazla olmakla beraber neredeyse eşit oranda bulunmuştur.

Meziodensler morfolojik olarak çeşitli formlarda görülebilirler. Basit konik şekilli olabildikleri gibi daha komplike olarak, geniş ve tüberküllü bir kron formasyonu gösterebilirler (15, 28-30). Literatürde konik şekilli meziodenslerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (24,25) Bizim çalışmamızda da önceki araştırmalarla uyumlu olarak meziodenslerin en fazla oranda konik şekilli olduğu görülmüştür.

Meziodenslerin pozisyonları değerlendirildiğinde, araştırmamızın sonuçlarına göre, %43.7 oranında vertikal pozisyonda, %37.5 oranında inverted pozisyonda, %18.7 oranında horizontal pozisyonda izlenmiştir. Ertaş ve ark. (25) yaptıkları çalışmada 124 meziodensin 77'sinin vertikal (%62.1), 25'inin inverted (%20.2), 20'sinin horizontal (%16.1) ve 2'sinin bukkolingual (%1.6) pozisyonda olduğunu

saptamışlardır. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak literatürde yayınlanan diğer çalışmalarda da meziodensler en fazla vertikal pozisyonda bulunmuştur (26,31).

Meziodenslerin genellikle çene kemiklerinde gömülü kaldığı, sürmüş olan meziodenslerin oranının az olduğu bilinmektedir. Gömülü ve asemptomatik vakaların teşhisi ancak radyografik olarak mümkün olmaktadır ve çoğunlukla rutin radyografik kontrollerde tesadüfen fark edilmektedir. Meziodensler, daimi dişlerde, retansiyon ve sürme problemleri, aksiyal rotasyonlar, kök rezorbsiyonu ve pulpa nekrozu, diastema gibi komplikasyonlara neden olabilirler. Ayrıca nazal fossa tabanında perforasyon, dentigeröz kist ve primordial kist formasyonu gibi patolojilere sebep olabilirler (14,15). konik ışınli bilgisayarli tomografi, meziodenslerin, süperpozisyon olmadan, üç ortogonal düzlemde incelenebilmesi imkanı sağlar. Tekniğin uygulanmasının kolay olması, dentomaksillofasial bölge için spesifik olması, medikal bilgisayarli tomografiye oranla radyasyon dozunun düşük olması gibi avantajları sayesinde komplikasyonların erken dönemde belirlenebilmesinde ve tedavi planlamasında tatmin edici sonuçlar sağlar (32). Bu çalışmada en çok görülen komplikasyon, %37.5 (n=6) oranında, daimi kesicilerde aksiyel rotasyon olarak belirlenmiştir. İzlenen diğer komplikasyonlar sırasıyla, orta hatta diastema (%31.25), daimi kesicilerde gömülü kalma (%12.5) ve kistik değişiklikler (% 6.25). Kang ve ark. (33), çalışmalarında, pediyatrik hastalarda maksiller meziodenslerin konik ışınli bilgisayarli tomografi ile üç boyutlu analizini yapmışlar ve en sık görülen komplikasyonların daimi dişlerde sürme problemleri, diastema ve rotasyon olduğunu bildirmişlerdir. Yine Kim ve ark. (34) gömülü meziodenslerin incelenmesi için konik ışınli bilgisayarli tomografi görüntülerinden yararlanmışlar ve komplikasyonların %47.5 oranında izlendiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak kistik değişiklikler izlenmemiştir. Bunun nedeni bizim araştırmamızda hem yetişkin hem de çocuk hastaların incelenmiş olmasıdır çünkü meziodenslerin gömülü kalma süresinin kistik değişiklikler için risk oluşturduğu rapor edilmiştir (35). Bu çalışmada vakaların %12.5'inde meziodenslerin nazal fossa tabanı ile yakın komşulukta olduğu bulunmuştur. Meziodenslerin cerrahi tedavi öncesi komşu anatomik yapılarla ilişkisinin üç boyutlu görüntüleme ile değerlendirilmesi ile komşu anatomik yapılarda meydana gelebilecek cerrahi travma zararının azaltılacağı belirtilmiştir (32).

Sonuç

Araştırmamızda, konik ışınli bilgisayarli tomografi görüntülerinin incelenmesi sonucu meziodens prevalansı %1.3 olarak bulunmuştur. Meziodenslerin genellikle gömülü olduğu ve vertikal pozisyonda izlendiği sonucuna varılmıştır. Morfolojik olarak incelendiğinde, meziodensler en fazla oranda konik şekilli olarak belirlenmiştir. Meziodenslerin neden oldukları komplikasyonlar, görülme sıklığı sırasıyla, daimi kesicilerde aksiyel rotasyon, orta hatta diastema, daimi kesicilerde gömülü kalma ve meziodenslerle ilişkili olarak gelişen kistik değişiklikler olarak bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Leco Berrocal MI, Martin Morales JF, Martinez Gonzalez JM. An observational study of the frequency of supernumerary teeth in a population of 2000 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 134-138
2. Patchett CL, Crawford PJM, Cameron AC, Stephens CD. The management of supernumerary teeth in childhood: a retrospective study of practice in Bristol Dental Hospital, England and Western Dental Hospital, Sydney, Australia. *Int J Pediatric Dent* 2001; 11: 259-265.
3. Peker I, Kaya E, Darendeliler-Yaman S. Clinical and radiographical evaluation of non-syndromic hypodontia and hyperdontia in permanent dentition. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: 393-397
4. Gay Escoda C. Retrospective study of 145 supernumerary teeth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 339-344.
5. Rajab LD, Hamdan MA. Supernumerary teeth: review of the literature and a survey of 152 cases. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12: 244-254.
6. Alberti G, Mondani PM, Parodi V. Eruption of supernumerary permanent teeth in a sample of urban primary school population in Genoa, Italy. *Eur J Paediatr Dent* 2006 Jun;7(2):89-92.
7. Yusof WZ. Non-syndrome multiple supernumerary teeth: literature review. *J Can Dent Assoc* 1990; 56: 147-149.
8. Shah A, Gill DS, Tredwin C, Naimi FB. Diagnosis and management of supernumerary teeth. *Dent Update* 2008; 35: 510-512, 514-516, 519-520.
9. Scheiner MA, Sampson WJ. Supernumerary teeth: a review of the literature and four case reports. *Aust Dent J* 1997; 42: 160-165.
10. Gallas MM, Garcia A. Retention of permanent incisors by mesiodens: a family affair. *Br Dent J* 2000; 188: 63-64.
11. Fernandez Montenegro P, Valmasada Castellon E, Berini Aytes L, Gay Escoda C. Retrospective study of 145 supernumerary teeth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 339-344.
12. Choi HM, Han JW, Park IW, Baik JS, Seo HW, Lee JH, Park HW. Quantitative localization of impacted mesiodens using panoramic and periapical radiographs. *Imaging Sci Dent* 2011; 41: 63-69.

13. Meighani G, Pakdaman A. Diagnosis and management of supernumerary (mesiodens): a review of the literature. *J Dent (Tehran)* 2010; 7: 41-49.
14. Hyun HK, Lee SJ, Lee SH, Hahn SH, Kim JW. Clinical characteristics and complications associated with mesiodentes. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2639-2643.
15. Russell KA, Folwarczna MA. Mesiodens–diagnosis and management of a common supernumerary tooth. *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 362- 366.
16. Kaya E, Güngör K, Demirel O, Özüttürk Ö. Prevalence and characteristics of non-syndromic distomolars: a retrospective study. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* 2014; 0: 1–5.
17. Bianchi S., Anglesio S., Castellano S., Rizzi, L., Ragona R. Absorbed doses and risk in implant planning: Comparison between spiral CT and cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol.* 2001;30: 28.
18. Tsiklakis K., Donta C., Gavala S., Karayianni K., Ka- menopoulou V., Hourdakos C.J. Dose reduction in maxillofacial imaging using low dose cone beam CT. *Eur J Radiol.* 2005;56: 413-417.
19. Liu DG, Zhang WL, Zhang ZY, Wu YT, Ma XC. Three-dimensional evaluations of supernumerary teeth using cone-beam computed tomography for 487 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 403–411.
20. Rao PV, Chidzonga MM. Supernumerary teeth: literature review. *Cent Afr J Med* 2001; 47: 22–26.
21. Batra P, Duggal R, Parkash H. Nonsyndromic multiple supernumerary teeth transmitted as an autosomal dominant trait. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 621–5.
22. Sedano HO, Gorlin RJ. Familial occurrence of mesiodens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 27: 360–361.
23. Liu JF. Characteristics of premaxillary supernumerary teeth: a survey of 112 cases. *ASDC J Dent Child* 1995; 62: 262–265.
24. Gunduz K, Celenk P, Zengin Z, Sümer P. Mesiodens: a radiographic study in children. *J Oral Sci* 2008;50:287-291.
25. Ertaş ET, Şişman Y, Yırcalı MA, DDS, Bir grup Türk populasyonunda görülen meziodenslerin sıklığı, özellikleri ve meydana getirdikleri komplikasyonları. *Cumhuriyet Dent J* 2013;16:267-272
26. Çolak H., Uzgur R., Tan E., Hamidi M.M., Turkal M., Çolak T. Investigation of prevalence and characteristics of mesiodens in a non-syndromic 11256 dental outpatients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:2684-2689.
27. Şermet Ü, Yıldırım S. Konya ili ve çevresinde yaşayan 3-12 yaş grubu çocuklarda artı diş prevalansı: Retrospektif çalışma. *Selçuk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2007;16:14-17.
28. Ersin NK, Candan U, Alpoz AR, Akay C. Mesiodens in primary, mixed and permanent dentitions: A clinical and radiographic study. *J Clin Pediatr Dent* 2004;28:295-298.
29. Kim SG, Lee SH. Mesiodens: a clinical and radiographic study. *J Dent Child (Chic)* 2003; 70: 58- 60.
30. Asaumi JI, Shibata Y, Yanagi Y, Hisatomi M, Matsuzaki H, Konouchi H et al. Radiographic examination of mesiodens and their associated complications. *Dentomaxillofac Radiol* 2004; 33:125-127.
31. Mukhopadhyay S. Mesiodens: a clinical and radiographic study in children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2011;29:34-38.
32. Omami M, Chokri A, Hentati H, Selmi J. Cone-beam computed tomography exploration and surgical management of palatal, inverted, and impacted mesiodens. *Contemp Clin Dent.* 2015; 6: 289–293.
33. Kang E, Choi N, Kim S. Three Dimensional Analysis of Maxillary Mesiodens Using Dental CBCT and Relationship Between the Mesiodens and Diastema. *J Korean Acad Pediatr Dent.* 2013;40: 260-267
34. Kim S, Lee S, Lee N, Jeon S. Three-Dimensional Evaluation of Impacted Mesiodens Using Dental Cone-Beam Computed Tomography in Korean Children and Adolescents. *J Korean Acad Pediatr Dent.* 2013;40: 149-158.
35. Primosh RE. Anterior supernumerary teeth assessment and surgical intervention in children. *Pediatr Dent* 1981; 3: 204-215.

Sorumlu yazar: Dr. Elif YILDIZER KERİŞ

Çanakkale Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Radyoloji Birimi, Çanakkale

Tel: +90 286 216 00 00- 1108

E-mail: dtelifkaya@gmail.com

Göz Kapağı ve Perioküler Bölge Tümörlerinin Histopatolojik Dağılımı

Histopathologic Distribution of Eyelid and Periocular Region Tumors

Erhan YUMUŞAK¹, Zafer ONARAN¹, Kemal ÖRNEK¹, Tevfik OĞUREL¹, Mahi BALCI²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD

Geliş Tarihi : 03.03.2016

Kabul Tarihi : 11.04.2016

Özet

Amaç: Kırıkkale ili ve çevresinde biyopsi alınarak histopatolojik değerlendirmesi yapılan göz kapağı ve perioküler bölge tümörlerinin epidemiyolojisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2008-2016 yılları arasında 217 hastaya ait 239 lezyonun histopatolojik tanısı, yerleşim yeri ve lateralizasyonu geriye dönük olarak taranmış ve sınıflandırılmıştır. Hastalara ait demografik bilgiler derlenmiştir.

Bulgular: 217 hastanın 104' ü erkek (%47.9), 113'ü kadın (%52.1) idi. Hastaların Yaş ortalaması 46.0±2.04 (aralık:1-83) olarak bulundu. Lezyonların 117'si sağ (%48.9) 122'si (%51.1) sol tarafta yerleşmiş idi. Olguların 99'u alt kapaktan (%41.4), 120'si üst kapaktan (%50.2), 17'si (%7.1) medial kantus 3'ü (%1.3) ise dış kantusta idi. 239 olgunun %36.8'i epitelyal tümör (n=88), %5.8'i adneksiyal (n=14), % 3.8'i vasküler (n=9), %5'i ksantomatöz (n=12), %15.8 pigmente - melanositik (n=38), %21.3 inflamatuvar veya enfeksiyöz (n=51) , %11.2 u ise malign (n=27) olarak dağılım göstermekteydi.

Sonuç: Yaklaşık olarak yapılan her 10 biyopsiden birinin malignite tanısı aldığı görülmektedir. Bir kısım literatür ile uyumlu olan sonuçlarımızın bazıları ile ise farklılık göstermesinin çevresel faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Göz kapağı tümörleri; perioküler bölge; benign; malign; histopatoloji

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to explore the distribution of eyelid and periocular mass lesions in kırkkale , Middle Anatolia, Turkey, from a histopathological point of view.

Methods: Two hundred and thirty nine lesions in 217 patients were classified according to their diagnosis, location and lateralization who admitted between 2008-2016. Demographic data were also reviewed.

Results: One hundred and four (47.9%) were female and 113 (52.1%) were female patients. Mean age was 46.0±2.04 (range:1-83) years. One hundred seventeen (%48.9) of the lesions were on the right side and 122 (%51.1) were on the left. Ninety nine lesions were located at lower eyelid (%41.4) 120 at upper eyelid, 17 (%7.1) at medial canthus (%5.6), 3 (%1.3) at lateral canthus. Two hundred twelve (%88.70) of the lesions were benign. Of these, %36.8 were epithelial (n=88), % 5.85 adnexial (n=14), % 3.7 vascular (n=9), %5 xanthomatous (n=12), %15.9 pigmentary (n=38), and %21.3 inflammatory (n=51) in nature. The rest 27 (%11.29) lesions were malign.

Conclusions: Approximately one of every 10 biopsies is diagnosed as malignancy. Some of our results were consistent with literature. We think that inconsistencies were based on as a results of regional differences

Key words: Eye lid tumors; periocular region; benign; malign; hystopathology

Giriş

Göz kapağı vücudun en ince ve güneşe, dış ortama maruz kalan derisine sahiptir. Cilt altı yağ dokusu yanında iyi ve kötü huylu tümörlerin gelişimine olanak sağlayabilen deri yapısıyla donatılmıştır. Tüm cilt tümörlerinin yaklaşık %5-10 u göz kapağından köken alır.(1) Ayrıca baş ve boyun bölgesindeki neoplastik oluşumların da önemli bir yerleşim yeridir. Nadiren öldürücü olabilir ama genellikle kozmetik ve konfor bozucu etkilere sahiptir.(2) Göz kapağı tümörlerinin insidansı çevresel, güneş ışığı ve ultraviyoleye maruz kalma, pigment dağılımı (genetik farklılık), yaşam şartları ve sosyoekonomik koşullar gibi birçok faktör tarafından etkilenebilir. Bu sebeple bu tip tümörlerin görülme sıklığı coğrafik varyasyon gösterir. İyi huylu göz kapağı tümörlerini kötü huylu lezyonlardan ayırmak çoğu zaman zordur. Bu yüzden literatürde genellikle bu iki yapı bir başlık içinde değerlendirilmiştir.(3-6) Bazı göz kapağı tümörlerini klinik olarak teşhis edilebilmesine karşın bir kısmını birbirinden ayırmak çok kolay olmaz. Bu sebeple histopatolojik tanı önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı Orta Anadolu bölgesinde yer alan Kırıkkale ili ve çevresinde rastlanan ve cerrahi uygulanan göz kapağı ve perioküler bölge tümörlerinin histopatolojik dağılımını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışma 2008-2016 yılları arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na göz kapağında kitle şikayeti ile başvurmuş ve kendilerinden biyopsi materyali alınan 239 hastaya ait kitlelerin histopatolojik analizinden oluşmuştur. Çalışma, Kırıkkale

Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır.

Göz kapağı tümörlerine ait histopatolojik dökümler hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Göz kapağı kenarına ait tümörlerde traş biyopsisi, diğerlerinde eksizyonel biyopsi ameliyathane şartlarında aynı cerrah tarafından yapılmıştır.

Olgular natürlerine göre benign ve malign olmak üzere iki ana başlıkta değerlendirilmiştir.

A. Benign lezyonlar: 6 başlıkta incelenmiştir.

1. Epitelyal tümörler, 2. Adneksiyal tümörler, 3. Ksantomatoz tümörler, 4. Vasküler tümörler, 5. Pigmente- melanositik tümörler, 6. Enfeksiyöz ve inflamatuvar lezyonlar

B. Malign lezyonlar: Bu grupta; Bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, lenfoma ve in situ karsinom yer almıştır.

Olguların değerlendirilmesinde SPSS istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı değerler için, ortalama, ortanca, oran, ve standart sapma kullanıldı.

Sonuçlar

Toplam 217 hastadan alınan 239 materyal değerlendirme kapsamına alındı. Olguların 104' ü erkek (%43.5), 135'i kadın (%56.5) hastalara aitti. Olguların 117'si sağ göz (%48.9) 122'si (%51.1) sol gözden oluştu. Ortalama yaş 46.0±2.04 (aralık:1-84) olarak bulundu. Olguların 99'u alt kapaktan (%41.4), 120'si üst kapaktan (%50.0), 17'si (%7.1) medial kantus , 3'ü (%1.3) ise dış kantus civarından alındı.

Çalışma grubumuzdaki 239 hastaya ait gruplar ve bunların yaş, lateralizasyon ve lokalizasyon bilgileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo.1 Çalışmadaki olgu gruplarının, sayısı, yaş, cins, lateralizasyon ve lokalizasyonları

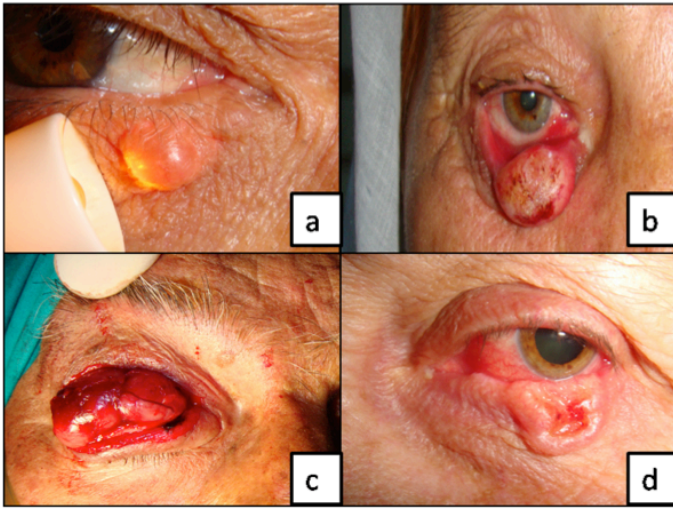
	N (%)	yaş± STD.S	cins		lateralizasyon		Lokalizasyon			
			E(%)	K(%)	R	L	dış	üst	İç	alt
Epitelyal Tümörler	88 %36.8	50.8 ±2.0	40 %45.5	48 %54.5	36 %40.9	52 59.1	2 %2.2	40 %45.5	6 %6.8	40 %45.5
Adneksiyal Tümörler	14 %5.85	42.9 ±14.7	7 %50	7 %50	6 %42.8	8 %57.2	1 %7.2	8 %57.1	-	5 %35.7
Vasküler Tümörler	9 %3.76	27.25 ±2.37	5 %55.5	4 %45.5	4 %45.5	5 %55.5	-	5 %55.6	1 %11.1	3 %33.3
Ksantomatoz lezyonlar	12 %5.02	44.2 ±1.47	4 %33.3	8 %67.7	6 %50	6 %50	-	10 %83.7	-	2 %16.3
Pigmente lezyonlar	38 %15.89	41.4 ±18.2	8 %21.1	30 %78.9	23 %60.5	15 %39.5	-	24 %63.2	1 %2.6	13 %37.2
Enfeksiyöz ve inflamatuvar lezyonlar	51 %21.33	40.3 ±20.1	26 51	25 %49	26 %51	25 %49	-	24 %47.0	7 %13.8	20 %39.2
Tüm benign olgular	212 %88.7	44.57 ±2.01	90 %42.5	112 %57.5	101 %47.6	111 %52.4	3 %1.4	111 %52.4	15 %7.0	83 %39.2
Manign olgular	27 %11.3	62.8 ±1.69	14 %51.9	13 %48.1	16 %59.2	11 %40.7	-	9 %33.3	2 %7.4	16 %59.3
Toplam	239	46,0 ±20.4	104 %43.3	125 %56.5	117 %48.9	122 %51.1	3 %1.3	120 %50.0	17 %7.1	99 %41.4

N: sayı, STD.S: Standart sapma, E:Erkek, K:Kadın, R: sağ göz, L: Sol göz, Dış: dış kantus ve civarı, İç: iç kantus ve civarı, Üst: üst kapak, Alt: alt kapak

Olguların analizi:

A. Benign lezyonlar (Şekil 1 a-b):

1. Epitelyal tümörler: Bu grupta toplam 88 olgu (%36.8) vardı. Ortalama yaş 50.86 (± 2.00 , aralık:1-82.0) idi. Bu grupta Seboreik keratoz %13.8 (N=33), fibroepitelyal polip- Skuamoz Papilloma %7.1 (N=17), Epidermoit kist %4.1 (N=10), Epidermal inklüzyon kisti 8 (%3.3), Demoid kist %2.5 (N=6), İverted follüküler keratoz %2.5 (N=6), Aktinik keratoz %2.5 (N=6), keratoakantoma 2 (%0.8) oranında izlenmiştir.



Şekil 1: a: Ekrin hidrokistoma, b: Keratoakantoma, c: Lenfoma, d: Bazal hücreli karsinoma

2. Adneksiyal tümörler: Bu grupta toplam 14 olgu (%5.85) yer aldı. Bu grupta ortalama yaş 42.9 \pm 1.47, aralık 17-65 olarak bulundu. Bu grupta Apokrin hidrokistoma (moll

kisti) %2.1 (N=5), Ekrin hidrocystoma %1.2 (N=3), Milia %1.2 (N=3), Syringoma %0.8 (N=2), pilomatrixamo %0.04 (N=1) oranında bulunmuştur.

3. Ksantomatöz tümörler; olguların 12 (%5.0) ini oluşturdu. Bu grupta ortalama yaş 44.27(± 1.82 aralık:16-66) olarak bulundu. Bu grupta ksantelezma %4.6 (N=11) ve ksantogranuloma %0.4 (N=1) oranında yer aldı.

4. Vasküler tümörler: 9 olguyla grubun %3.7'sini oluşturdu. Bu grupta ortalama yaş 27.25(± 2.37 , aralık 2-65) olarak bulundu. Bu grupta , kapiller hemanjiom %2.9 (N=7) piyojenik granulom %0.4 (N=1) olarak rapor edildi.

5. Pigmente - melanositik lezyonlar : Olguların 38'ini (%15.9) kapsadı. Bu grupta ortalama yaş 41.42 \pm 1.82 aralık:14-72) olarak bulundu. intradermal nevüs %11.7 (n=28) , compound nevüs %3.3 (n=8), common blue nevüs %0.4 (N=1) olarak bulundu.

6. Enfeksiyöz ve inflamatuvar lezyonlar: toplam 51 (%21.3) olgudan oluştu. Ortalama yaş 40.37(± 2.01 , aralık:5-73). Olguların 26'sı erkek (%51), 25'i kadındı (%49). Bu grupta Verruca Vulgaris (Siğil) %12.1 (n=29), Ülser granulatöz inflamatuvar lezyon %1.2 (n=3) , Şalazyon %2.5 (n=6), Kronik inflamatuvar lezyon %2.0 (n=5), Granulomatöz inflamatuvar lezyon %1.2 (n=3), Nonkazeifiye granuloma, Follikülit %1.2 (n=3), Molluscum Contagiosum %0.4 (n=1) olarak rapor edildi.

B. Malign tümörler (Şekil 1 c,d) : 27 olgu (%11.29) malign lezyon grubunu oluşturdu. Bu grupta ortalama yaş:61.89 (± 1.74 , aralık 14-83) olarak bulundu. Bu grupta olguların 20'sini (malign olguların %74'ü) bazal hücreli karsinoma oluşturdu. (Tablo.2)

Tablo.2 Çalışmadaki malign olguların cins., sayı, yaş, cins, lateralizasyon ve lokalizasyonları

	N (%)	Yaş \pm STD.S	Cinsiyet(%)		Lateralizasyon(%)		Lokalizasyon (%)			
			E(%)	K(%)	R	L	Dış	Üst	İç	Alt
Bazal hücreli karsinom	20 %74	66.38 ± 9.31	12 %60	8 %40	11 %55	9 %45	-	5 %25	1 %5	14 %70
Skuamoz hücreli karsinom	1 %3.7	63.0	3 %75	1 %25	1 %100	-	-	-	-	1 %100
Lenfoma	4 %14.8	73.0 ± 1.4	2 100%	-	2 %50	2 %50	-	3 %75	1 %25	-
In situ karsinom (bazal hücreli)	1 %3.7	64	1 100%	-	-	1 100%	-	1 100%	-	1
Plazmositoma	1 %3.7	14	1 100%	-	1 100%	-	-	-	-	1 100%
Toplam	27 %100	62.8 \pm 1.69	14 %51.9	13 %48.1	15 %55.6	9 %44.4	-	9 %33.3	2 %7.4	16 %59.3

N: sayı, STD.S: Standart sapma, E:Erkek, K:Kadın, R: sağ göz, L: Sol göz, Dış: dış kantus ve civarı, İç: iç kantus ve civarı, Üst: üst kapak, Alt: alt kapak

Tartışma

Deri tümörlerinin yaklaşık %5-10'u i göz kapaklarında gelişir (7) Kapak tümörleri içerisinde en sık karşılaşılan grubu iyi huylu kapak tümörleri oluşturur. Benign lezyonların malign lezyonlara oranı literatürde %45- %95 arasında verilmiştir (3,8-13) .

