



İSTANBUL
ÜNİVERSİTESİ
YAYINEVİ

e-ISSN 1305-6441

Indexed in
Web of Science

İstanbul Üniversitesi
İstanbul
Tıp Fakültesi
Dergisi



**Journal of Istanbul
Faculty of Medicine**

Cilt / Volume 81 • Sayı / Number 1 • Yıl / Year 2018

ISSN 1305-6441 (Elektronik Dergi)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of İstanbul Faculty of Medicine



Cilt/Volume 81 • Sayı/Number 1 • Yıl/Year 2018

3 AYDA BİR, YILDA DÖRT KEZ YAYINLANIR
(PUBLISHED QUARTERLY)
(MART/MARCH, HAZİRAN/JUNE, EYLÜL/SEPTEMBER, ARALIK/DECEMBER)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of İstanbul Faculty of Medicine

Kuruluş - 1916

Editör

Prof. Dr. M. Lale ÖCAL
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Halil YAZICI İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Atilla ARINCI İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Seldağ BEKPINAR İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Nilgün BOZBUĞA İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Rainer BRÖMER İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Tülin ÇAĞATAY İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Feza EKİZ İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Şükrü H. EMRE Yale Üniversitesi, ABD
Prof. Dr. Haluk ERAKSOY İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Hakan ERTİN İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Nilüfer GÖZÜM İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Hülya GÜL İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Birsen KARAMAN İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Çiğdem KEKİK ÇINAR İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR T. Sağlık Enstitüleri, TÜRKİYE
Prof. Dr. Betigül ÖNGEN İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Beyza ÖZÇINAR İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Altay SENCER İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Yasemin ŞANLI İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. M.Öner ŞANLI İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. E. Murat TUZCU Cleveland Clinic Abu Dhabi, BAE
Prof. Dr. Tufan TÜKEK İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Berrin UMMAN İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Aytül UYAR İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

İstatistik Danışmanı

Prof. Dr. Halim İŞSEVER İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

Sahibi ve Sorumlu Müdür

Prof. Dr. Bahaüddin ÇOLAKOĞLU İstanbul Tıp Fakültesi Dekanı

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of İstanbul Faculty of Medicine

Founded in 1916

Editor

Prof. Dr. M. Lale ÖCAL
Istanbul University Istanbul TURKEY

Associate Editors

Doç. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM Istanbul University Istanbul TURKEY
Doç. Dr. Halil YAZICI Istanbul University Istanbul TURKEY

EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Atilla ARINCI	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. Seldağ BEKPINAR	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. Nilgün BOZBUĞA	Istanbul University, TURKEY
Doç. Dr. Rainer BRÖMER	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. Tülin ÇAĞATAY	Istanbul University, TURKEY
Doç. Dr. Feza EKİZ	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. Şükrü H. EMRE	Yale University, USA
Prof. Dr. Haluk ERAKSOY	Istanbul University, TURKEY
Doç. Dr. Hakan ERTİN	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. Nilüfer GÖZÜM	Istanbul University, TURKEY
Doç. Dr. Hülya GÜL	Istanbul University, TURKEY
Doç. Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN	Istanbul University, TURKEY
Doç. Dr. Birsen KARAMAN	Istanbul University, TURKEY
Doç. Dr. Çiğdem KEKİK ÇINAR	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR	Health Institutes of Turkey, TURKEY
Prof. Dr. Betigül ÖNGEN	Istanbul University, TURKEY
Doç. Dr. Beyza ÖZÇINAR	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. Altay SENCER	Istanbul University, TURKEY
Doç. Dr. Yasemin ŞANLI	Istanbul University, TURKEY
Doç. Dr. M.Öner ŞANLI	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. E. Murat TUZCU	Cleveland Clinic, UAE
Prof. Dr. Tufan TÜKEK	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. Aytül UYAR	Istanbul University, TURKEY
Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK	Istanbul University, TURKEY

Statistics Consultant

Prof. Dr. Halim İŞSEVER Istanbul University Istanbul TURKEY

Owner and Responsible Manager

Prof. Dr. Bahaüddin ÇOLAKOĞLU Dean of İstanbul Faculty of Medicine

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Aims & Scope

Journal of İstanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine and it is published quarterly on March, June, September and December. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of İstanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

The journal's target audience includes researchers, physicians and healthcare professionals who are interested or working in all medical disciplines.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Journal of İstanbul Faculty of Medicine is currently indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index and TUBITAK ULAKBİM TR Index.