Bu çalışmada 8 yıllık retrospektif değerlendirme ile göz kapağına ait lezyonların histopatolojik tanımlarını, hastaların yaşlarını, cinsiyetlerinin ve lezyonların lokalizasyonlarını değerlendirdik. Buna göre olguların tümünü dikkate alacak olursak; benign grupta epitelyal tümörler 239 olgunun %36.8'ini (n=88), adneksiyal tümörler %5.85'ini (n=14), vasküler tümörler % 3.76' sını (n=9), ksantomatöz tümörler %5.02'sini (n=12), pigmente - melanositik tümörler %15.89'unu (n=38), inflamatuvar veya enfeksiyöz tümör yada lezyonlar ise %21.33'ünü (n=51) oluştururken , malign tümörler ise %11.29'nu (n=27) kapsadı.

Lezyon temelinde incelediğimizde, tüm gruplarda , Seboreik keratoz 33 olguda (%13.8), fibroepitelyal polip 17 olguda (%7.1), epidermoid kist 10 olguda (%4.1), Verruca vulgaris 29 olguda (%12.1), bazal hücreli karsinoma 20 olguda (%8.3), Melanotik lezyonlar 38 olguda (%15.8) karşımıza çıkmıştır. Bir başka deyişle 239 olgunun 147'si (%61.5) bu 6 lezyondan oluşmuştur.

Huang ve ark. (12) çalışmasında 4521 olguyu retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmasında Seboreik keratoz (%11.94), fibroepitelyal polip (%3.25), epidermoid kist (%7.74), Verruca vulgaris (%5.64), BCC (%5.04), Melanotik lezyonlar (%21.38) olarak bulmuşlardır. Xu ve ark. (10) çalışmasında 2,639 olgulu serisinde Seboreik keratoz (%2.31), fibroepitelyal polip (%3.4), epidermoid kist (%5.11), Verruca vulgaris (%2.69), BCC (% 3), Melanotik lezyonlar (%17.65) olarak rapor edilmiştir. Deprez ve ark. (3) 4931 olgulu çalışmasında ise Seboreik keratoz (%15.91), fibroepitelyal polip (%19.3), epidermoid kist (%8.92), BCC (%14.02), Melanotik lezyonlar (%15.37) olarak literatürde yer almıştır (Deprez' in çalışmasında enfeksiyöz lezyonlar gruba dahil edilmemiştir). Bütün bu çalışmalarda araştırmayı yapan kliniğin birinci, ikinci yada üçüncü basamak sağlık kuruluşu oluşu, bölgenin demografik yapısı, sıcaklık ve iklim farklılıkları, sosyoekonomik durumu sonuçların şekillenmesinde rol oynamıştır. Örneğin bizim çalışmamızda Verruca vulgaris oldukça sık rastlanılan bir lezyon olarak karşımıza (%12.1) çıkmıştır. Aynı şekilde Ho ve ark. (10) çalışmasında Verruca vulgaris oranı %19 olarak rapor edilmiştir. Bu farklılığı bölgelerin yaşam alışkanlıklarına bağlamak mümkün olabilir.

Ülkemizde yapılan benzer çalışmalara bakıldığında, Uzun

ve ark. (14) iyi huylu tümörlerin %44'ünü hemanjiom, %17'sini dermoid-epidermoid kist, %10'unu papillom, %7'sini nevus, %4'ünü verruca vulgaris, %4'ünü seboreik keratoz olarak bildirmişlerdir. Gündoğan ve ark. (5) çalışmasında Seboreik keratoz (%17.7), fibroepitelyal polip (%22.3), epidermoid kist (%7.39), BCC (%1.3), Melanotik lezyonlar (%18.5) olarak rapor edilmiştir.

Kandemir ve ark. (15) histopatolojik çalışmasında göz kapağında en sık rastlanan iyi huylu lezyonlar sırasıyla; skuamoz papillom (%20), seboreik keratoz (%19), intradermal melanositik nevus (%16), hemanjiom (%14), keratinoz kist (%13), siringoma (%8) ve aktinik keratoz şeklinde belirtilmiştir.

Çalışmamızda göz kapağının lokalizasyonlarını değerlendirdiğimizde; benign lezyonlarda üst kapağa yerleşme oranı %47.1 iken alt kapağa yerleşme oranı %36.7 bulunmuştur. Malign lezyonlarda ise alt kapağa yerleşme oranı %70 iken üst kapağa yerleşme oranı %30 olarak bulunmuştur. bazal hücreli karsinomada ise bu oran daha yüksektir (Üst kapak %72, alt kapak %22). Huang ve ark. (12) çalışmasında benign lezyonlarda üst kapak %55.9, alt kapak tutulumu %42.7, malign lezyonlarda ise alt kapak %59.4, üst kapak %40 tutulmuştur. Göncü ve ark. (16) çalışmasında da iyi huylu tümörler için alt kapak oranı % 25.5 üst kapak oranı %55.7 olarak verilmiştir.

Yaş, kapak tümörlerinde bir diğer önemli parametre olabilmektedir. Olgumuzda en sık rastladığımız epitelyal tümör olan seboreik keratozda ortalama yaş 55, BCC de ise 68 olarak bulunmuştur. Bu değerler Huang ve ark. (12) çalışmasında sırasıyla 66 ve 72.5, Gündoğan ve ark. (5) çalışmasında 67 ve 69, Deprez ve ark. (3) çalışmasında 69 ve 70 olarak rapor edilmiştir.

Cinsiyet, göz kapağı tümörlerinde bazı lezyonlar için önemli olabilmektedir. Çalışmamızda ksantelezma, kadınlarda erkeklerde 4 kat fazla bulunmuştur. Gündoğan ve ark. (5) çalışmasında 2 kat , Huang ve ark. (12) çalışmasında 2.5 kat fazla bulunmuştur. Melanositik lezyonlar da kadınlarda erkeklerden 3.5 kat fazla izlenmiştir. Bu oran Huang ve ark. çalışmasında 2 kat, Gündoğan'ın çalışmasında 1.5 kat, Bagheri ve ark. (13) çalışmasında yaklaşık 4.5 kat fazla bulunmuştur. Bu farklı oranların hormonal farklılıktan ileri gelebileceğini düşünüyoruz.

Göz kapağı ektranodal kaynaklı non-hodgkin lenfomaların yerleşim yerlerinden birisidir (17) . Lenfomanın bu bölgede mukoza bağlantılı lenfoid dokudan kaynaklandığı düşünülmektedir (18) . Çalışmamızda malign grup içinde (N=27) göz kapağı lenfoması 4 olguda görülmüştür Bu sayı tüm malign olguların (N=28) %14.28'ini tüm çalışma

grubunun ise (N=339) %1.67'sini oluşturmaktadır. Deprez ve ark.3 çalışmasında 5504 olgunun sadece 4'ü (%0.07), Xu ve ark.10 çalışmasında tüm olgularda (N=2639) %1.02, malign olgularda ise (N=363) %9.1 olarak bulunmuştur. Ülkemizde bu konuda detaylı bir çalışma olmadığı için net bir değerlendirme yapamamakla beraber farklı ülkelerde farklı sonuçlar verildiği için genetik yatkınlığın veya çevresel faktörlerin primer göz kapağı lenfomasında etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu grubun sadece cerrahi uygulanan olgulardan oluşmasıdır. Retrospektif karakterdeki bu çalışmada bulunan oranlar bu sebeple bir miktar sapma gösterebilir bile olgu sayımızın yeterli olması ve uzun süreli bir dönemi kapsaması sebebiyle klinik değerlendirmeye katkısının olacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak göz kapağı tümörleri oftalmolojinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Kitle ve lezyonların kayda değer bir bölümünün malign lezyonlardan oluşması göz kapağı kitlelerinin önemini arttırmaktadır. Malign lezyonların metastaz ve yayılım oranlarının zayıf olması, erken tanı ve tedavi yöntemlerinin kolaylaşması bir avantaj olarak görülebilir. Ancak benign lezyonların klinik olarak malign lezyonlara oldukça benzemesi klinik olarak ayırımıda güçlük çekilmesine sebep olabilir. Tecrübeli bir göz hekiminin bile lezyonları ayırması bazen zor olabilir. Bu sebeple biyopsi ihmal edilmemelidir.

Kaynaklar

1. Cook Jr B, Bartley GB. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: An evidence-based update. *Ophthalmology* 2001;108:2088-98.
2. Hilovsky JP. Lid lesions suspected of malignancy. *J Am Optom Assoc* 1995;66:510-5.
3. Deprez M, S. Uffer. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(3):256-62
4. Sotiropoulos G, Gartzios C, Raggos V. et al. Eyelid tumors at the university eye clinic of Ioannina, Greece: a 30-year retrospective study. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(2):230-2.
5. Gundogan F. C, Yolcu U, Tas A et al. Eyelid tumors: clinical data from an eye center in Ankara, Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(10):4265-9.
6. Ho M, Liu D. T. L, Chong K. K. L, Ng H. K, Lam D. S. C. Eyelid tumours and pseudotumours in Hong Kong: a ten-year experience. *Hong Kong Med J.* 2013;19(2):150-5.
7. Cook Jr B, Bartley E. G. B. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology.* 1999;106(4):746-50.
8. Kumar R. Clinicopathologic study of malignant eyelid tumours. *Clin Exp Optom.* 2010;93:224-7.
9. Coroi MC, Roşca E, Mutiu G, Coroi T, Bonta M. Eyelid tumors: histopathological and clinical study performed in County Hospital of Oradea between 2000-2007. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51:111-5.
10. Xu XL, Li B, Sun XL, et al. Eyelid neoplasms in the Beijing Tongren Eye Centre between 1997 and 2006. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2008;39:367-72.
11. Obata H, Aoki Y, Kubota S, Kanai N, Tsuru T. Incidence of benign and malignant lesions of eyelid and conjunctival tumors. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 2005;109:573-79.
12. Huang YY, Liang WY, Tsai CC, et al. Comparison of the Clinical Characteristics and Outcome of Benign and Malignant Eyelid Tumors: An Analysis of 4521 Eyelid Tumors in a Tertiary Medical Center. *Biomed Res Int.* 2015;2015:453091.
13. Bagheri A, Tavakoli M, Kanaani A, et al. Eyelid Masses: A 10-year Survey from a Tertiary Eye Hospital in Tehran. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20(3):187-92
14. Uzun A, Gunduz K, Erden E, Heper AO. İyi Hüylü Göz Kapağı Tümörlerinde Klinik ve Histopatolojik Tanı. *Turk J Ophthalmol.* 2012;42:43-6.
15. Kandemir NO, Barut F, Bektaş S, ve ark. Göz kapağı ve konjonktivanın tümörleri ve tumor benzeri lezyonları. *Turk Patoloji Dergisi.* 2009;25:112-7.
16. Göncü T, Cakmak S, Akal A, Oğuz H. İyi Hüylü Göz Kapağı Tümörlerinin Klinikopatolojik Özellikleri: 101 Olgunun Retrospektif Analizi. *Turk J Ophthalmol* 2014; 44: 384-7
17. Schick U, Lermen O, Unsöld R, Hassler W. Treatment of primary orbital lymphomas. *Eur J Haematol.* 2004;72(3):186-92.
18. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.

Sorumlu Yazar: Dr. Erhan Yumuşak

Adres: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No: 14 Yahsihan/Kırıkkale, , 71450.

Telefon: +90 5323719210

E-mail: erhanyumusak@yahoo.com

Yenidoğan İşitme Taraması Sonuçlarımız

Newborn Hearing Screening Results

Gökçe ŞİMŞEK¹, Serkan TURSUN², Musa AZMAN¹, Rahmi KILIÇ¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Yaşam Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 25.03.2016

Kabul Tarihi : 29.03.2016

Özet

Amaç: Bilateral işitme kaybı, erken teşhis edildiğinde birey için önemli bir morbidite nedeni olmaktan çıkan bir durumdur. Günümüzde yenidoğan işitme taraması protokollerinin yaygınlaşması; daha çok işitme kaybı tanısının koyulmasına ve erken tedavi uygulamalarına olanak sağlamıştır. Bu yazıda Aralık 2013 ile Aralık 2015 tarihleri arasındaki yenidoğan işitme taraması sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Aralık 2013 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Ünitesinde yenidoğan işitme taraması sonuçları retrospektif olarak incelendi. Ek olarak işitme kaybına neden olabilecek risk faktörleri araştırıldı. Risk faktörü olan bebekler direk olarak işitsel beyin sapı cevabı (ABR) ile tarandı. Risk faktörü bulunmayan yenidoğanlar geçici uyandırılmış otoakustik emisyon (TEOAE) ile tarandı.

Bulgular: Toplam 2700 yenidoğan işitme taraması yapıldı. Direk ABR testi uygulanan bebek sayısı 762 (%28.22) idi. Bu bebeklerin 37'sinde (%4.85) sensorinöral işitme kaybı tespit edildi. Risk faktörü bulunmayan 1938 yenidoğan arasından birinci TEOAE ve ABR testinden 1107 (%57.12) bebek kalırken, ikinci TEOAE ve ABR testinden 496 (%25.59) bebek kaldı. Bir aylık süre sonunda risk faktörü bulunmayan 1938 bebeğin hepsi taramadan geçti. Ailede işitme kaybı öyküsü, %38.23 oran ile en sık rastlanan risk faktörü olarak bulundu.

Sonuç: Doğumdan sonraki ilk üç gün içinde TEOAE testi ile tarama programı başlamalıdır. İşitme kaybı açısından riskli bebeklerin anamnez ile tespit edilip, direk ABR testine tabi tutulması gereklidir. Bu konuda ailelerin bilgilendirilmesi ve testten kalan bebeklerin doğru merkezlere yönlendirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: İşitme kaybı, işitme taraması, yenidoğan, otoakustik emisyon, işitsel beyin sapı, risk faktörü.

Abstract

Aim: Bilateral hearing loss is not a major cause of morbidity for individuals when it is diagnosed early. Today, the expansion of newborn hearing screening protocols enabled more hearing loss diagnosis and early treatment. In this article we aim to offer our hearing screening results of newborns between December 2013 and December 2015.

Material and methods: In our study between December 2013 and December 2015, newborn hearing screening results of Kırıkkale University Faculty of Medicine Hospital, Department of Otolaryngology, Audiology Unit were analyzed retrospectively. In addition, risk factors that may cause hearing loss were investigated. Infants with risk factors was directly screened with Auditory Brainstem Response (ABR). Newborns without risk factors were screened with Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAE).

Results: A total of 2700 newborn hearing screening was performed. The number of babies underwent ABR test directly was 762 (28.22%). In 37 of these infants (4.85%) sensorineural hearing loss was detected. Among 1938 newborn without any risk factors, 1107 (57.12%) infants did not pass the first TEOAE and ABR test and 496 (25.29%) of them did not pass the second TEOAE and ABR test. At the end of one month, all 1938 infants without risk factors passed the screening. Family history of hearing loss was found to be the most common risk factors with a rate of 38.23%.

Conclusion: Screening program should start with TEOAE within the first three days after birth. Infants at risk for hearing loss must be determined by history and are required to be subjected to ABR test directly. We believe that it is important to inform the family and send the babies who do not pass the test to the correct centers.

Key words: Hearing loss, hearing screening, newborn, otoacoustic emission, auditory brain stem, risk factor.

Giriş

İnsan sosyal bir varlıktır ve etrafındaki kişi ve olaylarda devamlı ilişki halindedir. Sosyal varlığının oluşması ve devamını sağlayan en önemli bileşenlerden biri kişinin işitme duyusudur (1). Konuşma ve dil gelişiminin en önemli olarak kabul edildiği hayatın ilk 3 yılında gerçekleşen işitme kayıpları konuşma ve sözel dil becerilerini etkiler (2). Bununla beraber kişinin zihinsel gelişimi, akademik performansı ve ekonomik potansiyelini sınırlayarak önemli toplumsal etkilere neden olur. Etkilenmenin şiddeti, işitme kaybının derecesi ile doğru orantılıdır. Bu nedenle problem ne kadar erken dönemde tanınır ve gerekli tedavi verilirse, bu olumsuz etkiler en aza indirgenebilir. Bilateral işitme kaybı, erken teşhis edildiğinde birey için önemli bir morbidite nedeni olmaktan çıkan bir durumdur.

Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan sorunlardan biri konjenital işitme kaybıdır ve yaklaşık insidansı 1-5/1000 olarak bildirilmektedir (3). Yapılan çalışmalarda sık geçirilen akut ya da efüzyonlu otite bağlı hafif işitme kaybı gerçekleşen çocuklarda konuşma ve dil becerilerinde gerilik saptanmıştır (4). Dil gelişimi için hassas dönemde hafif ya da tek taraflı işitme kaybı yaşayan çocukların mantıksal akıl yürütme, soyut düşünme, analiz, sentez ve görsel bellek gibi birçok zihinsel yeteneklerinin bozulduğu ve yaşitlarına göre zeka katsayılarının (IQ- intelligence quotient) daha düşük olduğu bildirilmiştir (5,6). Bu nedenle, çok hafif dereceden başlayarak, çocuklardaki işitme kayıplarının çok iyi izlenmesi ve önlem alınması gereklidir.

Tedavinin bir an önce başlanabilmesi ancak işitme kaybının erken tanısı ile mümkündür (7). Önceleri işitme taraması, sadece Amerikan Pediatri Akademisi Bebek İşitmesi üzerine Ortak Komitesinin tarafından belirlenen risk faktörlerine sahip olan yenidoğanlara yapılmaktaydı (8). Yapılan çalışmalarda konjenital işitme kaybı tanısı konan bebeklerin yarısında işitme kaybı açısından herhangi bir risk faktörüne sahip olmadığına saptanması üzerine risk faktörü olsun olmasın yenidoğan her bebeğe tarama yapılması gündeme gelmiştir (9). Thompson ve ark.1 evrensel yenidoğan işitme taraması ile 10 ayın altındaki bebeklerde, orta-ileri işitme kaybı tanı oranının arttığını bildirmişlerdir (10). Sonuçta Amerika'da 1999, Türkiye'de ise 2004 yılından itibaren yenidoğan her bebeğe Ulusal Yenidoğan İşitme Taraması programı kapsamında tarama uygulanmaya başlanmıştır.

Tarama programında amaç klinik dostu olacak şekilde pratik uygulanan, hızlı ve doğru sonuç alınabilen cihazların kullanımıdır. Bu amaç doğrultusunda taramalarda Otoakustik Emisyon (OAE) ve İşitsel Beyin Sapı Cevabı (ABR; Auditory Brainstem Response) kullanılmaktadır

(11). Otoakustik emisyonu testi olarak da daha pratik olan Transient Emission OAE (TEOAE) tercih edilmektedir.

Bu yazıda ikinci basamak bir referans kliniğinde 01 Aralık 2013- 01 Aralık 2015 tarihleri arasındaki yenidoğan işitme taraması sonuçlarımızı sunmayı amaçladık. Çalışmamızda ayrıca yenidoğanlarda işitme kaybına neden olabilecek risk faktörlerini de araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Türkiye Yenidoğan İşitme Taraması Programı kapsamında yenidoğan bebekler, doğumdan 24-72 saat sonra Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğine başvurdu. Bebekler, mikrotia, anotia gibi kulak kepçe anomalileri, dış kulak atrezisi açısından incelendi. Otoskopik muayenede dış kulak yolu verniks/sıvı/debris varlığı, timpan zar orta kulak iltihabı veya efüzyon açısından değerlendirildi. Aile anamnezinden risk faktörlerinin varlığı sorgulandı.

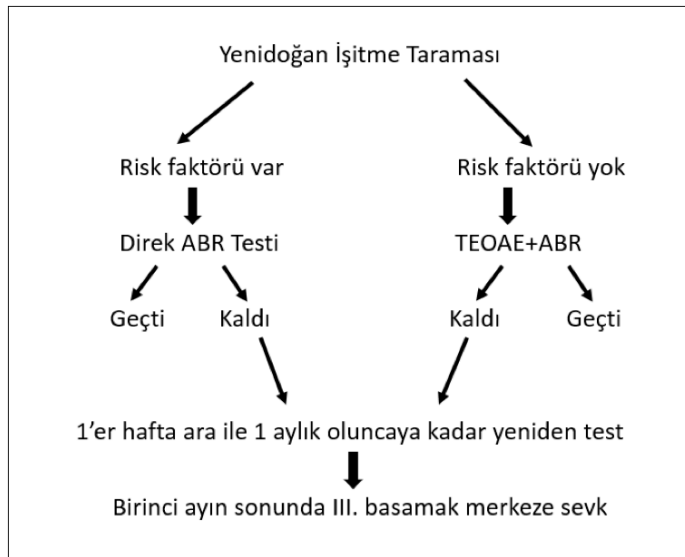
İşitme kaybı için risk faktörleri (8):

1. TORCH (Toksoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirus, herpes, sfilis)
2. Ailede çocukluk çağı sensorinöral işitme kaybı öyküsü
3. Dış kulak yolu ve kepçeyi ilgilendiren baş yüz anomalileri
4. Doğum ağırlığı 1500 gramdan küçük olan prematürel
5. Exchange transfüzyon (kan değişimi) gerektiren hiperbilirubinemi
6. Ototoksik ilaç kullanımı (aminoglikozitler ve birden fazla kür kullanılanlar, beraberinde loop diüretikleri verilenler)
7. Bakteriyel menenjit
8. Apgar skoru 1. dakikada 0-4, 5. dakikada 0-6 olan (doğumla ilişkili oksijensiz kalan) bebekler
9. 5 günden fazla mekanik ventilasyon (yardımcı solunum cihazı ile solutma) uygulanan bebekler
10. Sensorinöral veya iletim tipi sağırılığın eslik ettiği bilinen sendrom bulgusu olanlar

Yenidoğan taraması üniversitemiz odyoloji bölümünde, ayrı sessiz bir odada, odyoloji teknisyenince gerçekleştirildi. Testler yapılırken bebeğin beslenmiş ve uyuyor olmasına dikkat edildi. Yenidoğanların dış kulak yolu esnek olabileceğinden kulak kepçesi manipüle edilerek uygun boyutlarda probalar yerleştirildi. Yenidoğan işitme taramasında işitsel beyin sapı cevabı (ABR, interacoustics model eclipse, Denmark) ve geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE, Echoport ILO 292 OAE system, otodynamics, Denmark) testleri kullanıldı. Risk faktörü bulunmayan TEOAE testi ile tarandı. TEOAE testinde 1-4 kHz arasında 4 bant ölçümlerinin 3 tanesinde cevap

alınması geçti olarak yorumlandı. Testten geçemeyen bebekler 1'er hafta ara ile 1 aylık oluncaya kadar TEOAE ve ABR ile yeniden test edildi. Risk faktörü olan bebekler direk olarak ABR ile tarandı. ABR testinde 5.dalganın elde edildiği işitme seviyesi kaydedildi. Her iki testi de normal olan bebekler taramadan geçti olarak kabul edildi. Ailelere bilgi verilerek test sonuçlarının kopyası verildi. Risk faktörü bulunup ABR'de işitme kaybı saptanan bebekler ile herhangi bir risk faktörü bulunmayıp her iki testten de kalan bebekler bilateral sensörinöral işitme kaybı ön tanısı ile ileri odyolojik inceleme için 3. basamak sağlık merkezine en geç 1 ay içerisinde sevk edildi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı Yenidoğan işitme tarama protokolü Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı Yenidoğan işitme tarama protokolü.



Bulgular

Aralık 2013 ile Aralık 2015 tarihleri arasında 2700 yenidoğana işitme taraması yapıldı. Bebeklerin 1582'si kız, 1118'i erkek cinsiyetteydi. Tarama öncesinde risk faktörü saptanan ve direk ABR testi uygulanan bebek sayısı 762 (%28.22) idi. Risk faktörü bulunmayan 1938 yenidoğan arasından birinci TEOAE ve ABR testinden 1107 (%57.12) bebek kalırken, ikinci TEOAE ve ABR testinden 496 (%25.59) bebek kaldı. Her iki testten kalan bebeklere 1'er hafta ara ile 3 ve 4. haftada testler uygulandı. Bir aylık süre sonunda risk faktörü bulunmayan 1938 bebeğin hepsi taramadan geçti. Risk faktörüne sahip 762 yenidoğan bebeğin 37'si (%4.85) 1 aylık süre sonunda sevk edildi. İşitme kaybı tanısı ile 2700 bebek arasından 2 yılın sonunda sevk edilen bebek oranı ise %1.37 idi. İşitme kaybı tanısı ile III. basamak merkeze sevk edilen bebeklerde en sık saptanan risk faktörü %38.23

oran ile ailede işitme kaybı öyküsüdür. Direk ABR ile taranan yenidoğan bebeklerde saptanan risk faktörleri ile işitme kaybı tanısı ile III. Basamak merkeze sevk edilen bebeklerdeki risk faktörlerinin dağılım ve oranları Tablo 2 ve 3'te belirtilmiştir.

Tablo-2: Direk ABR ile taranan yenidoğan bebeklerde saptanan risk faktörleri ve oranları

Risk Faktörü	Sayı	Oran (%)
Yoğun bakımda mekanik ventilasyon öyküsü	137	17.97
Mikrotia veya dış kulak atrezisi	20	2.62
Kan transfüzyonu gerektirecek hiperbilirubinemi	208	27.29
Ailede işitme kaybı	320	41.99
Anneye ait risk faktörleri (ateşli hastalık geçirme, X ışını maruziyeti ve ototoksik ilaç kullanımı)	22	2.88
Baş-yüz anomalileri (Down/Turner sendromu, yarık damak-dudak, kromozomal anomali)	55	7.21
Toplam	762	100

Tablo-3: İşitme kaybı tanısı ile III. Basamak merkeze sevk edilen bebeklerdeki risk faktörlerinin dağılım ve oranları

Risk Faktörü	Sayı	Oran (%)
Yoğun bakımda mekanik ventilasyon öyküsü	6	17.64
Ailede işitme kaybı	13	38.23
Kan transfüzyonu gerektirecek hiperbilirubinemi	8	23.52
Baş-yüz anomalileri (Down/Turner sendromu, yarık damak-dudak, kromozomal anomali)	7	20.58
Toplam	34	100
Baş-yüz anomalileri (Down/Turner sendromu, yarık damak-dudak, kromozomal anomali)	55	7.21
Toplam	762	100

Tartışma

İşitme kaybı çocukta alıcı ve ifade edici iletişim becerilerinin gelişmelerinde gecikmelere yol açar, öğrenme güçlüğü ve düşük akademik performansına sebep olur (2). Bütün bu sorunlar, işitme kaybının şiddetiyle orantılı olarak artmakla beraber, prelingual dönemlerinde işitme kaybı yaşayan çocuklar en fazla etkilenen grubu oluşturur (3). Yenidoğan döneminde konjenital işitme kaybı insidansı 1-5/1000 olarak bildirilmiştir (3). Türkiye'de yenidoğan bebeklerdeki ileri derecede sensorinöral işitme kaybı oranı ise 1000'de 1-2'dir (12). Başbakanlık Özürlüler İdaresi ve Devlet İstatistik Enstitüsünün birlikte gerçekleştirdiği Türkiye Özürlüler Araştırmasına göre işitme engelli bireyler konuşma gelişimi için en kritik dönem olan hayatın ilk 2 yılını cihazsız geçirmektedirler (13). Bunun bir sonucu olarak da eğitime katılma oranları düşük olmakta, pek çoğu yaşlılarına göre yetersiz bir eğitim

almakta, eğitim olanaklarını kullanamamakta, devletin sağladığı olanaklardan yeterince pay alamamakta ve toplumla kaynaşamamaktadır. Çok azı iş gücüne katılacak bir kabiliyet ve isteğe ulaşabilmekte ve bunlar arasında işsizlik oranı ülke ortalamasının üzerinde olmaktadır. Bu bilgiler çerçevesinde, işitme engelli bireyler, erken tanı konmadığı ve erken işitme cihazı rehabilitasyonuna dahil edilmediği sürece ülkemizde ciddi bir sosyal sorun oluşturmaktadır. Yenidoğan işitme tarama programlarının yaygınlaşması işitme engellilerin karşılaşacağı sorunları büyük oranda azaltacaktır. Bu tarama programlarının şüphesiz ki en önemli yararı, prelingual işitme kayıplı hastaların erken tanısının konmasını sağlamak olmuştur. Özellikle bu grup hastalar ne kadar erken teşhis edilirse işitme cihazı ile rehabilitasyona o kadar erken başlanabilmekte, cihazdan fayda göremeyen bireyler erken fark edilip koklear implantasyon için ideal olan 18 ay öncesi dönemde ameliyat edilebilmektedir. Böylece hastalar okul öncesi dönemde yaşitlarını konuşma ve işitme açısından yakalayarak, özel okula gereksinim duymayacaklardır. Bu sebeple tüm yenidoğanlara OAE veya ABR ile işitme taraması yapılması, işitme kaybı tespit edilen bebeklerin muayene, test ve tedavi sürecinin en geç 1 ay içinde tamamlanarak III. Basamak merkeze sevk edilmesi gerekmektedir (14).

Sağlıklı yenidoğanlarda konjenital işitme kaybı oranı %0,1-0,2 arasında iken, riskli yenidoğanlarda bu oran %4-5'e çıkmaktadır (15). İran'da 2010-2011 yılları arasında yüksek riskli bebeklerde yapılan işitme taramasında %3.4 sensorinöral işitme kaybı bildirilmiştir. Sensorinöral işitme kaybının, yenidoğanın yaşı, cinsiyeti ve sepsisi arasında anlamlı fark saptamadıkları bu çalışmada işitme kaybı; gestasyon yaşı, doğum kilosu, patolojik sarılıkla anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır (16). Molini ve ark.ı 20 binin üzerinde yenidoğan bebekte yaptıkları çalışmalarında, %3.8 oranında riskli yenidoğan saptamışlardır. Bu çalışmada risk faktörü bulunmayan infantlarda saptanan işitme kaybı %2 iken, riskli infantlarda bu oran %4.3 olarak bulunmuştur (17). Çalışmamızda Aralık 2013'ten itibaren 2 yıllık yenidoğan işitme taraması sonuçları incelenmiş ve 2700 bebek genelinde %1.37 oranında işitme kaybı belirlenmiştir. Ancak risk faktörü olan 762 yenidoğan içinde sensorinöral işitme kaybı tanısı konan bebek oranı %4.85'tir. Çalışmamızda işitme kaybı saptanan yenidoğanların hepsi riskli gruptan çıkmış olsa da, bilateral sensorinöral işitme kaybı saptanan yenidoğanların %40'ında bilinen hiçbir risk faktörünün olmadığı hatırlanmalı ve işitme kayıplı bir bebeğin saptanması için 500-1000 bebeğe test yapılması gerektiği unutulmamalıdır (10).

Ailede çocukluk çağında kalıcı işitme kaybı öyküsünün varlığı, pediatrik işitme kaybında önemli bir risk faktörüdür. Avustralya'da geniş bir kohort üzerinde Driscoll ve ark.ı tarafından yapılan çalışmada ailede işitme kaybı risk faktörü olan çocuklarda konjenital işitme kaybı oranı %7.29 saptanırken; postnatal vakalarda bu oran %36.84 olarak bildirilmiştir. Bu sebeple risk faktörü olarak ailede işitme kaybı öyküsüne sahip yenidoğanların, doğumda mutlaka test edilmesi ve erken çocukluk dönemine kadar işitmelerinin izlenmesi gerektiği önerilmiştir (18). Shahid ve ark.ı ise yaptıkları çalışmalarında ailede işitme kaybı hikayesi olan bebeklerin, yenidoğan taramasında 13 kat daha fazla kalma oranları olduğunu saptamışlardır (19). Bizim çalışmamızda da işitme kaybı tanısı ile III. basamak merkeze sevk edilen bebeklerde ailede işitme kaybı öyküsü, %38.23 oran ile en sık rastlanan risk faktörü olarak bulunmuştur.

İlk kez Kemp tarafından tanımlanan yenidoğan döneminde TEOAE ve ABR kullanımı ile konjenital işitme kaybı taraması tüm dünyada önerilmektedir (20). TEOAE ölçümünün avantajları hızlı uygulanması, sonuçlarının yorumu için deneyim gerektirmemesi, invaziv olmamasıyken, dezavantajları hafif işitme kayıplarını ve retrokoklear patolojileri saptayamamasıdır (21). ABR işitme kayıplarını hassas bir şekilde saptayan bir ölçüm olmasına rağmen uygulama ve sonuçları yorumlama zorluğu ve pahalı bir alet olması uygulamasını kısıtlamaktadır (22). Bu nedenle kliniğimizde her iki yöntemle işitme taraması yapmaktayız.

Sonuç olarak elde ettiğimiz sonuçlara göre doğumdan sonraki ilk üç gün içinde TEOAE testi ile tarama programının yapılmalıdır. İşitme kaybı açısından riskli bebeklerin anamnez ile tespit edilip, direk ABR testine tabi tutulması gereklidir. Bu konuda ailelerin bilgilendirilmesi ve testten kalan bebeklerin doğru merkezlere yönlendirilmesi konjenital işitme kayıplarının zamanında tedavisi için hayati önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Hahn M, Lamprecht-Dinnesen A, Heinecke A, Hartmann S, Bülbül S, Schröder G, Steinhard J, Louwen F, Seifert E. Hearing screening in healthy newborns: feasibility of different methods with regard to test time. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;5:51:83-9.
2. Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ, Law CM, Mullee M, Petrou S, Watkin P, Worsfold S, Yuen HM, Stevenson J. Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment, *N. Engl. J. Med.* 2006;354(20):2131-41.
3. Thompson DC1, McPhillips H, Davis RL, Lieu TL, Homer CJ, Helfand M. Universal newborn hearing screening: summary of evidence. *JAMA.* 2001;286(16):2000-10.

4. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, Coggins R, Gagnon L, Hackell JM, Hoelting D, Hunter LL, Kummer AW, Payne SC, Poe DS, Veling M, Vila PM, Walsh SA, Corrigan MD. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Feb;154(1 Suppl):S1-S41. doi: 10.1177/0194599815623467.
5. Niedzielski A, Humeniuk E, Błaziak P, Gwizda G. Intellectual efficiency of children with unilateral hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Sep;70(9):1529-32.
6. Purcell PL, Shinn JR, Davis GE, Sie KC. Children with unilateral hearing loss may have lower intelligence quotient scores: A meta-analysis. *Laryngoscope.* 2016 Mar;126(3):746-54. doi: 10.1002/lary.25524.
7. Kennedy CR. Neonatal screening for hearing impairment. *Arch Dis Child.* 2000;83(5):377-82.
8. American Academy of Pediatrics. Joint Committee on infant hearing 1994 position statement.
9. Mehl AL, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project, 1992-1999: on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening. *Pediatrics.* 2002 Jan;109(1):E7.
10. Thompson DC1, McPhillips H, Davis RL, Lieu TL, Homer CJ, Helfand M. Universal newborn hearing screening: summary of evidence. *JAMA.* 2001;286(16):2000-10.
11. Doyle KJ, Burggraaff B, Fujikawa S, Kim J. Newborn hearing screening by otoacoustic emissions and automated auditory brainstem response. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997;41:111-9.
12. Genç GA, Ertürk BB, Belgin E. Yenidoğan işitme taraması: başlangıçtan günümüze. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2005;48:109-18.
13. Türkiye Özürlüler Arastırması-2002. Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası. Ankara, 2004. (www.ozida.gov.tr)
14. Başbakanlık Özürlüler İdaresi Başk. Web – Ulusal İşitme Taraması. (www.ozida.gov.tr)
15. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing. Newborn and Infant Hearing Loss: Detection and Intervention. *Pediatrics* 1999;103:527-530.
16. Alaei E, Sirati M, Taziki MH, Fouladinejad M. Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss Among High-Risk Infants in Golestan Province, Iran in 2010 - 2011. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(12):e20419. eCollection 2015.
17. Molini E, Calzolaro L, Lapenna R, Ricci G. Universal newborn hearing screening in Umbria region, Italy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;82:92-7.
18. Driscoll C, Beswick R, Doherty E, D'Silva R, Cross A. The validity of family history as a risk factor in pediatric hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(5):654-9.
19. Shahid R, Vigilante M, Deyro H, Reyes I, Gonzalez B, Kliethermes S. Risk Factors for Failed Newborn Otoacoustic Emissions Hearing Screen. *Clin Pediatr (Phila).* 2015. pii: 0009922815615826. [Epub ahead of print].
20. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *Br Med Bull.* 2002;63:223-41.
21. Geal-Dor M, Adelman C, Levi H, Zentner G, Stein-Zamir C. Comparison of two hearing screening programs in the same population: oto-acoustic emissions (OAE) screening in newborns and behavioral screening when infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(12):1351-1355.
22. Kennedy CR, Kimm L, Dees DC, Evans PI, Hunter M, Lenton S, Thornton RD. Otoacoustic emissions and auditory brainstem response in the newborn. *Arch Dis Child* 1991;66(10):1124-1129.

Sorumlu Yazar: Gökçe ŞİMŞEK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı,

E-Mail: drgokceozelsimsek@yahoo.com

Tel: 0506 241 75 02

Can the Red Cell Distribution Width be a Predictor of Colchicine Resistance in Familial Mediterranean Fever?

Ailevi Akdeniz Ateşinde Eritrosit Dağılım Genişliği Kolşisin Direncinin Bir Belirleyicisi Olabilir mi?

Ahmet OMMA¹, Sevinç Can SANDIKÇI¹, Mehmet Emin ENECİK¹, Orhan KÜÇÜKŞAHİN², Seda ÇOLAK¹, Yaşar KARAASLAN¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 05.04.2016

Kabul Tarihi : 20.06.2016

Abstract

Aim: In this study we aimed to assess the clinical utility of the Red Cell Distribution Width (RDW) in predicting colchicine resistance in Familial Mediterranean Fever (FMF) patients.

Material and Methods: 197 FMF and 111 healthy controls (HC) were enrolled to the study. FMF patients were grouped into two according to FMF with attack, FMF with attack free period, colchicine resistance FMF (Cr-FMF), colchicine non resistance FMF (Cnr-FMF) and laboratory parameters were compared between them. The associations between RDW and other known indicators of systemic inflammation [Mean Platelet Volume (MPV), Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), C-Reactive Protein (CRP)] and patient clinical characteristics were investigated.

Results: ESR, CRP, NLR and RDW levels were found to be significantly higher in the FMF group than the control group [14 (2-88) vs 7 (2-25), $p < 0.001$ for ESR, 8 (0.2-209) vs 2 (0.2-14), $p < 0.001$ for CRP, 2.1 (0.7-27.2) vs 1.8 (0.8-6.8), $p=0.03$ for NLR, 14.5 ± 1.9 vs 13.4 ± 1.0 , $p < 0.001$ for RDW]. ESR, CRP, NLR and RDW were higher in the attack group than attack free group [31 (2-88) vs 10 (2-64), $p < 0.001$ for ESR, 24 (4-209) vs 5 (0.2-88), $p < 0.001$ for CRP, 2.8 (1.0-8.1) vs 2.0 (0.7-27.2), $p=0.002$ for NLR, 15.0 ± 2.1 vs 15.0 ± 2.1 , $p=0.04$ for RDW]. ESR, CRP, RDW and NLR values were higher in Cr-FMF group than the Cnr-FMF group [32 (2-88) vs 12 (2-64), $p < 0.001$ for ESR, 22.5 (1-152) vs 6 (0.2-209), $p < 0.001$ for CRP, 15.5 ± 2.2 vs 14.4 ± 1.8 , $p=0.004$ for RDW, 2.6 (1.1-7.1) vs 2.0 (0.7-27.2), $p=0.02$ for NLR]. Correlation analysis showed a positive correlation between serum RDW levels and ESR value ($r=0.28$, $p < 0.001$). There was no significant correlation between NLR and MPV with ESR and CRP.

Conclusion: RDW levels are significantly elevated in FMF patients compared to healthy controls. Also, RDW was higher in the Cr-FMF group than the Cnr-FMF and healthy groups. RDW might be a useful inflammatory marker to colchicine resistance with the conventional acute phase reactants (ESR, CRP) in FMF.

Keywords: Familial mediterranean fever, Red cell distribution width, Neutrophil/lymphocyte ratio, Colchicine resistance.

Özet

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında atak döneminde ve kolşisin direnci olan hastalarda eritrosit dağılım genişliğinin klinik kullanımını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: 197 FMF hastası ve 111 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. FMF hastaları; atak ve atak dışı dönem, kolşisin direnci olanlar ve kolşisin direnci olmayanlar olarak gruplara ayrıldı. RDW, diğer bilinen sistemik inflamasyon belirteçleri (MPV, NLR, ESR, CRP) ve hastaların klinik özellikleri incelendi.

Bulgular: ESR, CRP, NLR ve RDW seviyeleri FMF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu [ESR için 14 (2-88) ve 7 (2-25), $p < 0.001$, CRP için 8 (0.2-209) ve 2 (0.2-14), $p < 0.001$, NLR için 2.1 (0.7-27.2) ve 1.8 (0.8-6.8), $p=0.03$, RDW için 14.5 ± 1.9 ve 13.4 ± 1.0 , $p < 0.001$]. FMF atağı olan hastalarda ataksız hastalara kıyasla ESR, CRP, NLR ve RDW değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı [ESR için 31 (2-88) ve 10 (2-64), $p < 0.001$, CRP için 24 (4-209) ve 5 (0.2-88), $p < 0.001$, NLR için 2.8 (1.0-8.1) ve 2.0 (0.7-27.2), $p=0.002$, RDW için 15.0 ± 2.1 ve 15.0 ± 2.1 , $p=0.04$]. Yine Cr-FMF hastalarında Cnr- FMF hastalara kıyasla ESR, CRP, RDW ve NLR anlamlı olarak yüksek saptandı [ESR için 32 (2-88) ve 12 (2-64), $p < 0.001$, CRP için 22.5 (1-152) ve 6 (0.2-209), $p < 0.001$, RDW için 15.5 ± 2.2 ve 14.4 ± 1.8 , $p=0.004$, NLR için 2.6 (1.1-7.1) ve 2.0 (0.7-27.2), $p=0.02$]. Korelasyon analizleri serum RDW ile ESR değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdi ($r=0.28$, $p < 0.001$). NLR ve MPV ile ESR ve CRP arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Sonuç: RDW seviyesinin sağlıklı kontrole göre FMF hastalarında anlamlı olarak yükselmiş olduğu görüldü. Ayrıca Cr-FMF hastalarında hem Ncr-FMF hastalarına hem de sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek saptandı. FMF hastalarında kolşisin direncinde konvansiyonel akut faz değerleri (ESR, CRP) ile birlikte RDW kullanışlı bir inflamatuvar belirteç olabilir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Eritrosit dağılım genişliği, Nötrofil/lenfosit oranı, Kolşisin direnci

Introduction

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a type of autosomal recessive hereditary autoinflammatory disease. FMF primarily affects Turks, Armenians, non-Ashkenazi Jews and Arabs (1). The genetic mutation related with FMF is MEFV (Mediterranean FeVer) gene mutation, which is located on short arm of chromosome 16. FMF presents with attacks and symptom free periods. Main clinical manifestations are fever, peritonitis, pleuritis, arthritis and erysipelas like erythema. The attacks are self limited and end in 1-3 days (2). The most severe complication of FMF is renal amyloidosis. Colchicine treatment is used for suppressing clinical and subclinical inflammation for preventing development of amyloidosis (3). During FMF episodes white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), fibrinogen and serum amyloid A (SAA) increases. During symptom free periods they are usually in normal levels (4).

Blood cell subtypes are associated with inflammatory activity. New studies show that Red blood cell distribution width (RDW) is related with cardiovascular disease, malignancies, ulcerative colitis and autoimmune diseases (5-8). Although how RDW is related with these diseases is still unknown, RDW may be related with the subclinical inflammation in FMF (9).

Recent studies show that neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) can indicate systemic inflammation and severity of inflammation. It is known that platelets and their mediators play an important role in thrombosis, atherosclerosis

and inflammatory diseases (10). Mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) are markers related with platelet count, activation and function (11,12).

In this study, we aimed to investigate whether there is a relationship in RDW level between attack and colchicine resistance in FMF patients.

Material and Methods

Patients and Controls

The present study is a prospective cross-sectional study of 197 consecutive FMF patients and 111 healthy controls who presented to the Departments of Rheumatology of the Ankara Numune Training and Research Hospital (Ankara, Turkey). Patients who met all of the Tel-Hashomer criteria were included in the study. The control group included 111 age and sex matched healthy subjects who visited rheumatology department for routine physical examinations. The Ethics Committee for Clinical Research of Ankara Numune Training and Research Hospital approved this study. Exclusion criterion was the presence of any acute/chronic infection, diabetes mellitus, systemic hypertension, chronic liver disease, coronary artery disease, inflammatory bowel disease, malignancy, hematological disorder and smoking history.

The diagnosis of FMF attacks were confirmed by presence of fever, clinical findings of serositis/arthritis, skin rash and elevated C-reactive protein (CRP > 5 mg/L) levels and erythrocyte sedimentation rates (ESR) > 20 mm/h.

Clinically, colchicine resistance was defined as three or more attacks within the last 6 months despite daily treatment with 2 mg of colchicine or more.

White blood cell (WBC) count, platelet, neutrophil, lymphocyte counts, MPV, RDW, CRP, ESR values were noted. NLR (absolute neutrophil-to-absolute lymphocyte ratio) was calculated from these parameters. MEFV mutations and demographic and clinical data including disease duration and FMF symptoms, the frequency of attacks in the past year, medication and their dosages, disease severity was recorded.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm SD, median (min.-max.) and categorical variables as numbers and percentages. The students t-test was used in comparing the means of continuous variables, and Mann-Whitney U test was used for categorical variables. Normality distribution was assessed by using the Kolmogorov-Smirnov test. Numerical variables with normal distribution were compared by using one-way analysis of variance (ANOVA). The comparison of the groups with abnormally distributed was performed with Kruskal-Wallis test.

Correlations between parameters with normal and abnormal distribution were compared with the Pearson's

and Spearman's correlation analysis, respectively. All statistical analyses were analyzed using the SPSS (PAWS Statistics) version 18 was used for analysis, P value <0.05 was considered significant.

Results

Demographic and clinical characteristics of FMF patients are given in Table 1. There was no difference between patients with FMF and healthy group in terms of age and gender. 59% patients have family history and the most common symptom was peritonitis (91%). 30 (15%) FMF cases were colchicine resistance. 55 (28%) patients had a typical FMF attack.

The comparison of demographic features and laboratory characteristics in both patient and control groups were shown in Table 2. There was no significant difference between patients with FMF and healthy group in terms of WBC, neutrophil, lymphocyte and MPV. Serum hemoglobin levels were found to be significantly lower and RDW levels higher in the FMF group than the control group (P< 0.001). Also serum levels of conventional inflammatory markers (ESR and CRP) and NLR were significantly higher in the FMF group than the control group [14 (2-88) vs 7 (2-25), p < 0.001 for ESR, 8 (0.2-209) vs 2 (0.2-14), p < 0.001 for CRP, 2.1 (0.7-27.2) vs 1.8 (0.8-6.8), p=0.03 for NLR]

Table 1. The demographic and clinical features of FMF patients.

Gender (F/M))	97/100
Age (years), mean \pm SD, range	35.8 \pm 10.8, (17-72)
Age at the time of diagnosis (years), mean \pm SD, range	26.5 \pm 10, (5-59)
Age at symptom onset (years), mean \pm SD, range	17.5 \pm 9.3, (2-48)
Disease duration (months), mean \pm SD, range	108.4 \pm 95.4, (0-492)
Family history, n (%)	116 (59)
FMF symptoms, n (%)	
Fever	169 (86)
Peritonitis	179 (91)
Pleuritis	79 (40)
Arthritis	93 (47)
Arthralgia	99 (50)
Myalgia	94 (47)
Protracted febrile myalgia	3 (1.5)
Erysipelas-like erythema	20 (10)
Vasculitis, n (%)	10 (5)
Amyloidosis, n (%)	8 (4)
End Stage Renal Disease, n (%)	9 (4.5)
Colchicine resistance, n (%)	30 (15)
FMF attack, n (%)	55 (28)

Table 2. Demographic and Laboratory Characteristics of FMF Patients and healthy controls.

	FMF(n=197)	HC (n=111)	P
Age (years)	35.8±10.8	37.6±8.5	0.12
Gender (F/M)	97/100	58/53	0.61
WBC, ×10 ⁹ /L	7.84±2.50	7.51±1.67	0.22
Neutrophil, ×10 ⁹ /L	4.96±2.14	4.56±1.48	0.08
Lymphocyte, ×10 ⁹ /L	2.19±0.70	2.24±0.61	0.54
Hemoglobin, g/dL	13.6±1.6	14.3±1.3	<0.001
Platelet, ×10 ⁹ /L	261±77	258±67	0.75
MPV, fL	9.0±1.2	9.1±1.0	0.36
RDW, %	14.5±1.9	13.4±1.0	<0.001
NLR, %	2.1 (0.7-27.2)	1.8 (0.8-6.8)	0.03
ESR, mm/h	14 (2-88)	7 (2-25)	<0.001
CRP, mg/L	8 (0.2-209)	2 (0.2-14)	<0.001

ESR and CRP were given as median (min.-max.). The others were expressed as mean±SD. Calculated using students t-test for normality distribution or Mann-Whitney U test for abnormal distribution. CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; WBC, White blood cell count; MPV, mean platelet volume; RDW, red cell distribution width.

Genetic analyses of the patients were evaluated. 173 (87.8%) of the patients have genetic test. The number of patients with homozygous, heterozygous and compound heterozygous mutations were 53 (30.6%), 50 (28.9%), 53 (30.6%). 17 (9.8%) of them have no mutation. The results of genetic analysis of patients were shown in Table 3.

Table 3. MEFV gene mutations of the FMF Patients.

	MEFV gene mutations	n (%)
No mutation	-	17 (9.8)
Homozygous	M694V/M694V	35 (20.2)
	M680I/M680I	9 (5.2)
	V726A/V726A	4 (2.3)
	E148Q/E148Q	1 (0.6)
	R202Q/R202Q	3 (1.7)
	A744S/A744S	1 (0.6)
Heterozygous	M694V	20 (11.6)
	M680I	13 (7.5)
	V726A	5 (2.9)
	A744S	1 (0.6)
	E148Q	9 (5.2)
	K695R	1 (0.6)
	G304R	1 (0.6)
	Compound heterozygous	M694V/M680I
M694V/V726A		14 (8.1)
M694I/E148Q		2 (1.2)
M694V/E148Q		6 (3.5)
E148Q/L110P		1 (0.6)
M694V/R202Q		2 (1.2)
M694V/R761H		1 (0.6)
E148Q/R202Q		1 (0.6)
V726A/R202Q		1 (0.6)
V726A/A744S		2 (1.2)
M680I/E148Q		2 (1.2)
V726A/R761H		1 (0.6)
M680I/V726A		6 (3.5)

55 FMF cases with an inflammatory attack encountered within the study period and 142 attack-free patients. When attack and attack-free groups were compared in terms of the laboratory parameters, WBC, neutrophil count and ESR, CRP, NLR and RDW levels increased in FMF patients during attack and the others did not differ. WBC, neutrophil counts and RDW, NLR were higher and hemoglobin levels were lower in the attack group than healthy group. RDW, NLR, CRP and ESR values were higher in the attack and attack free group than healthy group. There were no statistically significant differences

among the attack, attack free and control groups in terms of MPV value (Table 4).

There was a statistical difference between patients with colchicine resistance FMF (Cr-FMF) and colchicine non-resistance FMF (Cnr-FMF) in terms of WBC, neutrophil, RDW, NLR, ESR and CRP values. And also, we obtained similar results between patients with Cr-FMF and healthy controls. In addition to hemoglobin levels were lower in the Cr FMF group. RDW, ESR and CRP values were higher and hemoglobin level was lower in Cnr-FMF group than the control group (Table 5).