Processing and publication are free of charge with the journal. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process. All manuscripts must be submitted via the online submission system, which is available at <http://dergipark.gov.tr/iuitfd>. The journal guidelines, technical information, and the required forms are available on the journal's web page.

All expenses of the journal are covered by the İstanbul University Press. Potential advertisers should contact the Editorial Office. Advertisement images are published only upon the Editor's approval.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the journal reflect the views of the author(s) and not the opinions of the İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, editors, editorial board, and/or publisher; the editors, editorial board, and publisher disclaim any responsibility or liability for such materials.

All published content is available online, free of charge at <http://dergipark.gov.tr/iuitfd>.

İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine holds the international copyright of all the content published in the journal.



Editor: M Lale Öcal

Address: İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Editorial Office, Turgut Özal Avenue 34093, Fatih, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: AVES

E-mail: info@avesyayincilik.com

Web page: www.avesyayincilik.com

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Amaç & Kapsam

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri, editöre mektuplar ile yayın tanıtımları ve haberleri yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan uzman hekimler ve akademisyenlerdir.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), Web of Science-Emerging Sources Citation Index ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin tarafından indekslenmektedir.

Makale değerlendirme ve yayın işlemleri için yazarlardan ücret talep edilmemektedir. Tüm makaleler

<http://dergipark.gov.tr/iuitfd> sayfasındaki online makale değerlendirme sistemi kullanılarak dergiye gönderilmektedir. Derginin yazım kurallarına, gerekli formlara ve dergiyle ilgili diğer bilgilere web sayfasından erişilebilir.

Derginin tüm masrafları İstanbul Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır. Basılı kopyalarda tıbbi ilaç, malzeme ve cihaz üreticilerinin reklamları yayınlanabilir. Reklam vermek isteyenlerin yayıncı ofisi ile iletişime geçmeleri gerekmektedir. Reklam görselleri sadece Editör onayı ile yayınlanmaktadır.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen bilgi, fikir ve görüşler İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı'nın değil, yazar(lar)ın bilgi ve görüşlerini yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı, bu gibi yazarlara ait bilgi ve görüşler için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir.

Yayınlanan tüm içeriğe <http://dergipark.gov.tr/iuitfd> adresinden ücretsiz olarak erişilebilir. Basılı kopyalar ise ücretsiz olarak dağıtılır.

Dergide yayınlanan içeriğin tüm telif hakları İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne aittir.



Editör: M Lale Öcal

Adres: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 212 414 21 61

E-posta: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: AVES

E-posta: info@avesyayincilik.com

Web sayfası: www.avesyayincilik.com

Instructions to Authors

Journal of İstanbul Faculty of Medicine (J IstFacultyMed) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of İstanbul Faculty of Medicine Of İstanbul University and it is published quarterly on March, June, September and December. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of İstanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to Journal of İstanbul Faculty of Medicine will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in

the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

Journal of İstanbul Faculty of Medicine requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <http://dergipark.gov.tr/uitfd>) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without further review. As part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all the responsibility for authorship during the submission and review stages of the manuscript.

Journal of İstanbul Faculty of Medicine requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

Instructions to Authors

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Journal of İstanbul Faculty of Medicine, authors accept to assign the copyright of their manuscript to İstanbul University Faculty of Medicine. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Journal of İstanbul Faculty of Medicine requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <http://dergipark.gov.tr/iuitfd>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of İstanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://dergipark.gov.tr/iuitfd>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Author Contributions Form, and
- ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all contributing authors)

during the initial submission. These forms are available for download at <http://dergipark.gov.tr/iuitfd>.

Preparation of the Manuscript

Title page: A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,
- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

Abstract: A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

Manuscript Types

Original Articles: This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

Editorial Comments: Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

Review Articles: Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

Instructions to Authors

Case Reports: There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

Letters to the Editor: This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

Table 1. Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media

Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may in-

dicating an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

References

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/ PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Book Section: Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

Books with a Single Author: Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Editor(s) as Author: Huizing EH, de Groot JAM, editors. *Functional reconstructive nasal surgery*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

Conference Proceedings: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Scientific or Technical Report: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. *KidneyInt*. 2004. Report No: 26.

Instructions to Authors

Thesis: Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2007.

Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet: Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. Scand J Dent Res. 1974.