Table 4. Comparison of laboratory parameters FMF with attack, FMF with attack-free and healthy controls.

	Attack-free FMF (n=142)	FMF during attack (n=55)	HC (n=111)	P1	P2	P3
WBC, ×10 ⁹ /L	7.48±1.97	8.77±3.36	7.51±1.67	0.001	0.88	0.002
Neutrophil, ×10 ⁹ /L	4.62±1.74	5.84±2.75	4.56±1.48	<0.001	0.79	<0.001
Lymphocyte, ×10 ⁹ /L	2.20±0.69	2.16±0.72	2.24±0.61	0.71	0.65	0.47
Hemoglobin, g/dL	13.7±1.5	13.2±1.8	14.3±1.3	0.10	0.001	<0.001
Platelet, ×10 ⁹ /L	256±63	272±106	258±67	0.21	0.85	0.30
MPV, fL	9.0±1.3	8.8±1.1	9.1±1.0	0.26	0.66	0.10
RDW, %	14.4±1.7	15.0±2.1	13.4±1.0	0.04	<0.001	<0.001
NLR, %	2.0 (0.7-27.2)	2.8 (1.0-8.1)	1.8 (0.8-6.8)	0.002	0.29	0.001
ESR, mm/h	10 (2-64)	31 (2-88)	7 (2-25)	<0.001	<0.001	<0.001
CRP, mg/L	5 (0.2-88)	24 (4-209)	2 (0.2-14)	<0.001	<0.001	<0.001

P1: Attack-free FMF vs FMF during attack; P2: Attack-free FMF vs healthy controls; P3: FMF during attack vs healthy controls

ESR and CRP were given as median (min.-max.). The others were expressed as mean±SD. Calculated using students t-test for normality distribution or Mann-Whitney U test for abnormal distribution. CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; WBC, White blood cell count; MPV, mean platelet volume; RDW, red cell distribution width.

Table 5. Comparison of laboratory parameters FMF with colchicine resistance, FMF with colchicine non-resistance and healthy controls.

	Cr- FMF (n=30)	Cnr-FMF (n=167)	HC (n=111)	P1	P2	P3
WBC, ×10 ⁹ /L	9.33±2.97	7.57±2.31	7.51±1.67	0.001	0.001	0.71
Neutrophil, ×10 ⁹ /L	6.18±2.47	4.74±2.0	4.56±1.48	0.001	<0.001	0.80
Lymphocyte, ×10 ⁹ /L	2.34±0.68	2.17±0.70	2.24±0.61	0.13	0.40	0.20
Hemoglobin, g/dL	13.1±1.5	13.6±1.6	14.3±1.3	0.10	<0.001	0.003
Platelet, ×10 ⁹ /L	264±68	260±79	258±67	0.44	0.42	0.95
MPV, fL	9.0±1.4	8.9±1.2	9.1±1.0	0.88	0.49	0.09
RDW, %	15.5±2.2	14.4±1.8	13.4±1.0	0.004	<0.001	<0.001
NLR, %	2.6 (1.1-7.1)	2.0 (0.7-27.2)	1.8 (0.8-6.8)	0.02	0.003	0.12
ESR, mm/h	32 (2-88)	12 (2-64)	7 (2-25)	<0.001	<0.001	<0.001
CRP, mg/L	22.5 (1-152)	6 (0.2-209)	2 (0.2-14)	<0.001	<0.001	<0.001

P1: Cr- FMF vs Cnr-FMF ; P2: Cr- FMF vs healthy controls; P3: Cnr-FMF vs healthy controls

ESR and CRP were given as median (min.-max.). The others were expressed as mean±SD. Calculated using students t-test for normality distribution or Mann-Whitney U test for abnormal distribution. Cr, colchicine resistance; Cnr, colchicine non-resistance; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; WBC, White blood cell count; MPV, mean platelet volume; RDW, red cell distribution width.

Discussion

FMF is an autosomal recessive and autoinflammatory disease, caused by MEFV gene mutations on chromosome 16. The MEFV gene encodes a protein called pyrin/marenostrin. Pyrin protein has a crucial role in the regulation of inflammation. Pyrin dysregulation causes to overproduction of IL-1 β , IL-6, TNF-alpha (13). Colchicine is used for FMF treatment (14,15). It can prevent the acute FMF attacks and reduce the number and intensity of attacks. Some of the patients do not respond to the colchicine therapy and develop amyloidosis, the most devastating complication of FMF.

Many inflammatory markers have been studied in FMF such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, serum amyloid A protein, and white blood cell levels. (10). The RDW is a hematological parameter that shows the heterogeneity of the red blood cells (RBCs) size. It is mainly used for the differential diagnosis of anemia with the mean corpuscular volume (MCV) (16). It is reported that RDW is affected by inflammation and oxidative stress (17) and reflected the increase in the cytokines such as IL6, TNF-alpha and hepcidin circulating in blood (18,19). Oxidative stress damages erythrocytes and leads to shortened erythrocyte survival, resulting in elevated RDW (20-23). Inflammatory cytokines appear to modulate erythropoiesis in a number of ways, including suppression of erythroid cell maturation and cause the production of ineffective red blood cells, leading to heterogeneity of the erythrocyte size and elevated RDW (24-27).

Recently, the relation between RDW and rheumatic diseases like rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, familial Mediterranean fever and Behcet's disease has been extensively investigated. It was found that positive correlation between the RDW and disease activity or acute-phase reactants like erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and inflammatory cytokines in various cohorts of patients (28-33). In this study, we aimed to determine the association between serum MPV, NLR and RDW levels and colchicine resistance in FMF patients.

Many studies have reported that M694V mutation is closely related with the development of amyloidosis. Ahsen et al. found that FMF patients with M694V mutation had higher NLR values than in patients with other mutations. In our study there was no relationship between the hematological parameters and specific mutation (34).

We found a positive correlation between RDW serum levels and colchicine resistance, however; MPV level did not show any significant association with resistance. NLR was higher in the Cr-FMF group than in the Cnr-FMF group. There was no statistically significant difference

among the Cnr-FMF and healthy groups in terms of NLR. Serum RDW levels were significantly elevated in FMF patients compared to the control group.

As FMF is a typical inflammatory condition we hypothesized that RDW may be increased in colchicine resistance and may reflect the subclinic inflammation status of FMF and risk of development of amyloidosis. These results showed that RDW was independently correlated with colchicine resistance and RDW might be a potential index to evaluate colchicine resistance.

Cetin et al found that the RDW and platelet counts were significantly higher and the MPV was significantly lower in the patients with attack-free FMF group than healthy control group. Cetin et al. that found the positive correlation between the RDW and ESR in attack-free FMF period (35). In our study we find correlation between attack and attack-free groups and ESR, CRP, RDW and NLR values except the MPV.

In the present study we had some limitations. This is a cross-sectional and single center study. The data was obtained from the electronic database of the hospital, therefore, we couldn't avoid for a number of other factors that may elevated RDW levels such as BMI, ethnic variation, iron, folate and vitamin B12 deficiency except for anemia.

In conclusion, RDW may show inflammation in patients with FMF as it is cost effective, available simply (readily) and cheap. In addition to conventional acute phase reactants (ESR, CRP) also RDW may be important for monitoring colchicine resistance in FMF patients. Future studies are needed to externally cross-validate our results in a larger cohort.

Conflict of interest

The authors report no conflict of interest

References

1. Yılmaz E, Dinçel N, Sözeri B, et al. Familial Mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: gene mutation frequencies and phenotype-genotype correlation. *Turk J Med Sci.* 2015;45(6):1198-206.
2. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial mediterranean fever. *Acta Med (Hradec Kralove).* 2014; 57:97-104.
3. Erer B, Demirkaya E, Ozen S, Kallinich T. What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review. *Rheumatol Int.* 2016 Apr;36(4):483-7.
4. Sahin S, Senel S, Ataseven H, Yalcin I. Does mean platelet volume influence the attack or attack-free period in the patients with Familial Mediterranean fever?. *Platelets.* 2013 ; 24:320-323.
5. Hu ZD, Sun Y, Guo J, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Clin Biochem.* 2014; 47: 287-90.
6. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution

- width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis.* 2015;7:402–411.
7. Ipek S, Cekic C, Alper E, et al. Can red cell distribution width be a marker of disease activity in ulcerative colitis?. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 15:13848-53.
 8. Ay S, Eryilmaz MA, Aksoy N, Okus A, Unlu Y, Sevinc B. Is Early Detection of Colon Cancer Possible with Red Blood Cell Distribution Width?. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(2):753-6.
 9. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, et al. Simple Markers for Subclinical Inflammation in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit.* 2015 ;21: 298–303.
 10. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005 Dec;115(12):3378-84.
 11. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015 Dec;31(12):626-31.
 12. Wang M, Zhang J, Ji Q, et al. Evaluation of platelet distribution width in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary embolism. *Biomark Med.* 2015 Nov 16. [Epub ahead of print]
 13. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Feb;7(2):105-12.
 14. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972 Dec 21;287(25):1302.
 15. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul.* 1972; 5:44–49.
 16. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Dec 17;50(4):635-41.
 17. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2009;65.:258-65.
 18. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 12;58(3):300-9.
 19. de Gonzalo-Calvo D, de Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, et al. Cytokine. 2012 May;58(2):193-8.
 20. Mentese U, Dogan OV, Turan I, et al. Oxidant-antioxidant balance during on-pump coronary artery bypass grafting. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 263058.
 21. Friedman JS, Lopez MF, Fleming MD, et al. SOD2- deficiency anemia: protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness. *Blood.* 2004 Oct 15;104(8):2565-73.
 22. Jablonska M, Sztanke M, Pasternak K. Changes in antioxidant enzyme activities in erythrocytes in patients undergoing CABG – a pilot study. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2008; 12: 13–19.
 23. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: The Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr.* 2010 Oct;29(5):600-4.
 24. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med.* 2005 Nov;118(11):1288.
 25. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010 Mar;16(3):230-8.
 26. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2009 Feb;11(2):119-29.
 27. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2009 Sep;11(9):840-6.
 28. Aktürk S, Aktürk E, Kurtoğlu E, Kaya A, Gülkesen A, et al. (2012) Association between Red Cell Distribution Width and Disease Activity in Patients with Behçet's Disease. *J Clin Exp Cardiol* 3:211.
 29. Lee WS, Kim T. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in rheumatoid arthritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Apr;134(4):505-6.
 30. Farkas N, Szabó A, Lóránd V, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Aug;53(8):1439-45.
 31. Rodríguez-Carrión J, Alperi-López M, López P, Alonso-Castro S, Ballina-García FJ, Suárez A. Red cell distribution width is associated with cardiovascular risk and disease parameters in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Apr;54(4):641-6.
 32. Hu ZD, Chen Y, Zhang L, et al. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta.* 2013 Oct 21;425:202-5.
 33. Yeşil A, Senateş E, Bayoğlu IV, Erdem ED, Demirtunç R, Kurdaş Övünç AO. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut Liver.* 2011 Dec;5(4):460-7.
 34. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, et al. As a New Inflammatory Marker for Familial Mediterranean Fever: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Inflammation.* 2013 Dec;36(6):1357-62.
 35. Yildirim Cetin G, Gul O, Kesici-Metin F, Gokalp İ, Sayarlioglu M. Evaluation of the Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width in FMF: Are They Related to Subclinical Inflammation or Not? *Int J Chronic Dis.* 2014;2014:127426.

Corresponding Author: Dr. Ahmet OMMA
Adress: Ankara Numune Training and Research Hospital,
Department of Rheumatology, Ankara-TÜRKİYE
e-mail: ahmetomma@hotmail.com

Normal Koroner Arterli Hastalarda Trombosit Dağılım Genişliği Koroner Yavaş Akım İle İlişkiliyken Ortalama Trombosit Hacmi ilişkili Değildir

Platelet Distribution Width But Not Mean Platelet Volume is Associated with Coronary Slow Flow Phenomena in Patients with Normal Epicardial Coronary Arteries.

Pınar TÜRKER DUYULER¹, Serkan DUYULER², İlker DUMAN³, Funda BAŞYİĞİT¹, Mehmet İLERİ¹,

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Acıbadem Ankara Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Bitlis Devlet Hastanesi, Bitlis, Türkiye

Geliş Tarihi : 15.05.2016

Kabul Tarihi : 17.07.2016

Özet

Amaç: Koroner Yavaş Akım (KYA), anjiyografide ciddi epikardiyal darlık olmaksızın opak maddenin distale yavaş geçişi olarak tanımlanır. Altta yatan mekanizmalar net olmamakla beraber, enflamasyon, artmış trombosit aktivitesi, endotel disfonksiyon ve mikrovasküler disfonksiyonun patogeneze rol aldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada ortalama trombosit hacminin (OTH) ve trombosit dağılım genişliğinin (TDG) KYA' a etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya anjiyografide normal koroner akım saptanan elli hasta (20 erkek, ortalama yaş: 53 ± 11 yıl) ve yine anjiyografide üç koroner arterde de KYA saptanan 50 hasta (21 erkek, ortalama yaş: 57 ± 10 yıl) alındı. Tüm hastaların koroner akım hızları, sineanjiyografi ile 25 kare/saniye hızında belirlenen TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) kare sayısı (TKS) yöntemi kullanılarak hesaplandı. Hemoglobinin, beyaz küre, trombosit sayısı ve kırmızı hücre dağılım genişliği (KHDG) her iki grupta da benzerdi. Ayrıca ortalama trombosit hacmi (OTH) değeri açısından da iki grup arasında fark yoktu (p=0.1). KYA' ı olan hastalarda, normal koroner akımı olan hastalara göre trombosit dağılım genişliği (TDG) önemli derecede yüksekti (p<0.001). Çoklu regresyon analizinde, yaş ve trombosit sayısı dahil olmak üzere analiz edilen değişkenlerden sadece TDG KYA fenomeni ile bağımsız olarak ilişkili saptandı ($\beta=1.16$, 95%CI 1.07-1.27, p=0.001).

Sonuç: Bu çalışmada, TDG ile KYA arasında bağımsız bir ilişki bulduk. KYA grubunda TDG anlamlı olarak yüksekti. Ancak beklentimizin aksine, OTH açısından KYA ve kontrol grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Koroner Yavaş Akım, Ortalama Trombosit Hacmi, Trombosit Dağılım Genişliği

Abstract

Aim: Coronary slow flow (CSF) is delayed distal contrast opacification of coronary arteries in the absence of significant epicardial stenosis and, inflammation, increased platelet activation, endothelial and microvascular dysfunctions are thought to be involved in the pathogenesis. We aimed to evaluate the effect of both the mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) on CSF.

Material and Methods: Fifty patients with angiographically proven normal coronary flow (20 men, mean age: 53 ± 11 years) and 50 patients with angiographically proven slow coronary flow in all three coronary arteries (21 men, mean age: 57 ± 10 years) were included in the study. The coronary flow rates of all patients were measured by the Thrombolysis In Myocardial Infarction frame count method with cineangiography at 25 frames per second. Mean platelet volume, platelet distribution width and other hematologic indices were compared between these groups. No significant differences were noted in hemoglobin, white blood cell, platelet counts and red cell distribution width between groups. Also, MPV values were similar (p=0.1). PDW was significantly higher in patients with CSF as compared to those with normal coronary flow (p<0.001). In multiple logistic regression analysis, only PDW was found to be independently associated with CSF phenomena ($\beta=1.16$, 95% CI 1.07-1.27, p=0.001) among the analyzed variables including age and platelet count.

Conclusion: In the present study, we found an independent association between PDW and SCF. PDW was significantly increased in SCF group. However, contrary to expectations, MPV values were similar in SCF and control groups.

Key words: coronary slow flow; mean platelet volume, platelet distribution with.

Giriş

KYA ciddi epikardiyal koroner hastalığın yokluğunda distal damar opasifikasyonunun gecikmesidir. Tanısal koroner anjiyografi yapılan hastaların %1' inde görülen bu fenomen anjiyografik olarak nadir değildir(1-2). Bu durum, tekrarlayan göğüs ağrısı, sık hastane başvuruları ve kardiyak kateterizasyona neden olarak hastaların hayat kalitesini düşürmektedir (3). Ayrıca KYA' ın aritmiye ve ani kardiyak ölüme yol açabileceği bildirilmiştir (4). KYA etiopatogenezinde enflamasyon, artmış trombosit aktivitesi, endotelial ve mikrovasküler disfonksiyonun olduğu düşünülmektedir (5-7). Daha önceki çalışmalarda, OTH ve KHDG gibi rutin hematolojik parametrelerin yüksek değerleri ile KYA fenomeni arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmişti (8-9). OTH aktive olmuş trombositlerin bir göstergesidir ve birçok enflamatuvar durumla ilişkilidir (10). KHDG dolaşımdaki kırmızı hücrelerin boyutlarının çeşitliliğini gösterir ve artmış değerleri kardiyovasküler hastalıkta kötü prognoz ile ilişkilidir (11). Benzer olarak TDG de trombositlerin boyutlarının çeşitliliğini gösterir ve artmış trombosit boyutunun trombosit aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Büyük trombositlerin daha küçük trombositlere göre, enzimatik ve metabolik olarak daha aktif olduğu bilinmektedir (12). Bu çalışmada, OTH ve TDG' nin KYA üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışma Populasyonu

Bu çalışmada Ocak 2011 ve Ocak 2012 arasında stabil anjina pektoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılmış 2250 hasta (eforlu ekg de yüksek riskli hastalar, nükleer görüntüleme de iskemi saptanan hastalar veya ilaç tedavisine dirençli olan hastalar) geriye dönük olarak değerlendirilmeye alındı. Anjiyografik olarak normal koroner akımı olan 50 hasta (20 erkek, ortalama yaş 53 ± 11 yıl) ve anjiyografik olarak KYA olan 50 hasta (21 erkek, ortalama yaş 57 ± 10 yıl) çalışmaya dahil edildi. Ciddi kalp kapak hastalığı, akut koroner sendrom, dekompanse kalp yetmezliği, kanser, böbrek ve karaciğer yetmezliği, akut yada kronik enflamatuvar durumlar, anemi ve bilinen hematolojik hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi standart Judkin's tekniğiyle iohexol (Omnipaque, Nycomed Ireland Ltd, Cork, Ireland) kullanılarak gerçekleştirildi. Koroner arterler sol ve sağ oblik pozların kranial ve kaudal açılanmaları ile gösterildi. Koroner akım hızları sineanjiyografi ile 25 kare/sn hızında TIMI kare sayısı (TKS) kullanılarak hesaplandı. Opak maddenin koroner arter ostiyumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare kabul edildi. Sol ön inen arter (LAD) için distal bifurkasyon (bıyık bölgesi), sirkumfleks (Cx) için distal bifurkasyon sonu ve

sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alındı. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirildi. TIMI kare sayısı LAD için 1.7'ye (düzeltme faktörü) bölündü (13).

Laboratuvar Analizi

Laboratuvar ölçümleri için alınan kan örnekleri 12 saat açlık sonrası venöz yoldan alındı. Açlık kan şekeri, kreatinin ve lipid düzeyleri standart yöntemlerle çalışıldı. Hemoglobin, hematokrit, trombosit, beyaz küre ve tipleri elektriksel empedans yöntemiyle otomatik kan sayım cihazı (Beckman Coulter LH 780) ile ölçüldü. Çalışma etik kurulu onayı almıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma ya da medyan (min-maks) ve kategorik değişkenler ise sayısal ve yüzde olarak belirtildi. Gruplar sürekli değişkenler açısından karşılaştırılmadan önce parametrik test tahminleri (normallik ve varyans homojenitesi) ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Shapiro Wilks testi kullanıldı. Sürekli değişkenler, uygun olduğu durumlarda Student-t veya Mann-Whitney U-testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi veya Fischer kesin testi kullanıldı. OTH, TDG ve TKS arasındaki muhtemel ilişkinin saptanabilmesi için tek değişkenli karşılaştırma yapıldı. Değişkenlerle KYA arasındaki ilişkiyi belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

KYA ve kontrol gruplarının bazal klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve TKS değerleri Tablo-1' de gösterildi. Her iki grup arasında yaş dışındaki demografik ve klinik özellikler arasında fark yoktu. KYA grubundaki hastalar sınırdaki istatistiksel bir önemle biraz daha yaşlıydı (p=0.05). Kontrol gruba göre KYA grubunda total kolesterol değeri istatistiksel olarak önemli bulunmasa da daha yüksek olma eğilimindeydi (p=0.084). Beklendiği gibi, LAD, Cx ve RCA'da hesaplanan TKS, KYA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (p<0.001). Hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayısı ve KHDG açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca OTH değerleri de benzerdi. Ancak normal koroner akımı olanlara göre KYA olan hastalarda TDG istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). Korelasyon analizinde, her üç koroner arterde de TDG ve TKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf bir ilişki saptanırken, OTH ile TKS arasında ilişki bulunmadı (Tablo 2). Yaş ve trombosit sayısı gibi birçok değişkenin dahil edildiği çoklu regresyon analizinde, sadece TDG, KYA fenomeni ile bağımsız olarak ilişkili saptandı ($\beta=1.16, \%95$ CI 1.07-1.27, p=0.001).

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların bazal klinik ve laboratuvar özellikleri

Yaş (yıl)	56.9±9.9	52.8±11.0	0.050
Erkek cinsiyet (n %)	21 (42)	20 (40)	0.839
Diyabet (n %)	13 (26)	11 (22)	0.640
Hipertansiyon (n %)	16 (32)	13 (26)	0.509
Sigara (n %)	11 (22)	13 (26)	0.640
Aile öyküsü (n %)	8 (16)	7 (14)	0.779
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.1[24.0-34.5]	26.0[22-34.]	0.061
Açlık kan şekeri (mg/dl)	96.0[71-249]	99.5[74.-206]	0.702
Total kolesterol (mg/dl)	212.0[152-290]	199.0[150-277]	0.084
Hemoglobin (g/dl)	14.8±1.5	14.6±1.7	0.411
Ortalama kırmızı hücre hacmi (fl)	87.7±5.4	89.5±5.3	0.104
Beyaz küre sayısı (x10 ³ / uL)	6.9[4.7-11.9]	7.1[4.4-12.0]	0.775
Trombosit (x10 ³ / uL)	249.0[158-353]	261.0[124-503]	0.229
Kırmızı hücre dağılım genişliği (%)	13.5[11.8-15.9]	13.6[12.5-16.1]	0.930
Ortalama trombosit hacmi (fl)	8.7 [7.0-11.0]	8.4[7.6-10.9]	0.095
Trombosit dağılım genişliği (%)	47.9±7.6	41.7±5.4	P<0.001
ADE inhibitörü (n, %)	10 (20)	7 (14)	0.424
Beta bloker (n, %)	5 (10)	3 (6)	0.461
Kalsiyum Kanal blokeri (n %)	1 (2)	3 (6)	0.307
Antihiperlipidemik ilaçlar (n, %)	7 (14)	8 (16)	0.779
Asetilsalisilik asit (n, %)	18 (36)	20 (40)	0.680
TIMI kare sayısı			
Sol ön inen arter	58.5 [45-66]	30.5 [22-37]	P<0.001
Sirkumfleks arter	28.0 [25-35]	20.0 [8-32]	P<0.001
Sağ koroner arter	30.0 [26-35]	18.0 [10-32]	P<0.001
ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction			
*Student-t testi, Mann-Whitney U-testi, ki-kare testi veya Fisher kesin testi			

Tablo 2: Ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği ile koroner arterlerdeki TIMI kare sayısı ilişkisi

	LAD	CX	RCA
Trombosit dağılım genişliği			
p	< 0.001	0.008	< 0.001
r	0.409	0.263	0.387
Ortalama trombosit hacmi			
p	0.079	0.135	0.151
r	0.177	0.150	0.145
LAD: Sol ön inen arter, CX: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter			
Spearman korelasyon testi			

Tartışma

Bu çalışmada, TDG ve KYA arasında bağımsız bir ilişki bulduk. TDG, KYA olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak beklentilerimizin aksine OTH açısından KYA ve kontrol grup arasında anlamlı fark bulamadık. KYA ilk olarak 1972 yılında Tabe ve arkadaşları tarafından tanımlandı (14). Ancak halen etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Enflamasyon, yaygın ateroskleroz, endotelin-1 ve nitrik oksit gibi vazoaftik maddeler arasındaki dengesizlik KYA etkenleri arasında sayılmaktadır. Ayrıca artmış trombosit aktivitesi de bu fenomene katkıda bulunmuştur (5-7, 15). Gökçe ve arkadaşları KYA ve trombosit fonksiyonlarının ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada kontrol grubuna göre KYA 'lı hastalarda trombogeneze eğilim gözlenmiştir. Ayrıca ristosetin, kollajen ve adozin difosfatla trombosit agregasyonunda artış tespit edilmiştir (16). Enflamasyon, tromboz ve aterogeneze trombositlerin önemli rolü vardır (17). Trombositler megakaryositlerin sitoplazmasından sağlanan kan hücre parçacıklarıdır. Yaklaşık 10 gün kan dolaşımında bulunurlar. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerir ve ayrıca önemli miktarda protrombojenik tromboksan A2, serotonin ve sP-selektin gibi prokoagulan zar maddeleri salgılar (18-19). Aktive olan trombositler yoğun granüllerin ve alfa granüllerin eksositozunu başlatır. Daha sonra trombositler sferik şekillerini kaybeder ve sahte bacakların uzandığı daha şekilsiz bir hale dönüşürler. Son yıllarda, trombositlerin boyut ve şekilleri bilimsel olarak çok ilgi çekmiştir. Klinikte trombositlerin sayısını, boyutunu, dağılımını ve yapısını ışık mikroskopisi altında değerlendirebiliyoruz. Rutin tam kan sayımı da trombosit şekli konusunda ayrıca bilgi verebilmektedir. Tam kan sayımı sırasında kolaylıkla ölçülebilen OTH ve TDG ek bir yüke neden olmamaktadır. OTH birçok çalışma ve klinik ortamda yoğun bir şekilde değerlendirilmiştir. Daha önceden yapılan çalışmalarda OTH ile koroner arter hastalığı, akut miyokard enfarktüsü ve inme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur (20-21). Yine birkaç çalışma sonucunda da OTH ile KYA arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (22-25). Ancak bu çalışmaların aksine Kaya ve arkadaşları yaptıkları büyük bir çalışmada OTH ile KYA arasında ilişki saptamamışlardır (26). Bizim çalışmamız da benzer şekilde Kaya ve arkadaşlarını desteklemektedir.

Trombosit sayısı arttıkça ve farklı boyutta yalancı bacak oluşumu geliştikçe TDG de artar. TDG trombosit boyutlarının değişkenliğinin göstergesidir ve trombosit bozukluklarının ayırımında kullanılır. Vagdatli ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada TDG' nin basit

trombosit genişlemelerinde artmayarak, OTH' ne göre trombosit aktivasyonunu göstermede daha özgül olduğu sonucuna varmışlardır (27). TDG' nin trombosit aktivasyonu için daha kesin bir gösterge olduğu daha büyük çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Çalışmamızda TDG ve KYA arasında bağımsız bir ilişki saptadık. Ancak OTH değerleri KYA ve kontrol gruplarında benzerdi. Bu sonuç, trombosit aktivitesinde TDG' nin OTH' ne göre daha özgül ve daha duyarlı olması ile açıklanabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamız nispeten düşük sayıda hasta ile yapılmıştır. Çalışmamızın geriye dönük olarak tasarlanması da ayrı bir kısıtlılıktır. Akut ve kronik enflamatuvar durumları dışlamamıza rağmen, bu hastalarda C-reaktif protein düzeylerine ulaşamadık. Koroner anjiyografi sırasında intravasküler ultrason ile değerlendirme yapmadığımız için minimal aterosklerozu olan hastalar gözden kaçmış olabilir. Ayrıca kontrol grubunun yaş eşleştirmeli seçilmemiş olması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır.

Sonuç:

Sonuç olarak, OTH değil de, TDG' nin KYA ile bağımsız ilişkili olarak saptanması, trombosit aktivasyonunda OTH' ne göre TDG' nin daha özgül olması ile açıklanabilir.

Kaynaklar

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-a new angiographic finding. *Am Heart J*, 1972; 84: 66-71.
2. Shirani S, Darabian S, Jozaghi S, Hamidian R. Correlation between endothelial dysfunction in normal coronary patients with slow flow and aortic ectasia: the first report. *Cardiol J* 2009;16:146-50.
3. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003;146:84-90.
4. Li J-J, Xu B, Li Z-C, Qian J, Wei BQ. Is slow coronary flow associated with inflammation. *Med Hypotheses* 2006;66:504-8.
5. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993;328:1659-64
6. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, Yetkin E, Tandogan I, Kosar F, Ermis N, Yologlu S, Bariskaner E, Cehreli S. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14:155-61.
7. Cin VG, Pekdemir H, Camsarı A, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary artery flow. *Jpn Heart J* 2003;44:907-19.

8. Isik T, Ayhan E, Uyarel H, Ergelen M, Tanboga IH, Kurt M, Korkmaz AF, Kaya A, Aksakal E, Sevimli S. Increased mean platelet volume associated with extent of slow coronary flow. *Cardiol J*. 2012;19:355-62.
9. Luo SH, Jia YJ, Nie SP, Qing P, Guo YL, Liu J, Xu RX, Zhu CG, Wu NQ, Jiang LX, Dong Q, Liu G, Li JJ. Increased red cell distribution width in patients with slow coronary flow syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68:732-7.
10. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation. *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
11. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163-8.
12. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G (2001) Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med*;22:451-458.
13. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-888.
14. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-a new angio-graphic finding. *Am Heart J*, 1972; 84: 66-71.
15. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Döven O, Cin VG, Katrlrcbasl T, Parmaksız T. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J*. 2003;67:1022-8.
16. Fuentes QE, Fuentes QF, Andrés V et al (2012) Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis. *Platelets*. 2013;24:255-62.
17. Gokce M, Kaplan S, Tekelioglu Y, Erdogan T, Kucukkosmanoglu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol*. 2005;28:145-148.
18. Liu R, Gao F, Huo J, Yi Q. Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease. *Platelets* 2012;23:11-16.
19. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117:399-404.
20. Celik T, Yuksel UC, Bugan B et al. Increased platelet activation in patients with slow coronary flow. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 310-315.
21. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-1411.
22. Şen N, Başar N, Maden O, Özcan F, Özlü MF, Güngör O, et al. Increased mean platelet volume in patients with slow coronary flow. *Platelets* 2009; 20: 23-8.
23. Çelik T, Yüksel UC, Bugan B, İyisoy A, Çelik M, Demirkol S, et al. Increased platelet activation in patients with slow coronary flow. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 310-5.
24. Nurkalem Z, Alper AT, Orhan AL, Zencirci AE, San I, Erer B, et al. Mean platelet volume in patients with slow coronary flow and its relationship with clinical presentation. *Türk Kardiyol Dem Ars* 2008; 36: 363-7.
25. Işık T, Ayhan E, Uyarel H, Ergelen M, Tanboğa IH, Kurt M, et al. Increased mean platelet volume associated with extent of slow coronary flow. *Cardiol J* 2012; 19: 355-62. [CrossRef]
26. Kaya Z, Günebakmaz Ö, Yıldız A, Sezen Y, Biçer Yeşilay A, Erkuş E, Altıparmak Hİ, Demirbağ R. Mean platelet volume is not associated with coronary slow flow: a retrospective cohort study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2015;15:18-24.
27. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28-32.

Sorumlu Yazar: Pınar TÜRKER DUYULER
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Telefon: 05066726286
E- mail: turkerpinar1982@hotmail.com

Ailelerin Korkusu, Ateş

Families Affairs: Fever

¹Serkan TURSUN, ²Ayşegül ALPCAN

¹Ankara Çankaya Yaşam Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Geliş Tarihi : 31.03.2016

Kabul Tarihi : 31.03.2016

Özet

Ateş, çocuk acil servisine en sık başvuru nedenlerinden biridir. Aileler tarafından bir semptom olarak değil de bir hastalık olarak algılandığı için gereksiz endişelere yol açmaktadır. Ateşin ve ateşe yaklaşımın sağlık çalışanları, aileler ve çocuğun bakımını üstlenen kişilerce iyi bilinmesi gereklidir. Bu makalenin amacı ateş hakkında bilgi vererek, ateşli çocuğa nasıl yaklaşılması gerektiğini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Ateş, çocuk, vücut ısısı, ateş yönetimi, ateş korkusu

Abstract

Fever is one of the most common complaints that is admissions to the pediatric emergency services. consulted to the pediatricians. It causes unnecessary anxiety because parents perceive fever as an illness, not as a symptom. Fever and fever management must be known well by the health care workers, parents and those responsible for child's care. This article aims to provide information about fever and emphasize how to approach the febrile child.

Key Words: Fever, children, body temperature, Fever Management, Fever Phobia

Giriş

Kısaca vücut sıcaklığının yükselmesi olarak tanımlanan ateş, çocukluk döneminde birçok hastalığın ilk bulgularından olup sıklıkla aileleri en fazla endişelendiren durumlardandır. Bu nedenle de çocukların acil servise en sık getirilme sebeplerinin başında gelmektedir. Ayrıca ateş doktorların da telefon ile aranmasının da en sık sebebidir (1).

İyileşmeyi kolaylaştıran ve hızlandıran, hastalıklara karşı gelişen normal bir fizyolojik yanıt olarak da tanımlanan ateşin faydaları bilinmesine karşın çocuklarda huzursuzluk ve strese yol açması aileler için hala çok fazla endişe oluşturmaktadır. Vücudun doğal bir savunma mekanizması olmasına karşın ateşin yükselmesi aileler tarafından bir bulgudan çok bir hastalık olarak algılanmaktadır. Bu nedenle ateşi düşürmeye odaklanılmakta ve bazen de hatalı uygulamalar yapılabilmektedir. Ailelerin ateşin tedavisi konusunda en sık yaptıkları hatalar çocuklarına yeterli sıvı vermemeleri, ilaç dozlarında yanlışlık yapmaları (genellikle düşük doz) ve ılık uygulamada olması gerekenden soğuk su kullanmalarıdır(13). Aileler çocuklarında normal vücut sıcaklığını sağlamaya çalışmakta bu sebeple bazen hafif yükselmeler de dahi ateş düşürücü ilaçları kullanmayı tercih etmektedirler. Ailelerin bir kısmı 38 °C'nin altında

ateş düşürücü vermeyi tercih etmektedir (3,4). Birçok aile çocuklarına vereceği ateş düşürücü dozunu yanlış bilmektedir. Ailenin sosyokültürel durumu, ailedeki çocuk sayısı ve çevresel etmenler çocuğa yaklaşımı etkilemektedir. Doktorların ateş esnasındaki yaklaşımı da ailenin çocuğu davranışını etkilemektedir (5). Bu nedenle çocuk izlemlerinde ailelerin bu konularda bilgilendirilmeleri gereksiz telefon görüşmeleri ve muayeneler, ateşsiz çocuklara gereksiz antipiretik verilmesi gibi hatalı uygulamaları azaltılabilmektedir. Bunun için de ilk şart olan ateşli çocuğun değerlendirilmesi konusunda başta doktorlar ve hemşireler olmak üzere sağlık çalışanlarının bilgi ve yeterliliklerinin artırılması önem kazanmaktadır. Bu amaçla Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) 2007 yılında ateşli çocukların değerlendirmesi ve tedavisi hakkında anlaşılması ve uygulanması kolay bir klavuz hazırlamıştır. Hastaları değerlendirmeyi trafik ışığı sistemi ile yapmıştır (6). (Tablo 1). Düşük riskli grup yeşil renk, orta riskli grup koyu sarı, yüksek riskli grup kırmızı ile gösterilmiş. Düşük riskli grubun kendini sınırlayan viral enfeksiyon olabileceği düşünülmüş ve evde aile tarafında tedavi önerilmiştir. Bu klavuzda da vurgulandığı gibi çocuktaki genel durum ateş yüksekliğinden daha fazla önem taşımaktadır (2).

Tablo 1. Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) ateşli çocuk değerlendirilmesi

	Yeşil/düşük risk	Koyu sarı/ orta risk	Kırmızı/yüksek risk
Renk (deri, dudak, tonsil)	Normal renk	Kırmızı (aile/doktor belirtir)	Soluk/benekli/kül rengi/mavi
Aktivite	Normal sosyal aktivite Uyanık/çabuk uyandırılabilir Ağlaması normal Yüzünde hoşnut ifade/gül- ümseme var	Sosyal aktivite normal değil Uyuyor veya zor uyandırılıyor Azalmış aktivite Gülmüyor	Sosyal aktiviteye yanıt yok Uyandırılmıyor Zayıf cılız sesli ağlama
Solunum		Burun kanadı solunumu Takipne Ral Oksijen saturasyonu \leq %95	Hırıltılı solunum Takipne Orta-ciddi çekilme
Dolaşım ve hidrasyon	Normal deri ve göz Nemli mukoza	Taşikardi Kapiller dolun zamanı \geq 3sn Kuru mukozalar Zayıf beslenme Azalmış idrar çıkımı	Azalmış deri turgoru
Diğer	Koyu sarı veya kırmızı semptomları yok	3-6 ay ateş \geq 39°C Ateş süresi \geq 5gün Ektremiteyi kullanama Eklem şişliği katılık	3 ayın altında ve ateş yüksekliği \geq 38 °C Basmakla solmayan kırmızılık Ense sertliği Status epileptikus Fokal nörolojik bulgular Fokal nöbet

Ateşin İzlem ve Tedavisi

Ateşli bir çocukta ilk aşamada yapılabilecekler; sıvı verilmesi, giysilerin inceltilmesi ve aktivitenin azaltılmasıdır. Genel olarak çalışmalar (6-9) çocuk huzursuz ve stresli ise antipiretik verilmesini önerilmiştir (Tablo2). Çocuk huzursuz değil ise ateş 39 °C 'yi geçse bile antipiretik vermeye gerek yoktur. Antipiretikler vücut ısısını normalleştirmezler, ateşin tekrarlamasını ve febril konvülsiyon gelişimini önlemezler. (10,11).Soğuk uygulama ateşin 40 °C 'yi bulduğu durumlarda yapılabilir. Su sıcaklığı 29.4-32.2 °C arasında (ılık) olmalıdır. Ilık uygulamaya ile çocuk titremeye başlamışsa suyun sıcaklığını artırmak gerekir. Başvuru sırasında deliryum, konvülsiyon ya da hiperpireksi saptanan çocuklarda ılık uygulamaya hemen başlanması önerilmektedir.

Tablo2 . Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) ateşli çocuklarda antipiretik kullanımı

Antipiretik ajanlar febril konvülsiyonu önlemez, bu amaçla kullanılmamalı
Ateş tedavisinde ılık sünger kullanılmamalı
Ateşli çocuklar kalın giydirilmemeli
Her iki antipiretik ajanın (parasetamol ve ibuprofen) kullanımı stresli hastada düşünülmeli
Hastaya parasetamol veya ibuprofen kullanınca
Yalnızca hasta stresli/sıkıntılı ise devam etmeli
Diğer ajana hasta yatışmamişsa geçmeli
Her iki ajan beraber kullanılmamalı

Antipiretik kullanımında çocuğun yaşı önemlidir. İki ayın altındaki çocuklarda parasetamol, üç ayın üstündeki çocuklarda ibuprofen kullanılabilir. Birlikte her iki ilaç için 3-6 ay arası yaş sınırı hem parasetamol hem de ibuprofen için uygundur (12)

Sağlık çalışanları çocuklarda ateşli çocuğun takip ve tedavisini yaparken aynı zamanda ailelerdeki stres ve korkuyu azaltabilmek için aileye danışmanlık yapabilmelidir. Diğer yandan, ateşin ciddi bir hastalığın bulgusu olabileceği ihtimalini göz önünde bulundurarak çocuğu izlemelidir. Ateş, çocuğun bilinç durumu, genel durumu, solunumu, kalp tepe atımı, tansiyonu, kapiller dolma zamanı, cilt lezyonları düzenli olarak takip edilmelidir. Çocuğun izlem süresi ailelere güvenli antipiretik kullanımı, uygun dozun hesaplanması ve uygun koşullarda saklanması ile ilgili verilecek eğitimler için fırsat olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Lopez JA, Mc Millin KJ, Tobias-Merrill EA. Managing fever in infants and toddlers: toward a standard of care. *Postgrad Med* 1997;101:241-2, 245-52. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.1997.02.168>
2. Esenay FI, İşler A, Kurugöl Z, Conk Z, Koturoğlu G. Annele- rin ateşli çocuğa yaklaşımı ve ateş korkusu. *TürkPediatri Arşivi* 2007;42:57-60.
3. Nelson DS, Walsh K, Fleisher GR. Spectrum and frequency of pediatric illness presenting to a general community hospital emergency department. *Pediatrics*. 1992;90:5-10.
4. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child*.1980;134:176-181.
5. Karwowska A, Nijssen-Jordan C, Johnson D, Davies HD. Parental and health care provider understanding of childhood fever: a Canadian perspective. *CJEM* 2002;4:394-400. PMID:17637156
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Feve- rish illness in children, NICE clinical guideline 160. 2013. [http:// guidance.nice.org.uk/CG160](http://guidance.nice.org.uk/CG160) Accessed 2016
7. Thomas S, Vijaykumar C, Naik R, Moses PD, Antonisamy B. Comparative effectiveness of tepid sponging and antipyretic drug versus only antipyretic drug in the management of fever among children: a randomized controlled trial. *Indian Pedi- atr*.2009;46:133-136.
8. 9. Agbolosu NB, Cuevas LE, Milligan P, et al. Efficacy of tepid sponging versus paracetamol in reducing temperature in febrile children. *Ann Trop Paediatr*. 1997;17:283-288.
9. 10. Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, et al. Evaluation of sponging and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. *Acta Paediatr Jpn*.1997;39:215-217. doi: 10.1111/j.1442- 200X.1997.tb03584.x
10. Children and Infants with Fever - Acute Management. NSW De- partment of Health 2010 http://www0.health.nsw.gov.au/policies/ pd/2010/pdf/PD2010_063.pdf Accessed May 2016
11. El-Rahdi AS et al. Fever management: Evidence vs current prac- tice *World J Clin Pediatr*. 2012 Dec 8; 1(4): 29-33.
12. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and sa- fety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fe- ver: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:521-526.
13. Bülent Kara.Çocuklukta Ateşle İlgili Bilgilerin Gözden Geçirilmesi. 2003;1:10-14

Sorumlu Yazar: Serkan TURSUN

Adres: Ankara Çankaya Yaşam Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

E-mail: drtursun@hotmail.com

GSM: +90 542 244 29 18

Topuk Ağrısı

Heel Pain

Turgut KÜLTÜR¹, Baran SARIKAYA², Ahmet İNANIR³

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği,

²Kazan Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

³GaziOsmanpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tokat

Geliş Tarihi : 08.06.2014

Kabul Tarihi : 22.03.2016

Özet

Topuk ağrısı, toplumda yaygın olarak görülen ve klinisyenlerle hasta popülasyonunu sıkça karşı karşıya getiren klinik bir durumdur. Topuk ağrısının lokal ve sistemik etkenler başlığı altında bir çok nedeni olabilir. Yumuşak doku kökenli lokal ağrı nedenleri arasında başta plantar fasiit, topuk yağ yastığı atrofisi olmak üzere tendinopatiler, tuzak nöropatiler ve bursit sayılabilir. Lokal kemik doku nedenleri arasında ise öncelikle haglund deformitesi, apofizit ve kalkaneus stres kırıkları sayılabilir. Sistemik nedenler etiyojide çok fazla yer almazlar.

Anahtar Kelimeler: Topuk ağrısı, lokal ve sistemik nedenler

Abstract

Heel pain is a frequent problem confronted by clinicians. Various local or systemic irregularities can cause heel pain. Local causes arising from soft tissue are mainly plantar fasciitis, heel fat pad atrophy tendinopathies trap neuropathies and bursitis. Local tissue irregularities causing heel pain are mainly heglund deformity apophysitis and calcaneus stress fractures. Systemic causes are not frequent in the etiology of heel pain

Key Words: Heel pain lokal and systemic causes

Giriş

Topuk ağrısı oldukça sık görülen ve hayat kalitesinde bozulmalara neden olabilen bir durumdur. Günlük pratikte, ortopedi ve fizik tedavi polikliniğine topuk ağrısı nedeniyle başvuran hastalar genellikle ayrıntılı bir şekilde irdelenememektedir. Bu durumun sonucu olarak memnuniyetsiz bir hasta popülasyonu ortaya çıkmaktadır. Etkin bir tedavi planlaması için topuk ağrısı şikayetiyle polikliniklere gelen hastaların ayrıntılı olarak anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapılmalı ve hastalara bu durumun düzelmesinin zaman alabileceği titizlikle ifade edilmelidir. Mekanik etkenler başta olmak üzere topuk ağrısına neden olan bir çok patoloji bulunmaktadır (Tablo 1). Bu derlemede sıklıkla topuk ağrısına neden olan olası patolojiler ele alınmıştır.

SİSTEMİK NEDENLER	LOKAL NEDENLER
Metabolik -Gut,Psödogut -Osteoporoz -DM (heterotrofik kalsifikasyon) -Paget Hastalığı -Hiperlipidemi (ksantoma) -Sarkoidoz -Orak Hücreli Anemi (AVN) -Akromegali Vasküler -Periferik damar hastalığı Dermatolojik -Cilt lezyonları Enfeksiyöz -Lokal ve sistemik nedenler Dejeneratif -En sık sistemik hastalık kökenli neden -Seronegatif artropatiler -Romatoid artrit -Osteoartrit -Still Hastalığı Nörolojik -Diskopati, spinal stenoz Neoplastik	Yumuşak Doku -Sinovit -Tendinit -Plantar fasiit -Bursit -İnstabilite -Tuzak nöropatiler -Bursit -Tendon rüptürü -Ligament rüptürü Kemik -Kırık, stres kırığı -Osteomiyelit -Avasküler nekroz -Haglund deformitesi -Apofizit Eklem -İnstabilite -Osteokondrozis dissekans -Osteokondral kırıklar -Eklem faresi -Sıkışma sendromu -Dejenerasyon

Plantar Fasiit

Plantar fasya, ayak arkını saran ve konnektif dokudan oluşmuş kalın bir bant yapısındadır. Bu bant; kalın bir merkezi kısım ile daha ince yapıda olan lateral ve medial kısımdan oluşmaktadır. Plantar fasya, ayak arkını destekleyip özellikle yürümenin değişik fazlarında biyomekanik olarak katkı sağlamaktadır. Proksimalde kalkaneusun tüberkulumuna yapışır; distalde ise metatars başları ve diğer ayak parmaklarının proksimal periostuyla devamlılık göstermekle beraber; ayak dermisi, transvers intermetatarsal bağlar ve fleksör tendon kılıflarının yapısına katılır. Pes planus, pes kavus, yetersiz subtalar eklem mobilitesi ve gergin aşil tendonu gibi anatomik rahatsızlıklar plantar fasiit gelişimine zemin hazırlamaktadır. Pes planus ve pes kavusta plantar bölge fazla basıya maruz kalır bu da plantar fasiit gelişimine neden olabilir. Ankilozan spondilit, Reiter sendromu gibi entesopati ile seyreden seronegatif spondiloartropatilerde de plantar fasiit veya aşil tendiniti gelişebilir.

Plantar fasiit nedeni tam olarak bilinmemekte olup, plantar fasya orjininin aşırı gerilmelere bağlı olarak gelişen mikro yırtıklarıyla karakterize dejeneratif bir süreçtir. Topuk ağrısının en sık sebebi olup, kadın ve erkek popülasyonu eşit düzeyde etkilemektedir (1,2). Hastalardaki temel yakınma kalkanesun anteromedialinde oluşan ağrıdır. Ağrı özellikle sabahları veya uzun istirahat süresini takip eden ilk hareketle belirginleşmektedir. Aktiviteyle ağrı azalmakla beraber tamamen geçmez; uzun süreli yürüyüşlerde ve egzersizlerde ağrı artmakta olup parmakların pasif dorsofleksiyonu ile de alevlenmektedir (3). Direkt grafiden diğer patolojileri dışlamak için yararlanılabilir. Grafilerin % 50'sinde traksiyon osteofiti (heel spur) mevcuttur ve bu durum çoğunlukla insidental olup hastanın şikayetleriyle ilişkisi net gösterilememiştir. Spurlar kalkaneusun periostal proliferasyonu sonucu meydana gelirler. Ağrının nedeni spur değildir. Ağrı kronik iritasyon nedeniyle gelişen periostal reaksiyon nedeniyle oluşur (4,5). Fasiit terimi kelime anlamı olarak enflamasyonu çağrıştırıyor olmakla birlikte yapılan son çalışmalarda; plantar fasiit'in enflamatuvar bir süreçten ziyade tekrarlayıcı travmaların ve yüksek kilo gibi aşırı yüklenmelerin tetiklediği dejeneratif sürecin ön planda olduğu bir patoloji olduğuna dair görüşler bildirilmektedir (6).

Plantar fasiit kendini sınırlayan bir durum olmakla birlikte hastalık süresinin uzun sürebilmesi nedeniyle çeşitli tedaviler uygulanmakta olup çoğunlukla konservatif olarak tedavi yaklaşımları ön plana alınmaktadır. Tedavideki ilk basamak hastanın hastalığıyla ilgili bilgilendirilmesidir. Esas patolojiye aşırı kullanım ve artmış vücut ağırlığı gibi faktörler neden olduğu için risk faktörlerini asgari düzeye indirecek önlemlerin alınması gerekmektedir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı, erken dönemde plaseboya oranla ağrı şikayetinde anlamlı derecede azalmalara neden olduğu gösterilmiştir olup plantar fasiit tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (7).

İstirahat ve ayak egzersizleri konservatif tedavide önemli yer tutar. Plantar fasyaya yönelik pasif germe egzersizleri ile dirence karşı ve yük vererek yapılan germe egzersizleri etkili olmaktadır (8,9). Egzersizle birlikte derin miyofasyal masaj metodları kan dolaşımını artırarak rejenerasyona yönelik pozitif etkileri nedeniyle önerilmektedir. Egzersizlere ek olarak tabanlıklar ve gece splintleri gibi plantar fasyada oluşacak pronasyon kuvvetlerini azaltacak ve plantar fasya üzerindeki gerginliği azaltacak ortezler de kullanılabilir.

Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWT) plantar fasiit tedavisinde kullanılan diğer bir yöntem olup kalınlaşmış plantar fasyada inflamatuvar reaksiyon oluşmasına neden olmak suretiyle revaskülarizasyonu sağlayıp onarım sürecini başlatıcı rol oynamaktadır (10).

Konservatif tedaviye cevap olarak ilk altı ayda şikayetler anlamlı derecede azalmakla birlikte invaziv yöntemler genelde tercih edilmemektedir. Steroid enjeksiyonları erken dönemde topuk ağrısını azaltmakla birlikte geç dönemde plantar fasyada yırtıklara ve topuk yağ yastıkçığında atrofiye neden olabilmektedir (11,12). Konservatif tedaviye cevap vermeyen ve bir yılı aşkın semptomların olduğu hastalar da çok tercih edilmese de plantar fasyayı kesmeye yönelik cerrahi girişimlere ilaveten lateral plantar siniri gevşetme işlemleri de uygulanabilmektedir (4,13)

Yağ Yastığı Atrofisi

Topuk yağ yastıkçığı, yürüme sırasında, özellikle yürümenin topuk vuruşu aşamasında, yüke karşı şok absorban olarak görev yapan fibroelastik, retinaküler yapı ile çevrili yağ dokusudur. Ağrı, yağ yastıkçığında atrofi, enflamasyon ve elastikiyet kaybının bir sonucu olarak meydana gelir. Ağrının merkezi topuğun ortasına lokalize olması nedeniyle plantar fasiit ile karıştırılabilmektedir. Yaşın ilerlemesi ve artmış kilonun etkisiyle kalkaneus ile cilt arasında yerleşmiş olan söz konusu dokunun esnekliği azalır (14). Özellikle kırk yaşından sonra atrofi gerçekleşir; kollajen, elastik doku ve su oranında azalmayla beraber yağ yastıkçığında kalınlaşma meydana gelmekte ve doku elastikiyetinin bozulması nedeniyle biyomekanik özelliğini kaybetmeye başlamaktadır (15). Ağrı karakteristik olarak daha çok yanıcı tarzda olmakla beraber hastalar bazen karıncalanma hissi de olduğunu belirtmektedir. İstirahat ağrısıyla birlikte uzun yürüyüşlerle de ağrı artmakta, sıklıkla bilateral olması itibarıyla semptomlar plantar fasiitten kısmen farklılık göstermektedir. Ağrı şikayetleri karşılaştırıldığında; plantar fasiite göre ağrının başlangıç hikayesi genelde daha eskiye dayanır. Ayırıcı tanının iyi yapılması tedavinin etkinliği açısından gereklidir. Plantar fasiitte uygulanabilen steroid enjeksiyonları yağ yastığı atrofisinin olduğu hastalarda durumu daha da kötüleştirbilmesi nedeniyle ayırıcı tanında titizlik gösterilmesi ayrı bir önem arz etmektedir. Tedavi kilo verme, istirahat gibi

genel önlemler ile NSAİİ, egzersiz tedavileri ve topuğa yönelik ortez tedavilerini kapsamakta olup plantar fasiit tedavisi ile benzerlik göstermektedir.