Epub Ahead of Print Articles: Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. Diagn Interv Radiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Manuscripts Published in Electronic Format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an

annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

Editor: M Lale Öcal

Address: İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Editorial Office, Turgut Özal Avenue 34093, Fatih, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: AVES

E-mail: info@avesyayincilik.com

Web page: www.avesyayincilik.com

Yazarlara Bilgi

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri, editöre mektuplar ile yayın tanıtımları ve haberleri yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyeli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editördedir.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.net) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin benzerlik tespiti denetimi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğerlerinin katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazarlık haklarına uygun hareket etmek ve hayalet ya da lütf yazarlığın önlenmesini sağlamak amacıyla sorumlu yazarlar makale yükleme sürecinde <http://dergipark.gov.tr/uitfd> adresinden erişilebilen Yazar Katkı Formu'nu imzalamalı ve taranmış versiyonunu yazıyla birlikte göndermelidir. Yayın Kurulu'nun gönderilen bir makalede "lütf yazarlık" olduğundan şüphelenmesi durumunda söz konusu makale değerlendirme yapılmaksızın reddedilecektir. Makale gönderimi kapsamında; sorumlu yazar makale gönderim ve değerlendirme süreçleri boyunca yazarlık ile ilgili tüm sorumluluğu kabul ettiğini bildiren kısa bir ön yazı göndermelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, gönderilen makalelerin değerlendirme sürecine dahil olan yazarların ve bireylerin, potansiyel çıkar çatışmasına ya da önyargıya yol açabilecek finansal, kurumsal ve diğer ilişkiler dahil mevcut ya da potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmelerini talep ve teşvik eder.

Bir çalışma için bir birey ya da kurumdan alınan her türlü finansal destek ya da diğer destekler Yayın Kurulu'na beyan edilmeli ve potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmek amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu katkı sağlayan tüm yazarlar tarafından ayrı ayrı doldurulmalıdır. Editör, yazarlar ve hakemler ile ilgili potansiyel çıkar çatışması vakaları derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE rehberleri kapsamında çözülmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikayet vakalarını, COPE rehberleri kapsamında işleme almaktadır. Yazarlar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda

Yazarlara Bilgi

Yayın Kurulu'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'ne makale gönderen yazarlar, makalelerinin telif haklarını İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne devretmeyi kabul ederler. Reddedilen makalelerin telif hakları yazarlarına geri iade edilecektir. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi her makalenin <http://dergipark.gov.tr/uitf> adresinden erişebileceğiniz Yayın Hakkı Devir Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dahil daha önce yayınlanmış içeriği kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konudaki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı'nın değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <http://dergipark.gov.tr/uitf> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Yayıncılık Birimi tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

Yazarların; Yayın Hakkı Devir Formu, Yazar Katkı Formu ve ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu'nu (bu form, tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) ilk gönderim sırasında online makale sistemine yüklemeleri gerekmektedir. Bu formlara <http://dergipark.gov.tr/uitf> adresinden erişilebilmektedir.

Başlık sayfası: Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir başlık sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığını ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığını,
- Yazarların isimlerini, kurumlarını, eğitim derecelerini ve ORCID numaralarını
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresini,

- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

Özet: Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgular sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümleri alt başlık içermemelidir.

Anahtar Sözcükler: Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

Makale Türleri

Özgün Araştırma: Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Özgün Araştırmalarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

Editöryel Yorum: Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakemi tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

Derleme: Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Olgular Sunumu: Olgular sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgular Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Olgular Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Editöre Mektup: Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında

Yazarlara Bilgi

Yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Tablo 1: Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	30	6	7 ya da toplamda 15 resim
Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 resim
Olgu Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 resim
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Resim yok

Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmazdır. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açılımları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ayrılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özette ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yetersizliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

Kaynaklar

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al." konulmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

Dergi makalesi: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanese J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P. Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No: HHSI-GOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Erken Çevrimiçi Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and atrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler

Yazarlara Bilgi

tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını “Hakemlere Cevap” dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenmezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyaç duymaları durumunda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi

formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayım onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

Editör: M Lale Öcal

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Yayıncılık Birimi, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: AVES

E-mail: info@avesyayincilik.com

Web sitesi: www.avesyayincilik.com

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of İstanbul Faculty of Medicine

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Cilt / Volume: 81

Sayı / Number: 1

Yıl/Year: 2018

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

Endovasküler aort anevrizma tamiri: Erken ve geç dönem vasküler komplikasyonları

Vascular complications of endovascular aortic aneurism repair: Short and long term follow-up

İsmail Cem SORMAZ, Şevki Murat AKSOY 1-10

The role of 21-hydroxylase deficiency in the pathogenesis of Behçet disease

Behçet hastalığı patogenezinde 21-hidroksilaz eksikliğinin rolü

Nurdan GÜL, Ahmet GÜL, Murat İNANÇ, Lale ÖÇAL, Orhan ARAL, Faruk ALAGÖL 11-16

Titanyum dioksit nanoparçacıklarının YAC-1 lenfoma hücre soyu canlılığı ve ince yapısı üzerine etkileri