Aşil Tendinopatisi

Gastroknemius ve soleus kaslarının ortaklaşa oluşturduğu ve kalkaneusa insersiyosu olan aşil tendonu vücudun strese en fazla maruz kalan tendonu konumunda olup tendiniti, topuğun arkasında lokalize ağrıyla karakterize bir durumdur. Daha çok koşu sporlarıyla ilgilenen kişilerde görülür. Nedeni net olmamakla beraber başlıca etkenin aşırı kullanım olduğu düşünülmektedir (16). Bunun dışında; yaş, boy, dorsofleksiyon yetersizliği ayak deformiteleri (pes kavus, ayak ön varusu), alt ekstremité dizilim bozuklukları, kompensatuvar aşırı ayak bileği pronasyonu, endokrin ve metabolik hastalıklar ile genetik bozukluklar olası nedenler arasında sayılabilir. İnsersiyó bölgesinin üç-altı santimetre proksimali nispeten avasküler bölge olduğu için tendinopati genelde bu bölgede meydana gelir (17). Enflamatuvar bir patoloji olmaktan ziyade dejeneratif olduğu gösterilmiştir (18,19). Romatoid artrit, gut gibi hastalıklarda aşil tendinonun da etkilenebilir. Aşil tendinitinde tendinopatının erken evrelerinde tendon üzerinde eritem, şişlik, ağrı mevcut olup özellikle sabahları ilk yürüyüşle beraber ağrı şiddetlidir daha sonra ağrı azalır. Kronik dönemde ise yürümenin her safhasında ağrı şikayeti ön plandadır. Ayak bileği dorsofleksiyonuyla ağrı şiddetlenir. Bursit ve Haglund deformitesi tendinopatiye eşlik edebilir.

Temel tedavi konservatif yöntemlerdir, altı aydan fazla konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi seçenekler uygulanabilir. Tedavi, aşırı kullanımın kısıtlanması ve istirahat ile başlar. Ayağı dorsofleksiyona zorlamayan, aşil tendon üzerindeki gerginliği azaltacak topuk yüksekliği olan ayakkabılar tercih edilmelidir. Hastaya egzersiz programları olarak tendona çok yük vermeyecek ısınma ve germe egzersizleri uygulanmalıdır. Non steroid antiinflamatuar ilaçlardan egzersiz aşamasında faydalanılır. Ağrıyı azaltmak ve tendon rejenerasyonunu sağlamak için ultrason, yüksek voltaj galvanik stimülasyonu, elektrik stimülasyonu, iyontoforez, sıcak uygulama gibi fizik tedavi yöntemleri kullanılabilir (20,21). Steroid uygulamaları intratendinöz yırtıklara ve dejenerasyona neden olabileceği için tedavide sık tercih edilmez (22). İnateç vakalarında tartışmalı olmakla beraber tenotomi ve debridman gibi cerrahi yöntemler uygulanabilir (23,24)

Bursit

Topuğun arka kısmında iki adet bursa bulunmakta olup bunlardan birisi aşil tendonu ile cilt arasında bulunur ve retroaşil bursa olarak adlandırılmakta, diğeri ise kalkaneus ile aşil arasındadır ve retrokalkaneal bursa olarak adlandırılır (Şekil 2). Her iki bursa da enflamasyon açısından potansiyel alan oluşturur. Sıkı ayakkabı kullanımı, Haglund de-

formitesi, aşil tendinopatisi gibi durumlar bursit için uygun şartları ortaya çıkaran faktörlerin başında gelmektedir (25). Ayrıca Romatoid artrit gibi sistemik hastalıklara da eşlik edebilmektedir. Kinik olarak aşil insersiyó bölgesinde ağrı, şişlik, eritem mevcuttur. Tedavide, NSAİİ, soğuk uygulama istirahat ve ayak bileğini germe egzersizleri önerilir. Steroid enjeksiyonları yapılabilir. Konservatif tedaviye dirençli hastalarda cerrahi olarak bursa eksizyonu uygulanır.

Haglund Deformitesi

Kalkaneusun postero-süperiorunun anormal çıkıntısı olarak tanımlanır (Şekil 2). Adolesan çağıdaki bayanlarda daha sık görülür (25). Aşırı kullanım, sıkı ayakkabı giyme gibi faktörler kalkaneus ile aşil tendonun birleşim yerinde enflamasyona yol açarak deformitenin ağırlı hal almasına neden olur (13,26). Ağırlı bölgede eritem ve ödem vardır. Kavus ve varus varlığında deformite daha da belirgindir. Tedavi genellikle konservatiftir. Öncelikle istirahat önerilmektedir. Deformitenin üzerinde baskı oluşturmayacak ayakkabılar seçilmelidir. Topuk altı desteklerle aşil tendon üzerindeki gerginliği azaltacak ortezler sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca NSAİİ ve soğuk uygulama ile beraber inateç vakalarında steroid enjeksiyonları da uygulanmaktadır. Tedavide cerrahinin yeri oldukça kısıtlıdır. Cerrahi tedavide deformitenin eksizyonu ve kalkaneusa kaydırıcı kama osteotomileri uygulanabilir. İyatrojenik aşil tendon yaralanmalarından kaçınmak cerrahide esastır.

Sever Hastalığı (Kalkaneal Apofizit)

Büyüme çağındaki çocukları etkileyen bir durum olup nedeni açık olarak ortaya konulamamıştır. Kalkaneal apofizit olarak da adlandırılır. Kemik büyüme hızı tendon ve kas büyüme hızının önüne geçmiştir. Aşil tendonunda gerginlik meydana gelir. Kalkaneal apofizde, gastroknemius makaslama kuvveti artacağı için zayıflama ve bozulmalar meydana gelir. Direkt grafi genellikle normal olmakla beraber kalkaneus arkasında skleroz veya fragmantasyon görülebilir (27) Özellikle koşma ve zıplama egzersizlerinden sonra aşil tendon insersiyó bölgesinde ağrı, şişlik şikayetleri ön plandadır. Dorsofleksiyonda yoğun ağrı hissedilir. Erkeklerde daha fazla görülür ve genellikle bilateraldir (28). Tedavide esas aktivite değişiklikleridir. Hastaya ilk olarak istirahat önerilir. Aşil germe egzersizleri öğretilir. Gerekirse kısa bacak yürüme cihazları önerilir. Cerrahi tedavinin yeri yoktur.

Tuzak Nöropatiler

Topuk bölgesinde ağrı, uyuşma, yanma hissi gibi semptomlara yol açabilen diğér bir patoloji de tibial sinirin dallarının sıkışması sonucu meydana gelen tuzak nöropatilerdir. Sıklıkla aşırı kullanım, travma ve geçirilmiş cerrahiler sonrası meydana gelmektedir. (29) (Şekil 2). Tuzak nöropatiye sıklıkla neden olan bu dallar; medial plantar sinir, medial kalkaneal sinir, lateral plantar sinir ve bu sinirin abdüktoör digiti minimi kasma giden dalı olarak sıralanabilir. Ağrı

genelde tek taraflıdır. L4-S2 radikülopati ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tibial sinirin tarsal tünelde sıkışmasıyla tarsal tünel sendromu meydana gelmekte olup alt ekstremitenin ikinci sıklıkla görülen tuzak nöropatisi durumundadır (30). Dorsofleksiyonla şikayetler artar, tinnel testi pozitiftir. Sıkışan sinirin trasesi boyunca terleme bozuklukları ciltte pullanma gibi şikayetler oluşabilir. Tedavinin ilk aşamasında istirahat, soğuk uygulama NSAİİ ve tabanlıklar kullanılabilir. Altı aydan fazla sürede konservatif tedaviden fayda görmeyen hastalara cerrahi dekompresyon önerilir.

Kaynaklar

1. Martin JE, Hosch JC, Goforth WP, Murff RT, Lynch DM, Odom RD. Mechanical treatment of plantar fasciitis. A prospective study. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2001; 91(2): 55-62.
2. Buchbinder R, Ptaznik R, Gordon J, Buchanan J, Prabaharan V, Forbes A. Ultrasound-guided extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(11): 1364-1372.
3. Riddle DL, Pulisic M, Pidcoe P, Johnson RE. Risk factors for plantar fasciitis: a matched case-control study. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 872-877.
4. Cole C, Seto C, Gazewood J. Plantar fasciitis: evidence-based review of diagnosis and therapy. *Am Fam Physician.* 2005;72(11):2237-2242.
5. McMillan AM, Landorf KB, Barrett JT, Menz HB, Bird AR. Diagnostic imaging for chronic plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res.* 2009; 2: 32.
6. Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc* 2003;93:234-7.
7. Donley BG, Moore T, Sferra J, Gozdanovic J, Smith R. The efficacy of oral nonsteroidal anti-inflammatory medication (NSAID) in the treatment of plantar fasciitis: a randomized, prospective, placebo-controlled study. *Foot Ankle Int.* 2007;28(1):20-23.
8. Hyland MR, Webber-Gaffney A, Cohen L, Lichtman PT. Randomized controlled trial of calcaneal taping, sham taping, and plantar fascia stretching for the short-term management of plantar heel pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2006;36(6):364-371.
9. Wasielewski NJ, Kotsko KM. Does eccentric exercise reduce pain and improve strength in physically active adults with symptomatic lower extremity tendinosis? A systematic review. *J Athl Train.* 2007;42(3):409-421.
10. Ogden JA, Alvarez RG, Levitt RL et al. Electrohydraulic high-energy shockwave treatment for chronic plantar fasciitis. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 2,216-2,228.
11. Acevedo JJ, Beskin JL. Complications of plantar fascia rupture associated with corticosteroid injection. *Foot Ankle Int* 1998; 19: 91-97.
12. Leach R, Jones R, Silva T. Rupture of the plantar fascia in athletes. *Bone Joint Surg Am* 1978; 60: 537-539.
13. Aldridge T. Diagnosing heel pain in adults [published correction appears in *Am Fam Physician.* 2006; 73(5): 776]. *Am Fam Physician.* 2004; 70(2): 332-338.
14. Prichasuk S. The heel pad in plantar heel pain. *J Bone Joint Surg Br.* 1994; 76(1): 140-142.
15. Neufeld SK, Cerrato R. Plantar fasciitis: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16: 338-346
16. Kader D, Saxena A, Movin T, Maffulli N: Achilles tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *Br J Sports Med* 2002, 36(4):239-49
17. Stein V, Laprell H, Tinnemeyer S, Petersen W: Quantitative assessment of intravascular volume of the human Achilles tendon. *Acta Orthop Scand* 2000, 71(1):60-3.
18. Kannus P, Jozsa L: Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am* 1991, 73-A(10):1507-25
19. Sorosky B, Press J, Plastaras C, Rittenberg J: The practical management of Achilles tendinopathy. *Clin J Sport Med* 2004, 14(1):40-4
20. Paavola M, Kannus P, Jarvinen TA, Khan K, Jozsa L, Jarvinen M: Achilles tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am* 2002, 84-A(11):2062-76
21. Cook JL, Khan KM, Pudram C: Achilles tendinopathy. *Manual Therapy* 2002, 7(3):121-30
22. Maffulli N, Kader D: Tendinopathy of tendo achillis. *J Bone Joint Surg Br* 2002, 84 B(1):1-8
23. Nelen G, Martens M, Burssens A: Surgical treatment of chronic Achilles tendinitis. *Am J Sports Med* 1989, 17(6):754-9.
24. Schepsis AA, Leach RE: Surgical management of Achilles tendinitis. *Am J Sports Med* 1987, 15(4):308-15.
25. Stephens MM. Haglund's deformity and retrocalcaneal bursitis. *Orthop Clin North Am* 1994;25:41-6.
26. Thomas JL, Christensen JC, Kravitz SR, et al.; American College of Foot and Ankle Surgeons Heel Pain Committee. The diagnosis and treatment of heel pain: a clinical practice guideline-revision 2010. *J Foot Ankle Surg.* 2010; 49(3 suppl): S1-S19.
27. Cassas KJ, Cassettari-Wayhs A. Childhood and adolescent sports-related overuse injuries. *Am Fam Physician.* 2006; 73(6): 1014-1022.
28. Micheli LJ, Ireland ML. Prevention and management of calcaneal apophysitis in children: an overuse syndrome. *J Pediatr Orthop* 1987;7:34-8
29. Johnson ER, Kirby K, Lieberman JS. Lateral plantar nerve entrapment: foot pain in a power lifter. *The American Journal of Sports Medicine* 1992;20(5):619-20.
30. Erickson SJ, Quinn SF, Kneeland JB, ve diğerleri: Mr imaging of the tarsal tunnel and related spaces: normal and abnormal findings with anatomic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 155:323-328, 1990

Sorumlu Yazar: Dr. Turgut Kültür

Kazan Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

E-Mail: kurgut@hotmail.com

Tel : 0 505 484 40 16

Hipermetropik astigmat nedeniyle LASEK girişimi yapılan hastada açıklanamayan refraktif sonuç

Unexplained refractive result in a patient undergoing LASEK procedure for the treatment of hyperopic astigmatism

Ömer Faruk RECEP

Özel Ortadoğu 19 Mayıs Hastanesi

Geliş Tarihi : 08.01.2015

Kabul Tarihi : 30.05.2016

Özet

EBu sunumda LASEK yapılan bir hipermetrop astigmat olgusunda geç dönemde ortaya çıkan ve açıklama getirilemeyen bir komplikasyonun sunulması amaçlanmıştır. Nisan 2011 tarihinde gözlükten kurtulma talebiyle kliniğimize müracaat eden 25 yaşındaki bayan hastanın yapılan muayenesinde sağ gözde tashihsiz görmesi 0,1, +5,00 +1,00 55 tashihle 0,7; sol gözde ise tashihsiz görmesi 0,1, +4,75 +0,75 105 tashihle 0,6 olarak bulundu ve hastaya LASEK girişimi uygulandı. Hastada intraoperatif veya erken postoperatif herhangi bir komplikasyona rastlanmadı. Yaklaşık 2,5 yıl sonra hastanın sağ gözdeki görmesi 0,5, sol gözdeki görmesi 2 mps düzeyine gerilemişti. Otrefraktometre değerleri olan +1,00 +0,25 163/ +0,50 10 değerleriyle de görme artmıyordu. Hastaya korneal topografi, optik koherens tomografi ve kranial manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri yapıldı, ancak açıklayıcı bir bulgu görülemedi. Son yapılan tashihinde sağ gözünde -0,75 camla 0,6, sol gözünde yine -0,75 camla 0,6 görme değerleri tespit edildi. Hasta halen bu değerlerde yazılan gözlüğü sorunsuz olarak kullanmaktadır. Refraktif girişimlerin sonucunda cihazlarla elde edilen değerlerin dışında refraktif sorunlarla karşılaşılabilen akıldan çıkarılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: LASEK, hipermetrop, astigmat, komplikasyon

Abstract

In this report it is aimed to introduce an unexpected and unexplainable complication of LASEK seen in the late post-operative period in a case of hyperopic astigmatism. A female patient, 25 year-old, was admitted to our clinic to get rid of her eyeglasses in April 2011. In her examination uncorrected visual acuity was 0.1 with snellen scale in her right eye and 0.1 in her left eye. Her best corrected visual acuity was found to be 0.7 with a correction of +5.00 +1.00 55 in her right eye and 0.6 with a correction of +4.75 +0.75 105. LASEK procedure was performed on her both eyes. No intraoperative or early postoperative complication was recorded. Uncorrected visual acuity decreased to 0.5 in her right eye and counting fingers from 2 m in her left eye at the end of approximately 2.5 years. Her best corrected visual acuity was the same although there was a refractive error of +1.00 +0.25 163 in the right eye and a +0.50 10 in the left eye. Corneal topography, optical coherence tomography and cranial magnetic resonance were performed, but no pathology could be found. The refraction was repeated at the end and the patient succeeded to be able see 0.6 in each eye with a correction of -0.75. The patient still uses the eyeglass with these values without any complaint. Refractive problems other than those detected with the refractometers can be recorded after the refractive procedures.

Keywords: LASEK, hyperopia, astigmatism, complication

Giriş

Ekzimer lazer, 193 nm dalga boyuna sahip bir argon florür lazer sistemidir (1). Önceleri kornea skarlarını gidermek için uygulanan ekzimer lazerle 1988 yılında görmeyen veya enükleasyon planlanan gözlere refraktif uygulamalar yapılmış, 1991 yılında ise fotorefraktif keratektomi yöntemiyle kusurların giderilmesine yönelik uygulamalara geçilmiştir. Hipermetrop hastalara lazer uygulamaları ise bundan iki yıl sonra başlamıştır (2).

Ekzimer lazerin ablasyon profiliyle gözdeki refraktif kusurların hem küresel hem de silindirik öğeleri düzeltilebilmektedir. Miyopinin düzeltilmesi için korneanın merkezinden yuvarlak bir doku lentikülü çıkarılır. Hipermetropi tedavisi için korneanın periferinde halkasal bir inceltme işlemi yapılır. Astigmatlarda ise elips şeklinde bir uygulama gerçekleştirilir.

Modern refraktif cerrahinin oldukça başarılı olmasına rağmen yine de belli riskleri mevcuttur. Uygun endikasyon, yüksek teknik standartlar ve artmış cerrah deneyimi riskleri azaltmakla birlikte sıfıra indirememektedir. Hatta bazen hiç beklenmedik sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bu makalede böyle olgulardan birinin sunumu yapılmaktadır.

Olgu

Nisan 2011 tarihinde gözlükten kurtulma talebiyle kliniğimize müracaat eden 25 yaşındaki bayan hastanın yapılan muayenesinde sağ gözde tashihsiz görmesi 0,1, +5,00 +1,00 55 tashihle 0,7, sikloplejik otorefraktometre değeri +6,00 +1,00 54, keratometre değeri 8,02 (42,12) 7,82 (43,12) 61, göziçi basıncı temassız tonometreyle 19 mmHg, ultrasonik merkezi kornea kalınlığı 535 mikron olarak bulundu. Sol gözde ise tashihsiz görmesi 0,1, +4,75 +0,75 105 tashihle 0,6, sikloplejik otorefraktometre değeri +5,75 +0,75 112, keratometre değeri 8,03 (42,00) 7,76 (43,50) 104, göziçi basıncı temassız tonometreyle 21 mmHg, ultrasonik merkezi kornea kalınlığı 551 mikron olarak tespit edildi.

Bu bulgularla hastaya LASEK yapılmasına karar verilerek sağ göze +5,50 +1,00 55 ve sol göze +5,50 +0,75 108 şeklinde bir plan yapıldı. Girişim Schwind Esiris cihazı tarafından gerçekleştirildi.

Ağustos 2011 tarihinde bulanık görme yakınmasıyla gelen hastanın tashihsiz görmeleri sağ gözde 0,7, sol gözde 0,5 düzeyinde idi. Otorefraktometre değerleri sağ gözde +0,25 114, sol gözde -1,50 -0,25 79 olarak bulundu. Hastaya tashihten fayda görmemesi nedeniyle gözlük önerilmedi.

Bulanık görme yakınmasıyla birkaç defa daha gelen hastaya Şubat 2013 tarihinde sikloplejik muayene yapıldı.

Tashihsiz görmeleri 0,7/0,6 düzeyinde tespit edilen hastanın sikloplejik otorefraktometre değerleri +2,00 +0,25 2/ +0,25 +0,75 173 olarak ölçüldü. Keratometre değerleri 7,06 (47,75) 7,04 (48,00) 51/ 6,95 (48,5) 6,88 (49,00) 148 idi. Beklenen görme düzeylerinin yakalanmasına rağmen hastanın mutsuz olması nedeniyle bazal gözyaşı sekresyonu testi yapıldı. Sonuç normal olarak bulundu. Bu bulgularla tashihten fayda görmeyen hastaya yine gözlük önerilmedi.

Hastanın bir sonraki geliş tarihi Kasım 2013 idi. Yapılan muayenede bu sefer görme gerçekten azalmıştı. Sağ göz 0,5, sol göz 2 mps düzeyinde görmeye sahipti. Otorefraktometre değerleri olan +1,00 +0,25 163/ +0,50 10 değerleriyle görme artmıyordu. Pinholle yapılan deneme de başarısız oldu. Ön ve arka segment muayenelerinin normal olması nedeniyle kranial bir patoloji endişesiyle manyetik rezonans görüntüleme tetkiki istendi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkikinin sonucu normal gelince hastanın fundusunda gözden kaçan bir patoloji olabileceği endişesiyle daha ileri bir merkeze müracaat etmesi istendi.

Bir üniversite hastanesine müracaat eden hastaya detaylı kornea ve fundus incelemeleri yapılmış, sonuçta ektazi tanısı konularak kendi doktoruna gitmesi söylenmişti. Korneal topografi sonucunda ektazik görünüm saptanan hastaya hipermetrop astigmat tedavisi yapıldığı göz ardı edilmişti. Benzer değerlendirmeler ekzimer lazer uygulamasının yapıldığı bir devlet eğitim hastanesinde tekrarlandı, yine hastayı mutlu edecek bir sonuca varılamadı.

Son kontrolünde tüm otomatik ölçüm değerleri bir kenara bırakıldı. Hastaya deneme çerçevesi takılarak gözlük camı denemesi yapıldı. Sağ gözünde -0,75 camla 0,6, sol gözünde yine -0,75 camla 0,6 görme değerleri tespit edildi. İki göz açıldığında hasta eski görme değerlerine ulaşmış olmanın mutluluğunu yaşıyordu ve LASEK sonrası hipermetrop astigmatı olan bu hasta kendisine reçete edilen miyop gözlük değerleriyle mutlu bir şekilde klinikten ayrıldı.

Tartışma

Daha iyi mikrokeratomlar, tarayıcı ekzimer lazer sistemleri ve cerrah deneyiminin artması sonucu intraoperatif lazer komplikasyonlarında belirgin bir azalma meydana gelmiştir. Kontrendikasyonlara dikkat edilerek daha seçici davranılması postoperatif komplikasyonları da azaltmıştır. Çoğu ekzimer lazer komplikasyonu düzeltilebilir nitelikte olup genellikle uzun vadede sıkıntı yaratmazlar. Buna karşın enfeksiyon ve kornea ektazisi gibi ciddi görme kaybına yol açan komplikasyonlara da rastlanabilmektedir. Kuru göz ve gece görüşüyle ilgili sıkıntıları da bu arada saymaktan geçmemek gerekir (3).

Ekzimer lazer girişimlerinin geç dönem komplikasyonları eksik düzelme, fazla düzelme, kornea bulanıklığı, skar oluşumu ve regresyon olarak sayılabilir. Bazen meydana gelen düzensiz astigmatizma da hastada görme sorunlarına yol açabilir (4).

Ekzimer lazer girişimlerinin komplikasyonlarıyla ilgili çok sayıda makale yayınlanmaktadır, ancak bunların hiçbirinde bizim olgumuzda yaşadığımız gibi bir soruna değinilmemektedir (5-9). Bir olgu nedeniyle saptadığımız bu komplikasyon acaba literatürde bahsedilen komplikasyonlardan birinin bir varyantı mı diye düşünsek bile maalesef hiçbirine benzememektedir. Ya gözden kaçıyor olabilir ya da literatüre yansımamış olabilir. Zamanla bildirimlerin yapılmasıyla bu komplikasyon da literatür içinde yerini alacaktır.

Çok basit gibi görünmesine rağmen böyle bir komplikasyon nedeniyle hasta çok sayıda kontrole çağırılmış ve sonradan gereksiz olarak algılanabilecek pek çok tetkik yaptırılmıştır. Her ne kadar böyle bir sorunun çözümü için bir öneri ileri sürülemezse de, gereksiz zaman kaybı ve masraftan kaçınmak veya daha erken hasta mutluluğu sağlamak için göz doktorlarının bu durum hakkında bilgilendirilmesi yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Kohner T, Strenger A, Klapproth OK. Basic knowledge of refractive surgery. *Dtsch Arztebl Int.* 2008; 105: 163-172.
2. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Birth of LASIK. In: Goes FJ. *The Eye in History.* Jaypee-Highlights Medical Publishers, Inc. New Delhi India; 2013: 431-438.
3. Huang SCM, Chen HCJ. Overview of laser refractive surgery. *Chang Gung Med J.* 2008; 31: 237-52.
4. Sridhar MS, Rao SK, Vajpayee RB, Aasuri MK, Hannush S, Sinha R. Complications of laser-in-situ-keratomileusis. *Indian J Ophthalmol* 2002;50:265-82.
5. Lui MM, Silas MA, Fugishima H. Complications of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 2003; 19: 247-9.
6. O'Brart DPS. Excimer laser surface ablation: a review of recent literature. *Clinical and Experimental Optometry.* 2014; 97: 12-17.
7. Ivarsen A, Naser K, Hjortdal J. Laser in situ keratomileusis for high astigmatism in myopic and hyperopic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39: 74-80.
8. Atrata R, Rehurek J. Laser-assisted subepithelial keratectomy and photorefractive keratectomy for the correction of hyperopia. Results of a 2-year follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: 2105-14.
9. Jabbur NS, Sakatani K, O'Brien TP. Survey of complications and recommendations for management in dissatisfied patients seeking a consultation after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30: 1867-74.