The effects of titanium dioxide nanoparticles on vitality and ultrastructure of YAC-1 lymphoma cell line

Tuğba KOTİL, Aslı ERDOĞAN, Hasan Serdar MUTLU, Sibel DOĞAN, Seyhun SOLAKOĞLU 17-24

Effect of multidisciplinary board on the diagnosis and treatment of endocrine diseases

Multidisipliner kurulun endokrin hastalıkların tanı ve tedavisine etkisi

Hamid Ahmet KABULİ, Ahmet Cem DURAL, Cevher AKARSU, Mustafa Gökhan ÜNSAL,

İlkay HALICIOĞLU, Pınar KARAKAYA, Ravza YILMAZ, Deniz GÜZEY, Halil ALIŞ 25-32

DERLEME/REVIEW

Serebral oksimetre ve anestezi altında uygulama alanları

Cerebral oximetry and applications under anesthesia

Erkan Cem ÇELİK, Bahadır ÇİFTÇİ 33-36

OLGU SUNUMU/ CASE REPORT

Prenatal dönemde tanı koyulan izole yarı el/ayak malformasyonu

Prenatal diagnosis of isolated split hand/foot malformation

Gürcan TÜRKYILMAZ, Şahin AVCI, Emircan ERTÜRK, Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ, Umut ALTUNOĞLU,

İbrahim KALELİOĞLU, Recep HAS, Atıl YÜKSEL 37-41

ENDOVASKÜLER AORT ANEVİRİZMA TAMİRİ: ERKEN VE GEÇ DÖNEM VASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

VASCULAR COMPLICATIONS OF ENDOVASCULAR AORTIC ANEURISM REPAIR: SHORT AND LONG TERM FOLLOW-UP

İsmail Cem SORMAZ* , Şevki Murat AKSOY** 

ÖZET

Amaç: İnfra renal abdominal aort anevrizmasının (AAA) 5,5 cm çapını üzerine çıktığı olgularda rüptürün önlenmesi amacı ile bir girişim yapılması önerilmektedir. Yirmi yıldan uzun süredir uygulanan endovasküler stent ile aort anevrizması tamiri, daha kısa yoğun bakımda kalış süresi, daha az kanama ve daha kısa ameliyat ve hastanede yatış süresi gibi avantajlarla ön plana çıkmaktadır. Ancak bu metotta da erken ve geç dönem komplikasyonlar gelişmektedir. Bunlar arasında da vasküler komplikasyonlar morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran bir tabloyu oluşturmaktadır. Bu çalışmada Endovasküler Aort Anevrizma Tamiri (EVAR) uygulanan olguların erken ve geç dönem vasküler komplikasyonları değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Haziran 2000-Ocak 2010 tarihleri arasında infra renal AAA nedeni ile endovasküler aort onarımı uygulanan ardışık 79 olgu dahil edildi. Olguların arşivden dosyaları çıkartıldı ve poliklinik takipleri retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler ve anevrizmanın özellikleri erken dönem ve geç mortalite ve morbidite ve vasküler komplikasyonlar oranları incelendi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 67,4±2,49 (33-86) idi. Olguların büyük bölümü erkekti (%85). Perioperatif mortalite %1,2 olarak saptandı. Rüptür bir olguda görüldü (%1,2). Tip I, tip II ve tip V endoleakler sırasıyla %5, %7,2 ve %3,7 olarak saptandı. Anevrizma çapı %8,8 olguda artış gösterdi, %65 olguda küçüldü ve %27 olguda stabil kaldı. Dokuz olguda (%11) greft bacak trombozu, 3 (%3,6) olguda migrasyon ve 1 (%1,2) olguda yalancı anevrizma gelişti. Tip Ia endokaçağı olan bir hastaya cerrahi konversiyon uygulandı. Ortalama takip süresi 26,7 ay (6 ay-10 yıl) olarak saptandı. On ikinci ay, 24. ay ve 48. aylarda genel sağ kalım beklentisi sırasıyla %91,2, %82,1 ve %70,7 olarak tespit edildi.