Sorumlu Yazar: Ömer Faruk RECEP

Özel Ortadoğu 19 Mayıs Hastanesi

Tel: 0 505 396 48 27

e-posta: omerfarukrecep@yahoo.com

Diagnosis of ascending aortic dissection by false lumen aortography

Yalancı lümen aortografi ile tanısı konan çıkan aort diseksiyonu

Osman BETON¹, Süleyman SÜRER¹, Hatice KAPLANOĞLU², Hakkı KAYA¹, Mehmet Birhan YILMAZ¹

¹Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Heart Center Hospital, Sivas, Turkey

²Department of Radiology, Diskapi Yıldırım Beyazıt Research and Training Hospital, Ankara, Türkiye

³Department of Cardiology, Diskapi Yıldırım Beyazıt Research and Training Hospital, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi: 02.10.2015

Kabul Tarihi : 25.06.2016

Abstract

A 48-year-old male hypertensive patient with who was not on a regular antihypertensive treatment was admitted to our emergency department due to severe retrosternal chest pain for two hours. He did not suffer from back pain. Electrocardiogram showed sinus rhythm with ST segment elevation in leads II, III, and aVF, and ST segment depression in leads I, aVL and V1-V3. Transthoracic echocardiography revealed hypokinetic inferior and posterior-septum wall motions (ejection fraction 45%) with mild mitral and mild aortic regurgitation, and a dilated ascending aorta (4.5cm) without any sign of dissection. The patient was taken to angiography lab for primary percutaneous intervention for acute inferior myocardial infraction; however, the catheter was unable to be placed in the right coronary artery. A manual aortogram was performed to visualize the right coronary artery. Because of unintentional placement of the catheter in the false lumen during aortography dissection the aorta was diagnosed. Urgent thoracic computed tomographic angiography showed De Bakey type I aortic dissection, extending from the ascending aorta to the iliac artery. The patient was successfully treated with the ascending aorta and aortic valve replacement, and coronary artery bypass grafting.

Key words: Acute inferior myocardial infraction; ascending aortic dissection; false lumen

Özet

Düzenli antihipertansif tedavi kullanmayan, 48 yaşındaki hipertansif erkek hasta, son iki saattir devam eden şiddetli retrosternal göğüs ağrısı nedeniyle acil servisimize başvurdu. Hastanın anemnezinde sırt ağrısı saptanmadı. Elektrokardiyografide sinüs ritmi, II, III ve aVF derivasyonlarında ST segment elevasyonu ve I, aVL ve V1-V3 derivasyonlarda ST segment depresyonu izlendi. Transtoraksik ekokardiyografide inferior ve posterior-septum duvar hareketleri hipokinetik (ejeksiyon fraksiyonu %45), hafif mitral ve hafif aort yetmezliği ve diseksiyon bulgusuna rastlanmaksızın çıkan aort dilatasyonu (4.5 cm) saptandı. Akut inferior miyokard infarktüsü nedeniyle primer perkütan koroner girişim için anjiyografi laboratuvarına alınan hastanın sağ koroner arterine kateter ile girilemedi. Sağ koroner arteri görüntülemek amacıyla manuel aortografi yapıldı. Aortografi sırasında kateterinin yalancı lümen içerisinde olduğu saptanması üzerine, aort diseksiyonu tanısı kondu. Acilen yapılan toraks BT anjiyografide, çıkan aortadan başlayan ve iliak artere uzanan De Bakey tip 1 aort diseksiyonu saptandı. Hasta çıkan aort ve aort kapak replasmanı ve koroner arter bypass greftleme ile başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Anahtar kelimeler: Akut inferior miyokard infarktüsü; çıkan aort diseksiyonu; yalancı lümen

Introduction

Acute aortic dissection (AD), one of the most fatal cardiovascular catastrophes, is suspected in less than half of the patients in the initial evaluation (1,2). Therefore, clinicians should consider the diagnosis in patients presenting not only with chest pain, but also with back pain, abdominal pain, syncope, or complaints related to a perfusion

deficit including stroke, myocardial infarction (MI), limb ischemia, and mesenteric ischemia (1,2). Furthermore, advanced imaging studies should be utilized for the accurate diagnosis or elimination of the other diseases (1,2).

Herein, we report a 48-year-old male case of acute inferior MI complicated with ascending AD which was diagnosed with false lumen aortography during primary percutaneous intervention (PCI).

Case Report

A 48-year-old male patient with a history of hypertension who was not on a regular antihypertensive treatment was admitted to emergency department due to severe retrosternal chest pain for two hours. He did not suffer from back pain. Physical examination revealed a blood pressure of 175/95 mmHg (right arm) and 180/100 mmHg (left arm) and a heart rate of 100 bpm. He was conscious. He had chest pain with sweating. On auscultation, no murmurs were heard. Electrocardiogram showed sinus rhythm with ST segment elevation in leads II, III, and aVF and ST depression in leads I, aVL and V1-V3 (Figure 1). He had poor echo -window due to obesity (body mass index 35.4kg/m²). Transthoracic echocardiography showed hypokinetic inferior and posterior-septum wall motions (ejection fraction 45%) with mild mitral and mild aortic valve regurgitation (tricuspid aortic valve) and a dilated ascending aorta (4.5cm) without any sign of dissection. He was referred to our hospital for PCI with the diagnosis of acute inferior MI. The patient was taken to the catheterization laboratory for primary PCI. During catheterization, the right coronary artery (RCA) was unable to be cannulated. A manual aortography was performed to visualize the ostium of RCA. The unintentional placement of the Amplatz Right 2 diagnostic catheter in the false lumen during aortography revealed aortic dissection of ascending aorta (Figure 2). After the confirmed diagnosis of AD, we did not attempt to insert the catheter into the true lumen. After the consultation of cardiothoracic surgeons, urgent thoraco-abdominal CTA was performed. The patient was diagnosed with De Bakey type I AD extending from the ascending aorta to the iliac artery (Figure 3.). The patient was taken to operation room at 90 minutes of admission. Surgical treatment with ascending aortic and aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting was successfully performed. However, the patient was lost in the postoperative 14th day due to severe pneumonia.

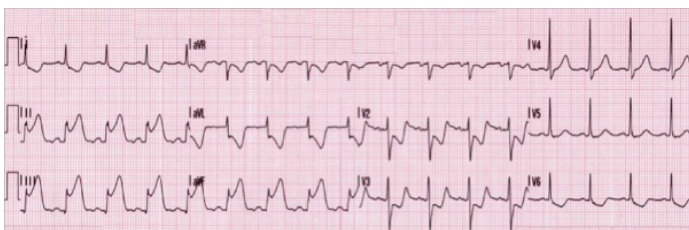


Figure 1: ECG showed sinus rhythm with ST segment elevation in leads II, III, and aVF and ST depression in leads I, aVL and V1-V3.

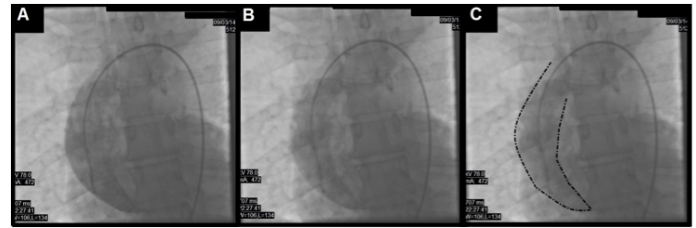


Figure 2: False lumen aortography. A, false lumen aortography at diastole; B, false lumen aortography at systole; C, dotted lines showing the borders of false lumen aortography at systole.



Figure 3: Computed tomography angiography views of aortic dissection. A, coronal plane view; B, sagittal plane view; C, Transverse plane view.

Discussion

Chest pain is one of the most common complaints in the emergency department (1,2). There are many factors in the underlying etiology, such as acute MI, stable and unstable angina pectoris, pulmonary embolism, and AD (1,2). Although acute AD complicated with MI is infrequent, it is considered one of the most fatal events (2, 3). Due to its high mortality rates, misdiagnosis of this illness can lead to catastrophic results (4). Asouhidou et al. (4) reported that 30% of the AD patients were misdiagnosed as acute MI. During ascending AD, coronary artery occlusion may occur due to the mural dissection, intimal detachment at the coronary orifice, secondary to the extravasation of blood into the pericardial and perivascular tissues, and obstruction of the orifice during diastole by flailing the intimal flap (5-7). Therefore, the definite diagnosis is of utmost importance to tailor the most appropriate treatment strategy without wasting time. The American Heart Association and American College of Cardiology published a guideline for the diagnosis of thoracic aortic disease patients in 2010 (8). According to this guideline, patients are classified into three groups, including low-, intermediate-, and high-risk. In high-risk patients, CTA and echocardiography are recommended before angiography to improve the recognition and diagnosis of AD (8, 9). A transthoracic echocardiogram should be performed first and tear-site in the aorta may be located. For further examination of the aortic arch

and descending aorta, transesophageal echocardiography can be further utilized. The CTA should be performed to identify and assess the AD and to visualize any involvement of the aortic branch vessel which is a gold standard method in diagnosing and treatment planning of AD (8). Plasma D-dimer levels are also helpful in the diagnosis. On the other hand, D-dimer levels can also increase during acute MI, so it is very difficult to suspect the possibility of acute MI complicated AD with D-dimer levels. Additionally, the role of coronary angiography (CAG) before surgical repair remains controversial. It can be technically challenging and risky, due to the possibility of perforation of the aorta by manipulation of a catheter or guidewire (10). Despite the risks of CAG, coronary artery disease is still a major predictive factor for early and late mortality in selected cases. In particular, patients with known coronary artery disease or history of angina pectoris or acute coronary syndromes may be eligible candidates for CAG. Nonetheless, CAG should not be performed in patients with hemodynamic instability, pericardial effusion, cardiac tamponade, or aortic rupture (11). We believe that improved accurate and rapid diagnostic tools will improve the final outcomes in AD patients.

In conclusion, although a rare cause of acute MI, ascending AD complicated with acute MI may cause significantly increased mortality rates. In such a case in which time is critical, early diagnosis and treatment is of utmost importance. A portion of these patients are transferred to the catheterization laboratory for primary PCI. However, in patients in whom the coronary ostia are unable to be visualized, AD should be considered and diagnostic aortography should be carefully performed (infusion of the contrast media with low pressures) in order to prevent perforation.

References

1. Kohn MA, Kwan E, Gupta M, et al. Prevalence of acute myocardial infarction and other serious diagnoses in patients presenting to an urban emergency department with chest pain. *J Emerg Med*. 2005; 29:383-90.
2. Horszczaruk GJ, Roik MF, Kochman J, et al. Aortic dissection involving ostium of right coronary artery as the reason of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:518.
3. Pego-Fernandes PM, Stolf NA, Hervoso CM, et al. Management of aortic dissection that involves the right coronary artery. *Cardiovasc Surg* 1999;7:545-8.
4. Asouhidou I, Asteri T. Acute aortic dissection: Be aware of misdiagnosis. *BMC Res Notes* 2009;2:25.
5. Coselli JS. Treatment of acute aortic dissection involving the right coronary artery and aortic valve. *J Cardiovasc Surg* 1990;31:305-9.
6. Horszczaruk GJ, Roik MF, Kochman J, et al. Aortic dissection involving ostium of right coronary artery as the reason of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:518.
7. Shapira OM, Davidoff R. Images in cardiovascular medicine. Functional left main coronary artery obstruction due to aortic dissection. *Circulation* 1998;98:278-80.
8. Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: Results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation* 2010; 123:2213-8.
9. Borger MA, Preston M, Ivanov J, et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:677-83.
10. Hart WL, Berman EJ, LaCom RJ. Hazard of retrograde aortography in dissecting aortic aneurysms. *Circulation* 1963; 27:1140-2.
11. Miller JS, Lemaire SA, Coselli JS. Evaluating aortic dissection: when is coronary angiography indicated? *Heart*. 2000; 83:615-6.

Corresponding Author: Hatice KAPLANOĞLU,
Department of Radiology, Diskapi Yildirim Beyazıt Training and Research Hospital, TR-06100 Ankara, Türkiye.
Phone: +90 3125084443
E-mail: hatice.altinkaynak@yahoo.com.tr

An Intracardiac Mass Comes Out Of Nowhere: A Case Of Rapidly Growing Right Atrial Myxoma.

Aniden Ortaya Çıkan İtrakardiyak Kitle; Hızla Büyüyen Sağ Atriyal Miksoma Olgusu

Dincer UYSAL¹, Kadir ÇEVİKER¹, Filiz ALKAYA SOLMAZ², Akif ARSLAN³, Metin ÇİRİŞ⁴, Turhan YAVUZ¹

¹Süleyman Demirel University, Medical Faculty, Department of Cardiovascular Surgery, Isparta, TURKEY

²Süleyman Demirel University, Medical Faculty, Department of Anesthesiology, Isparta, TURKEY

³Süleyman Demirel University, Medical Faculty, Department of Cardiology, Isparta, TURKEY

⁴Süleyman Demirel University, Medical Faculty, Department of Medical Pathology, Isparta, TURKEY

Geliş Tarihi : 25.11.2015

Kabul Tarihi : 29.05.2016

Abstract

Myxoma is a commonly observed benign tumor of the heart. Other than case reports on left atrial myxoma in the literature, there is no clear information about the etiology and the subsequent growth rate of myxoma after the first occurrence. In this paper, we describe an asymptomatic multiple right atrial myxoma case diagnosed during routine cardiac check-up two years after an atrial septal defect closure operation.

Keywords: Atrial myxoma; growth rate of myxoma; surgical management; multiple right atrial myxoma: atrial septal defect

Özet

Miksoma kalbin sık görülen iyi huylu tümörüdür. Literatürde sol atriyal yerleşimli olgu sunumları haricinde etiolojisi ve ilk ortaya çıkmasından sonra büyüme hızı hakkında net bilgi bulunmamaktadır. Bu yazıda, Atriyal septal defekt kapatılması operasyonundan iki yıl sonra sıradan kardiyak kontrol sırasında tanı konulan asemptomatik çoklu sağ atriyal miksoma olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Atriyal Miksoma; miksoma büyüme hızı; cerrahi tedavi; çoklu sağ atriyal tümör; Atriyal septal defekt

Introduction:

Primary intracardiac tumors are rather uncommon (0.02% incidence rate) with 75% of those being benign in nature; myxoma constitutes about half of those benign tumors [1,2]. No decisive information is found in the literature regarding their etiology and onset. Available information is based on published cases of atrial myxoma [3-5]. In this paper, an asymptomatic multiple right atrial myxoma case diagnosed during routine cardiac control two years after an atrial septal defect closure operation is presented along with a brief discussion of the available literature.

Case Report

A 24-year-old male patient applied to the cardiology polyclinic for routine cardiac examination. Patient history revealed the diagnosis of atrial septal defect (ASD) and surgical ASD closure two years previously. Physical examination yielded no pathological findings. Transthoracic echocardiography (TTE) evaluation showed a mass of 20 x16 x13 mm in the apical four-cavity examination. Transesophageal echocardiography (TEE) showed a mobile mass of 18.4 x15.3 x13.1mm attached to the lateral wall inside the right atrium and also visualized by 3D images (Fig. 1). A decision for

surgical excision was taken. The patient underwent an operation of standard aortic and bicaval venous cannulation along with median sternotomy and cardiopulmonary bypass under moderate hypothermic conditions (28°C) on the seventh day. Right atrial incision revealed a mass of about 30x15mm attached to the interatrial septum with a thin stalk and another mass of 10x8mm at a distance of 2cm from the first mass (Fig. 2 A-C). The masses were excised along with the interatrial septal wall that was involved with the tumor and the excision areas were supported with primary suture. The operation was followed through to the established standard open heart surgery protocol. Histopathological evaluation on the masses demonstrated an abundance of myxoid stroma with stellate and inflammatory cells and blood vessel proliferation, which led to the diagnosis of myxoma (Fig. 2D). Lateral right atrium tissue excised alongside the tumor mass showed no inflammatory difference. The patient, exhibiting no surgical complications, was discharged on the seventh postoperative day with observed improvement. Follow-up on the third month showed a favorable general status.

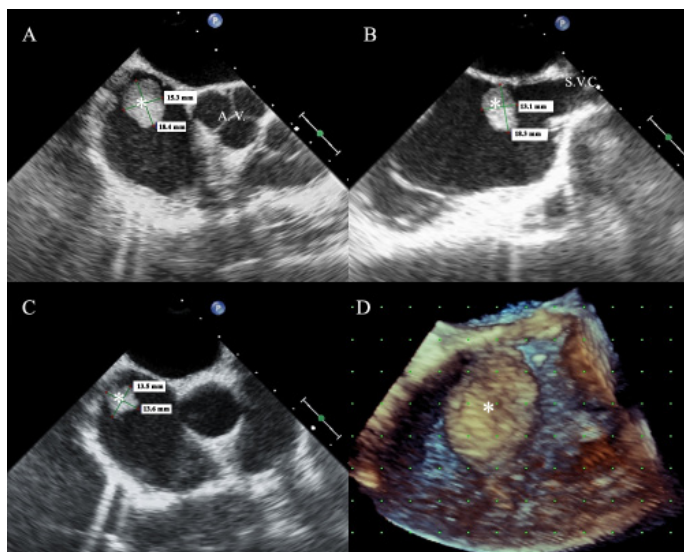


Figure 1: A Transesophageal echocardiogram (TEE) shows a mass (*) that was attached to the interatrial septum with a thin stalk. A, C- Images show the mass (15.3 x 18.4 mm) in the aortic short axis examination. (AV: Aortic valve) B- Image shows the mass (15.3 x 18.4 mm) in the bicaval axis examination. (SVC: Superior vena cava) D- 3D views of the TEE

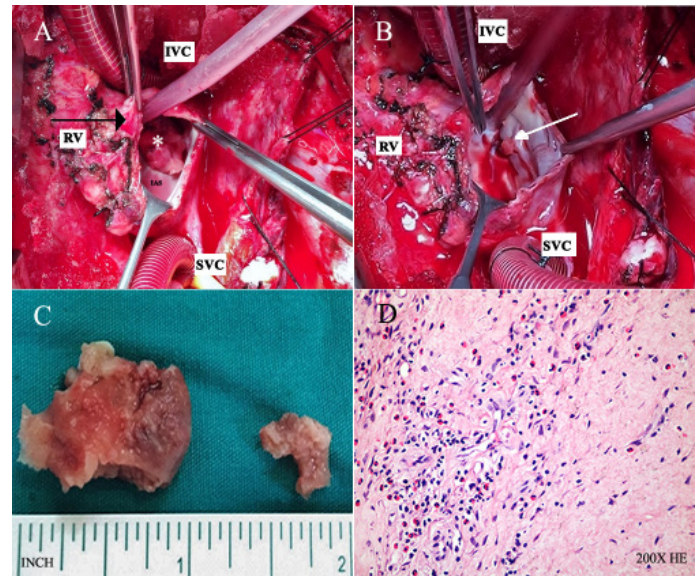


Figure 2: Intraoperative, excised tumor and histopathological photographs of the myxoma (IVC: inferior vena cava, IAS; interatrial septum, SVC; superior vena cava, RV; right ventricle). A big tumor mass (*) was identified by right atriotomy incision (black arrows). -B Another small tumor mass (white arrow) which could not be detected by TTE or TEE before the procedure, was identified. C- surgical excised two right atrial masses (25.4 x 19.84 mm and 10 x 11 mm) D- A light microscopic view of myxoid stroma with fusiform cells and leukocytic infiltration without necrosis, or pleomorphism (H&E staining X200).

Discussion

Myxoma is the most common primary cardiac tumor reported [1]. While it may occur in any heart cavity, it is mostly found in the left atrium (75%) and the second most prevalent spot of occurrence is the right atrium (10-20%) [1-2]. Anatomically, the root of myxomas is often at the base of the interatrial septum or fossa ovalis in the right atrium [1]. Histologically, cardiac myxomas are actual tumors, which are derived from sub-endocardial multipotent mesenchymal cells and are thought to be the result of the persistence of embryonic residues that occur during cardiac septation or primitive cells found in fossa ovalis and the surrounding endocardium or the endocardial sensory nerve [2]. Many reports suggest the involvement of chromosomal or genetic abnormalities, expression of oncogene and/or tumor suppressor gene products, vascular growth factors and cytokines in the development of myxomas.

While many other tumor types are well studied and have well-known growth rates, the growth rate of the myxoma is not accurately known and the actual rate remains controversial [3]. When the diagnosis is made after the clinical signs arise, myxomas are usually observed as intracavitary tumors 1-15 cm in size. The growth rate reported in studies range from 0.7 to 13.6 mm per month for peak size [3-5]. Karlof et

al. reported a growth rate of 13.6x0.3 mm per month for the right atrial myxoma [5]. The case reported in the current study had a peak myxoma size of 25.4x11.1x6.3mm in a span of 2 years with the monthly growth rate of 1.05x0.46mm. Though myxomas are benign tumors, they can achieve life-threatening status due to their excessively fast growth potential resulting in non-tumoral effects such as embolism and mass effect particularly in the heart and vessel system. They typically display a polypoidal structure, with pedicles and ventricular extension tendencies [1]. They may have a papillary or smooth surface. A gelatinous structure as well as bleeding foci may be observed [1]. The papillary forms may rupture, leading to embolisms. Left atrial myxoma can obstruct the left atrial flux and cause mitral stenosis-like symptoms such as dyspnea and hemoptysis. Similarly, the right atrial myxoma can obstruct the right atrial flux and cause hepatomegaly, acidic and peripheral edema. Neurological findings related to cerebral embolism, extremity ischemia related to peripheral embolism, angina related to coronary embolism and dyspnea related to pulmonary embolism may be recorded. Clinically, the symptoms and findings of the myxoma are atypical, tending to differ according to the tumor size, location and mobility [4]. The tumor usually causes hemodynamic disorder and distant organ embolism or nonspecific symptoms such as fever and fatigue when it reaches noticeable proportions. About one-third of the cardiac myxomas, especially the left atrial myxomas, can exhibit nonspecific signs including fever, myalgia, arthralgia, weight loss, clubbed fingers and Raynaud phenomenon. The signs and findings can be ameliorated by tumoral resection. Echocardiography is the best method for identifying the existence and location of myxomas, but it is inefficient in detecting tumors smaller than 5mm in diameter [4]. These cases may require TEE for diagnosis. Although myxoma often occurs individually, in some cases multiple tumors may also occur; these are generally reported to be familial myxomas. Familial myxoma constitutes approximately 5% of the cardiac myxomas and is typically found in young males [3]. The case described in the current study contained two tumors, one large and one small, although the family history was negative.

The treatment of myxoma is often surgical resection. Complete resection of the tumor and excision of its pedicle without any residual tissue prevents recurrence and allows for successful treatment. However, the recurrence risk in familial myxomas is high, with reports ranging between 30 and 50 percent [2,3]. Close follow-up is recommended in such cases.

Conclusion

In this paper, an asymptomatic fast-growing right atrial myxoma patient with a monthly growth rate of 1.05x0.46mm is reported. Our report offers further clarification over the controversial issue of the growth rate of myxomas, with findings suggesting a rather rapid growth rate.

Conflicts of interest

The author(s) declared that there are no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgement

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report and any attached visual presentations. The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Nina VJ, Silva NA, Gaspar SF, Rapôso TL, Ferreira EC, Nina RV, et al. Atypical size and location of a right atrial myxoma: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6(1):26.
2. Karlof E, Salzberg SP, Anyanwu AC, Steinbock B, Filsoufi F. How Fast Does an Atrial Myxoma Grow? *Ann Thorac Surg* 2006;82(4):1510-2.
3. Ullah W, McGovern R. Natural history of an atrial myxoma. *Age Ageing* 2005;34(2):186-8.
4. Walpot J, Shivalkar B, Rodrigus I, Pasteuning WH, Hokken R. Atrial myxomas grow faster than we think. *Echocardiography* 2010;27(10):0-3.
5. Wang J-G, Li Y-J, Liu H, Li N-N, Zhao J, Xing X-M. Clinicopathologic analysis of cardiac myxomas: Seven years' experience with 61 patients. *J Thorac Dis* 2012;4(3):272-283.

Corresponding Author: Dr. Kadir ÇEVİKER

Address: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD Isparta / TÜRKİYE

E-mail: drkadirc@yahoo.com

Nadir Görülen Bir Lezyon; Dalağın Sklerozan Anjiomatoid Nodüler Transformasyonu; Olgu Sunumu

A Rare Lesion; Sclerosing Angiomatoid Nodular Transformation Of Spleen; Case Report

¹Merve Meryem KIRAN, ²Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA, ³Ahmet KUŞDEMİR, ²Yetkin AĞAÇKIRAN

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD

²Ankara Atatürk EAH Patoloji Kliniği

³Ankara Atatürk EAH Genel Cerrahi Kliniği

Geliş tarihi: 01.03.2016

Kabul Tarihi : 15.05.2016

Özet

Sklerozan anjiomatoid nodüler transformasyon (SANT); dalağın nadir görülen benign vasküler bir lezyonudur. Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve kullanımının artması nedeniyle genellikle insidental olarak saptanmaktadır. İlk olarak Martel ve arkadaşları tarafından 2004 yılında 25 vakalık bir serinin incelenmesi sonucunda tanımlanmıştır.

Makroskopik olarak dalakta, ortasında skar alanı bulunan sarı kahverengi solid nodül gözlenir. Histolojik olarak sklerotik stroma ile çevrili multiple nodüller ile karakterizedir. Nodüller vasküler yapılardan oluşmaktadır. Bu vasküler yapıların duvarı şişkin endotel hücreleri ile döşelidir. Atipi, mitoz ya da nekroz görülmez. Gelişimi Ebstein- Barr virüs, dolaşım bozuklukları gibi nedenler ile ilişkilendirilmekle birlikte etiyojisi net değildir.

Dalakta kitle nedeniyle splenektomi geçiren, 37 yaşında erkek hastaya ait bir olgu burada sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Dalak, splenektomi, nodüler, transformasyon, vasküler

Abstract

Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT); is a rare benign vascular lesion of the spleen. SANT is usually detected insidentally with improvement and increasing use of radiologic techniques. It was first described in 2004 by examining 25 case by Martel et al.

Macroscopically there is a yellow-brownish solid nodul with santral scar in the spleen. Histopathologically it is characterised by multiple nodules which is surrounded by a sclerotic stroma. Each nodule is composed of vascular structures. Vascular structures are lined by plump endothelial cells. Nuclear atypia, necrosis and mitoses are absent. Pathogenesis of this lesion is not clear. Although there is some literature that claimed it is association with Ebstein- Barr virus and some circulatory collapse.

Herein this paper, we report 37 years old male patient who undergone splenectomy for a splenic mass.

Key words: Spleen, splenectomy, nodular, transformation, vascular

Giriş

Vasküler lezyonlar dalağın en sık primer non-hematopoetik tümörleridir. Vasküler lezyonlardan dalakta en sık kavernoöz hemanjiomlar görülür (1). SANT ise dalak vasküler lezyonları içerisinde oldukça nadir görülür (2). Daha önce kord hemanjiom, splenik hamartom, multinodüler hemanjiom veya hemanjioendotelyoma varyantı olarak tanımlanan lezyonlar Martel ve arkadaşları tarafından 2004 yılında 25 vakalık bir serinin incelenmesi ardından SANT olarak isimlendirilmiştir (1).

SANT'in heterojen vasküler komponente sahip olması onu diğer anjiomalardan ayırmaktadır. Etiyojisi net değildir. Görüntüleme teknikleri ile insidental olarak saptanmaktadır.

Literatürde SANT'a ait 100'den az vaka bildirilmiştir (2). Bu makalede SANT olarak raporlanan bir olgu sunulacaktır.

Olgu sunumu

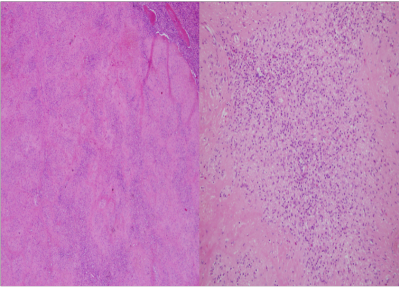
37 yaşında erkek hasta karın ağrısı şikâyetiyle merkezi-mize başvurmuştur. Hastaya acil koşullarda ultrasonografi (USG) uygulanmıştır. USG sonucunda splenomegali, dalakta solid lezyon görülmesi nedeniyle hastaya kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme yapılmıştır. BT'de dalak alt polde yerleşmiş, jeografik sınırlı, 42x35 mm boyutlarda, kontrast tutmayan, çevre dokularda kontrastlanma değişikliğine sebep olmayan nodüler lezyon izlenmiş ve hastaya splenektomi uygulanmıştır.

Makroskopik olarak 350 gr ağırlığında, 11x10x6 cm ölçülerdeki total splenektomi materyalinin dış yüzünde özellik izlenmemiştir. Kesitinde hilusa 0,5 cm, kapsüle 1 cm mesafede 6x4x3 cm ölçülerde, yuvarlak konturlu, düzgün sınırlı, ortasında skar alanı bulunan sarı-kahve renkli nodüller solid lezyon izlenmiştir (Figür 1).

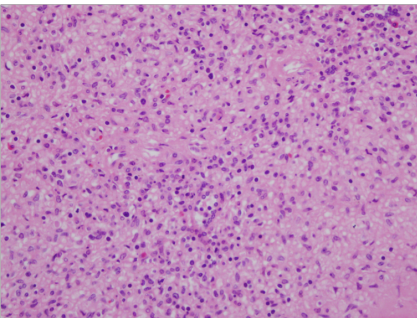
Rutin tespit ve takip işlemleri sonrasında H&E ile boyalı kesitler incelenmiştir. Kesitlerde fibrosklerotik doku ile çevrili multiple nodüller izlenmiştir (Figür 2). Bu nodüller eritrositler ile çevrili damar yapılarından oluşmaktadır. Bu damar yapıları şişkin endotel hücreler ile döşelidir. Aradaki fibrosklerotik stromada az sayıda lenfositler izlenmektedir. Atipi, belirgin mitoz ve nekroz yoktur (Figür 3). Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda nodülleri oluşturan damar yapıları CD34 ve CD31 antikorları ile pozitif, CD8 antikoruna ile negatif immün reaksiyon göstermiştir (Figür 4). Histomorfolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda olgu kliniğimizde kapiller SANT tanısı almıştır.



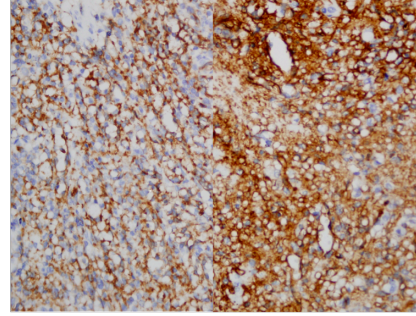
Figür1: Makroskopik olarak SANT ortasında skar bulunan sarı kahverengimsi nodül şeklinindedir.



Figür2: Histopatolojik olarak skleroze bir zeminde nodüller izlenmektedir. Nodüller şişkin endotel hücreleri ile döşeli kapiller yapılarıdır (A: H&Ex4, B: H&Ex20).



Figür3: Endotel hücrelerinde belirgin atipi, mitoz, nekroz yoktur (H&Ex40)



Figür4: Kapiller duvarları döşeyen endotel hücreleri CD31 ve CD34 ile pozitif immün reaksiyon vermektedir (a: CD31, b: CD34).

Tartışma

SANT ilk olarak 2004 yılında Martel ve arkadaşlarının 25 vakalılık bir seriyi incelemesi sonucunda tarif edilmiştir (2). Daha önce kord kapiller hemanjiom, splenik hamartom, splenik hemanjioendoteloma, multinodüler hemanjiom gibi farklı isimlerle raporlanmıştır (1-5).

Sıklıkla orta yaş erişkinlerde, görüntüleme teknikleri kullanımı sırasında insidental olarak saptanmaktadır (1,2).

SANT belirgin skleroz gösteren benign, nodüler, vasküler bir proliferasyondur (2,3). SANT'ın nodülleri; Littoral anjiomlar ve splenik hemanjiomlar gibi gerçek anjiomların aksine, heterojen vasküler yapılar içermektedir (3). CD31 (+), CD34 (+), CD8 (-) kord kapilleri, CD31 (+), CD34 (-), CD8 (-) küçük venler, CD31 (-), CD34 (-), CD8 (+) sinüzoidler olmak üzere 3 farklı vasküler komponent ile karakterizedir (2,3).

Ayrıca tanıda hamartom, hemanjioendoteloma, hemanjiom, littoral hücreli anjiomlar gibi benign lezyonlar ve anjiosarkom gibi malign lezyonlar akla gelmelidir (3).

Littoral hücreli anjioma dalağın vasküler lezyonu olup kolumnar hücreler ya da yassılaştırmış tek katlı hücrelerle döşeli, anastomozlaşan vasküler yapılar ile karakterizedir. Bu hücreler her zaman hemofagositoz gösterirler. Vasküler yapıları döşeyen hücreler hem endotel hücreleri hem de histiyositik belirteçler ile pozitif reaksiyon verirler. SANT'ın aksine tek bir damar tipi içerir (6,7). Tek bir damar tipi yanı sıra multiple ayrı nodüllerin varlığı, belirgin psödopapiller büyüme paterni, döşeyici hücrelerin daha şişkin olması ve sklerozun yokluğu SANT'tan diğer farklarıdır (3,7).

Splenik hemanjiom sinüzoidal epitel hücrelerinden gelişen dalağın en sık görülen benign neoplazmidir. Vasküler kanallar fibröz septalar ile birbirinden ayrılır. Vasküler yapıları döşeyen hücreler endotel hücreleri olup endotel belirteçler ile pozitif reaksiyon verirler. SANT'tan farklı olarak CD68 ile de pozitif boyanma paterni gösterebilirler ve belirgin nodüler anjiomatoid görünümüleri yoktur (8).

Lenfanjioma benign bir lezyon olup genellikle diffüz tutulum gösterir ve kitle etkisi oluşturmaz. Endotel ile döşeli boşluklar proteinöz materyal ile doludur. Endotel belirteçlerin yanında D2.40 gibi lenfatik endotele spesifik belirteçler ile pozitif reaksiyon verirken SANT'dan farklı

olarak CD8 ile immün reaksiyon göstermez. Ayrıca morfolojik olarak belirgin kavernöz ve kapiller formlar içermesi ile SANT'dan ayrılır (9).

Splenik hemartom sinüsleri döşeyen epitelden gelişir. Değişen miktarlarda ekstromedüller hematopoez izlenebilir. Fibröz septalar mevcut olup lenfoid folliküller ve dendritik hücreler izlenmez. İmmünohistokimyasal olarak Faktör 8, CD8 ve CD31 ile pozitif reaksiyon verirken, CD68 ile negatiftir. SANT'dan morfolojik olarak nodüler yapılar içermemesi ve immünohistokimyasal profili ile ayrılabilir (9). Hemanjiyoendotelyoma borderline gidişli bir lezyon olup değişen miktarlarda hücresel atipi içerir. İmmünohistokimyasal olarak CD34 ve PanCK ile değişen oranlarda pozitif reaksiyon verirler (8). SANT'dan belirgin homojen damar yapısı, hafif hücresel atipi içermesi ve immünohistokimyasal olarak CD8, CD68 ile negatif reaksiyon vermesi ile ayrılır (9).

Anjiosarkom dalağın en sık görülen nonlenfoid malign tümürüdür. Histomorfolojik olarak irregüler, anastomozlaşan vasküler kanallar, sitolojik atipi, mitoz ve invazyon gösterir. Vasküler kanalları döşeyen endotelial hücreler immünohistokimyasal olarak CD34 ile pozitif reaksiyon verirler. SANT'dan nodüler büyüme paternine sahip olması, invazyon ve atipi göstermesi ile ayrılır (9).

SANT'ın etiolojisi net değildir. İnflamatuar psödötümör ya da travma, dolaşım bozukluğu gibi nedenlere sekonder gelişebileceği düşünülmektedir (9). Martel ve arkadaşları SANT'ı gerçek bir neoplaziden ziyade reaktif bir süreç olarak değerlendirmektedir (3,9). Ayrıca Epstein-Barr virüs ile ilişkili olabileceği yönünde yayınlar da mevcuttur (10).

Literatürde 100'den az vaka bildirilen SANT, kadınlarda daha fazla görülmekte olup ortalama yaş 46'dır. Hastalar sıklıkla asemptomatiktir ancak tariflenen en sık semptom abdominal ağrı ve rahatsızlıktır. Literatürde dissemine intravasküler koagülopati gelişmiş bir olgu da mevcuttur (11). Bizim hastamız 34 yaşında erkek hastadır ve merkezimize abdominal ağrı şikayeti ile başvurmuştur.

Yapılan bir çalışma; SANT olgularının radyolojik olarak karakteristik görüntülere sahip olduğu sonucuna varmıştır (12). Çalışmada histopatolojik olarak SANT tanısı almış 9 vakanın BT ve Magnetik Rezonans Görüntüleme(MRG) sonuçları tekrar incelenmiştir. Lezyonlar soliter, yuvarlak konturlu ve heterojen bir kontrastlanma göstermektedir. %22 vakada santral skar izlenmiş, tüm olgular T2 ağırlıklı incelemelerde hipointens görünümde bulunmuştur (12).

Tedavide total splenektomi yeterlidir. Literatürde parsiyel splenektomi yapılmış bir olgu da mevcuttur (1). Ancak görüntüleme teknikleri ile kesin tanı koymadaki güçlük nedeniyle genellikle total splenektomi yapılmaktadır. SANT'ın prognozu oldukça iyi olup hiçbir olguda rekürrens bildirilmemiştir.

SANT kesin tanısı patolojik örnekleme ile konabilmektedir. Kor biyopsi uygulaması muhtemel anjiosarkom gibi malign lezyonların iğne traktı boyunca yayılma riski nedeniyle kabul görmemektedir

Sonuç

Literatürdeki SANT olgularının birçoğu insidentaldir. SANT 30-60 yaş arasında kadınlarda daha fazla olmak üzere her iki cinsten de görülebilmektedir. Total splenektomi ile tedavi edilebilmektedir. Oldukça iyi prognozudur. Görüntüleme teknikleri ile kesin tanı konulamaması nedeniyle kesin tanı patolojik örnekleme ile konulabilmektedir. Ayırıcı tanıda benign ve malign lezyonlar yer almaktadır. Anjiomatoid veya inflamatuvar komponent içeren splenik lezyonlarda SANT olabileceği ihtimali akıldan bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Budzinski A, Dumczuk S, Kumiega B et al. A. Sclerosing angiomatoid transformation of the spleen treated by laparoscopic partial splenectomy. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne*. 2011; 6 (4): 249-255.
2. Falk GA, Nooli NP, Morris-Stiff G et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT) of the spleen: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2012; 3(10): 492-500.
3. Martel M, Cheuk W, Lombardi L, Lifshitz- Mercer B, Chan JK. Sclerosing angiomatoid transformation (SANT): Report of 25 cases of a distinctive benign splenic lesion. *Rosai J. Am J. Surg Pathol*. 2004; 28 (10): 1268-79.
4. Kaw YT, Duwaji MS, Knisley RE et al. Hemangioendothelioma of the spleen. *Arch Pathol Lab Med*. 1992; 116: 1079-1082.
5. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Vol 2. Spleen. Edinburg: Mosby; 2004. p. 2035.
6. Arber DA, Strickler JG, Chen YY et al. Splenic vascular tumors: A histologic, immunophenotypic, and virologic study. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21: 827-835.
7. Falk S, Stutte HJ, Frizzera G. Littoral cell angioma. A novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15: 1023-1033.
8. Kutok JL, Fletcher CD. Splenic vascular tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2003; 20: 128-139.
9. Pradhan D, Mohanty SK. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137 (9): 1309-1312.
10. Kashiwagi S, Kumasaka T, Bunsei N et al. Detection of Epstein-Barr virus-encoded small RNA-expressed myofibroblasts and IgG4-producing plasma cells in sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen. *Virchows Arch*. 2008; 453(3): 275-282.
11. Kakisaka T, Kamiyama T, Yokoo H et al. A Hand-assisted laparoscopic splenectomy for sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen complicated by chronic disseminated intravascular coagulation: a case report. *Asian J Endosc Surg*. 2014; 7(3): 275-278.
12. Lewis RB, Lattin GEJ, Nandekar M et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: CT and MRI features with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 200 (4): 353-360.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Yetkin AĞAÇKIRAN
Ankara Atatürk EAH Patoloji Kliniği,
E-Posta: yetkinagackiran@gmail.com

Kişiye Özgü Tümör Cevabı

Mustafa ALTINBAŞ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, ANKARA

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Tıbbi Onkoloji BD, SAKARYA

Geliş Tarihi : 26.08.2016

Kabul Tarihi : 26.08.2016

Giriş

Kanser hastalarında uygulanan tedavilere alınan cevapların hastadan hastaya farklılık gösterdiğini pratik hayatımızda gözlemleriz. Benzer tanı ve evrede dahi hastaların aynı tedaviye farklı cevap verdiğini görürüz. Yapılan klinik çalışmalarda elde ettiğimiz çan eğrisinin hastalarda ortaya çıkan farklı cevap oranından, farklı progresyon ve farklı genel sağ kalım süresinden kaynaklandığını biliriz.

Tedavi ettiğimiz her bir hastayı takip ederken çan eğrisinin neresinde yer alacağını tam olarak kestiremeyiz. Tahmin yürütmemizi sağlayan hastalar için belirlenmiş prognostik faktörler ve ko-morbiditeler vardır. Fakat yine de noktasal tahmin yürütmemiz mümkün olmaz.

Kanser tedavisine hastaların verdiği cevapta bir farklılık olduğu açıktır. Bazı hastalarda tam cevap oluşurken çoğu hastada kısmi cevap ortaya çıkar ki, burada cevap oranı yine hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bir kısım hastada hiç cevap alamayız ve progresyon gelişirken diğer bir kısım hasta stabil kalır.

Kanser tedavisine hastaların farklı cevap vermelerinin bir çok nedeni olabilir;

- Tümör evresi
- Tümör yükü
- Tümör gradı
- Metastaz potansiyeli
- Tümör heterojenitesi
- Hastada var olan ek hastalıklar
- Hasta organ rezervlerinin farklı olması
- Hastalarda beslenme durumlarının farklılık göstermesi
- Prognostik faktörlerin hastalarda farklılık göstermesi
- Prediktif faktörlerin hastadan hastaya değişik olması
- Hasta imünesinin kişiden kişiye farklılık arz etmesi

Tümörler çoğunlukla heterojen bir yapıdadır. Bu heterojenite genetik çeşitlilik ve epigenetik değişikliklerden kaynaklanır. Kişiler arasında farklı cevap oluşmasında bu heterojen yapı önemli rol oynar (1-4). Kanser alt tipleri tedaviye farklı cevap oluşumunda etken olabilir ve son yıllarda giderek artan bir oranda alt tiplere özgü farklı tedaviler ortaya konmaktadır (5). Kişiye özgü tedavide, epigenetik farklılık nedeniyle farklı özellikte tümör olması ve bu nedenle farklı cevap oranı ve farklı cevap süresi elde etmek kişiye özgü tümör cevabını açıklar (6). Diğer yandan adaptif tedavi, tümör büyü-

mesini önlemek için doz ayarlaması yapmayı ve uygulama zamanlamasını iyi seçmeyi gerektirir. Bu tedavi yaklaşımı tümörün verdiği farklı cevabına dayanır. Bu strateji, aynı zamanda rezistan tümör klonlarını önlemeye yarar (7).

Malign tümörler son dekatta artan oranda bireysel tedavi çerçevesinde tedavi edilmektedir ve bu durum, farklı tümör yapısından dolayı anlaşılır ve de bilimsel dayanağı olan bir tedavi yaklaşımıdır (4,6,8).

Bireyselleştirilmiş tedavi son yıllarda hasta yararı için kuvvetle ve ısrarla önerilen tedavi yaklaşımıdır. Bu tedavi ile gereksiz yan etki engellenir, ayrıca hem hızlı direnç gelişimi önlenir hem de en iyi cevap elde edilir (8-11).

Kaynaklar

1. Ding L, Ley TJ, Larson DE, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukemia revealed by whole genome sequencing. *Nature* 2012, 481(7382): 506-510.
2. Johnson BE, Mazor T, Hong C, et al. Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-driven Evolution of Recurrent Glioma. *Science* 2014, 343(6167): 189-193.
3. Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: A looking glass for cancer?. *Nature Reviews Cancer* 2012, 12 (5): 323-334.
4. Lim JSJ, Lee SC. Understanding Intra-tumour Heterogeneity—The Next Holy Grail of Cancer Therapeutics? Editorial. *Annals Academy of Medicine* 2014, 43(2): 72-73.
5. Gerlinger M, Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *Br J Cancer* 2010, 103:1139-1143.
6. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med* 2012, 366 (10):883-892.
7. Gatenby RA, Silva AS, Gillies RJ, Frieden BR. Adaptive therapy. *Cancer Research* 2009, 69 (11): 4894-4903.
8. Jürgen Wolf. Individualisierte Therapie in der Onkologie: Paradigmenwechsel in der systematischen Krebstherapie. In: A. Wienke, et al. (ed). *Rechtsfragen der Personalisierten Medizin*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2014, p 5-9.
9. Scharl A, Kühn T, Papathelemis T and Salterberg A. The right treatment for the right patient – Personalised treatment of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 2015, 75(7): 683-891.
10. Tu H, Ying X, He H, et al. Individualized Treatment of Patients With Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer After Incomplete Initial Surgery. *International Journal of Gynecological Cancer* 2016, 1: 73-81.
11. Gogisen G, Pehlivanoglu S, Ozes D, et al. Personalized treatment options in non-small cell lung cancer. *Receptors & Clinical Investigation* 2014, 1(3): 152-162.

ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE

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

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

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

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

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

ÖRNEK:

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE VENA KAVA SÜPERİORUN NEDEN OLDUĞU SORUNLAR

Aslı GÜLER¹, Saniye YURT², Mehmet COŞKUN³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

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

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

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

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen "manuscriptcode_fig1.jpg" gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

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

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

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

ADRES: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA
www.dntortadoguyayincilik.com.tr
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com
GSM: 0554 571 56 52

İLETİŞİM: Grafik Tasarım: Başak AY KARABAK
GSM: 0554 571 56 52
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

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

ÖRNEK

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

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL / WRITING RULES

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Scope: Ortadoğu Medical Journal is quarterly issued (March, June, September and December). The Journal accepts clinical and experimental research conducted in various fields of medicine, unique case reports, letters to the editor, and invited review articles on specific topics. Priority is given to researches and case reports on medical topics presenting regional differences in incidence and characteristics. Furthermore, national and international scientific meetings or symposiums to be held in the field of medicine are also announced via the Journal. The editor has the authority over publishing or not publishing the scientific letters written by the authors and the readers. Editor and Editorial Executive Board have the authority to directly reject a manuscript that do not meet the requirements herein, revise the manuscript themselves or return the manuscript to the author for revision.

Only unpublished manuscripts and those approved by the Editorial Board and Board of Reviewers are published in the Journal. The manuscripts submitted become eligible if two of the relevant three members of the Board of Reviewers deliver positive opinion.

Language of the Publication: The language of the journal is Turkish. The manuscript should involve an “abstract” written in English even if its language is Turkish. If, following the review process, the manuscript written in Turkish is accepted for publication, its exact translation to English may be required by the editor from the authors. For all articles involving research on human subjects, an expression indicating that the research is approved by the relevant Committee or that it is done in conformity with Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (www.wma.net/e/policy/b3.htm) should be inserted into “Method and Materials” section. It should be indicated within the manuscript that informed consent is signed by all people being involved in the research.

All of the authors are responsible for the content of the manuscripts. Ortadoğu Medical Journal does not accept any responsibility for the ideas put forward and comments made by the authors. Copyrights of the published articles remain with Ortadoğu Medical Journal. Published articles will not be re-published partly or wholly elsewhere without the **written approval of the Office of the Editor**. All authors should have actively contributed to the study.

Manuscript Formatting: The manuscript should be typed in “double-spaced” format in Times New Roman (TR) font. It should be typed in 12-point type for the Titles; 9 for the abstracts and 10 for the rest. The main text should involve the main titles below:

- **Abstract:** Structured Abstract (for researches)
- **Introduction:** It describes the background and purpose of the study supported by pertinent references
- **Materials (Patients) and Methods [for case reports: reporting the case]:**The followings are indicated: details of the clinical and technical process, study design, sample size, inclusion and exclusion criteria, materials used, data collection and analysis methods, statistical method used.
- **Findings (for researches only):** Results of the study are indicated precisely and clearly.
- **Discussion:** The results obtained are explained; relations found by other authors and their significance in terms of clinical practice are expressed.
- **Acknowledgements (if any):** Those, who contributed substantially towards the article by drafting the manuscript or making the research, may be acknowledged.
- **References:** Only essential references should be cited. All references must be numbered consecutively, in parenthesis, in the order in which they are cited in the text. When there are more than 6 authors in the study, the first 3 authors should be listed followed by “et al” (for references in Turkish, “ve ark”). Journal titles should be abbreviated in accordance with MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), and if a journal which is not indexed in Index Medicus will be cited as reference, full title of the Journal must be written. References between 15 and forty are permitted.

Structured Abstract and key words: Each manuscript should include abstracts written both in English and Turkish; the total number of words should be between 100 and 200 (for case reports and reviews: 50-100). However, the abstract (and key words in Turkish) written in Turkish is not required in case manuscripts are written in English and submitted from abroad. Abstract for researches should be structured and include the following sections: Aims, materials and methods, findings and results. There is no need to structure the abstracts for case reports and reviews.

Abstracts of the reviews should be in a format that precisely explains the main titles of the manuscript. Abstract should not include abbreviations, references and tables. There should be maximum 5 key words following this section. Key words should be written in alphabetical order and compiled from the list provided in Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus.

Abbreviations

All abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses. Abbreviations should be avoided in the title and abstract.

Units of measurement: Units of the metric system should be used.

Drugs: Generic names (trade names) of drugs should be written together with their dosing information, application methods and timing.

Numbers: Numbers between 1 and 10 should be written out in word form (ex. Five, six, seven..) and those above 10 should be written as Arabic numerals (11.13.15...). When a sentence starts with a number, it should be written out as a word (ex. Sixteen patients...).

Bacteria names: They should be abbreviated as given by the example: "Eschericia coli" can be abbreviated as such: E. coli.

Tables: A title should be provided for each table; tables should be typed on a seperate sheet and numbered with Roman numerals. Titles should be placed above the tables.

Figures and photographs: All figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and have a title. Electronic versions of the figures should be submitted together with the manuscripts but as separate files in JPEG format. Authors are required to submit the originals of all figures when the manuscripts are approved to be published.

If a study involving coloured photograph or figure is approved to be published, authors are required to submit the colour printing fee. For the photographs including an image taken from a microscope, staining technique and augmentation used should be inserted in the title of the photograph.

Files of figures and photographs should be uploaded to online submission system one at a time and they should be titled preferably as "manuscriptcode_fig1.jpg"; Files names involving the names of the authors or institutions shouldn't be used.

Submission: It should be indicated in the enclosed cover letter that the text is read and approved by all authors, and the copyright will be transferred to the journal in case the manuscripts are approved to be published.

Correspondence address should be indicated at the end of the article.

Manuscripts should be sent to the address below or delivered by hand.

ADDRESS: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

www.dntortadoguyayincilik.com.tr

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

GSM: 0554 571 56 52

REFERENCES

References are consecutively numbered with Arabic numerals in parenthesis at the end of the manuscript in the order in which they are mentioned in the text.

EXAMPLE

Example	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
If the author is an institution,	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-86.
Supplemented example	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.
Book	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Example	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
If the author(s) are Editor(ler) authors	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Author(s) and editor(s)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
If the author is an institution	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
A part from a book	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Example	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Conference book	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
In press	AU. TA. TP. In press Y.
Example	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

**Ortadoğu**
Yayıncılık



ORTADOĞU
HASTANESİ

ORTADOĞU HASTANESİ

Sağlıklı insan, sağlıklı toplum