Sonuç: AAA'nın endovasküler stent greft ile onarımı sonrası perioperatif mortalite ve morbidite düşüktür fakat uzun dönem takiplerde ek girişim gerektirecek komplikasyonların çıkabileceği akıldan çıkarılmamalı ve hastalar aynı titizlikle ömür boyu takip edilmelidir. Komplikasyon oranları yüksek olmasına rağmen her komplikasyona girişim yapılmasına gerek yoktur ve komplikasyonlar endovasküler yolla çözülebileceği için mortalite ve morbiditesi de düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Endovasküler aort anevrizma tamiri; abdominal aort anevrizması; vasküler komplikasyon

ABSTRACT

Objective: An intervention is recommended in patients, who present with an infra renal abdominal aortic aneurysm (AAA) of more than 5.5 cm in diameter. Endovascular repair, which has been carried out more than 20 years provides reduced perioperative mortality rates and shorter intensive care and hospital stay, and less bleeding. However, it is not without complications in the short and long term. Vascular complications constitute a major part of them and may contribute to the mortality and morbidity rates. This study aims to evaluate the incidence of vascular complications of Endovascular Aortic Aneurysm Repair (EVAR) in short and long term.

Cite this article as: Sormaz İC, Aksoy ŞM. Vascular complications of endovascular aortic aneurism repair: Short and long term follow-up. J Ist Faculty Med 2018; 81(1): 1-10.

Dergiye geldiği tarih/Date received: 19.01.2018 – Dergiye kabul edildiği tarih/Date accepted: 01.02.2018

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**VKV Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: icsormaz@gmail.com)

Materials and Methods: This study included 79 consecutive patients, who have undergone endovascular repair for an infrarenal abdominal aortic aneurysm, between June 2000- Jan 2010. The archive files and follow-up data of the patients were analyzed. Demography of patients, aneurysm specifications, mortality and morbidity rate in short and long term and vascular complications were analyzed.

Results: The mean age of the patients were 67.4±2.49 (33-86). The majority of the patients was male (85%). Perioperative mortality was 1.2%. Rupture occurred in a patient (1.2%) during the follow-up. Type I, type II and type V endoleak were present in 5%, 7.2% and 3.7%, respectively. Sac enlargement occurred in 8.8% of the patients, whilst 65% of the aneurysm shrank and 27% stayed stable in diameter. Limb thrombosis occurred in 9 (11%) patients, migration in 3 (3.6%) patients and pseudoaneurysm in 1 (1.2%) patient. A conversion to open surgery was carried out for a Type Ia endoleak. The mean follow-up was 26.7 mo (6 mo-10 years). The probability of survival was 91.2%, 82.1% and 70.7% at 1st, 2nd and 4th years respectively.

Conclusion: Perioperative mortality and morbidity rates are low following endovascular repair for an AAA. However, it should be noted that follow-up can be troublesome anytime with vascular complications, which may necessitate an intervention. Therefore, a life-long meticulous follow-up is essential. Although the incidence of vascular complications may be high, not every vascular complication needs to be repaired. Furthermore, many of the complications can be managed by endovascular means with lower rates of mortality and morbidity.

Conclusion: Endovascular aortic aneurysm repair; abdominal aortic aneurysm; vascular complication

GİRİŞ

Abdominal aortanın infrarenal seviyede anteroposterior düzlemde 3 cm'nin üzerinde çapa ulaşması abdominal aort anevrizması (AAA) olarak tanımlanmaktadır (1-3). Beş buçuk santim üzerinde çapa ulaşan AAA'larda girişim endikasyonu vardır (1,2). Açık cerrahi girişimin komplikasyonları tüm organları ilgilendirebilmektedir. Açık cerrahi girişim sonrası görülebilecek mortalite ve morbidite nedenleri arasında kardiyovasküler komplikasyonlar (akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü), renal kanlanmanın bozulması, pulmoner kanlanmanın bozulması, kanama, gastrointestinal komplikasyonlar, spinal kord iskemisi, enfeksiyonlar, parapleji, cinsel disfonksiyon, multiorgan yetmezliği, inme, ekstremitte iskemisi yer almaktadır (4). Günümüzde daha sık tercih edilmekte olan endovasküler stent ile aort anevrizması tamiri özellikle yandaş hastalıkları olan olgularda daha kısa yoğun bakım süresi, daha az kanama ve daha kısa ameliyat ve hastanede yatış süresi gibi avantajlarla ön plana çıkmaktadır (5-8). Prospektif randomize çalışmalarda Endovasküler Aort Anevrizma Tamiri (EVAR) erken döneme ait bu özellikleri teyit edilmiştir. Ancak bu girişim şeklinde de erken ve geç dönemde komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Bu çalışmada amaç 2000-2010 yılları arasında kliniğimizde dejeneratif infrarenal AAA nedeni ile EVAR uygulanan ardışık olguların erken ve geç dönem vasküler komplikasyonlar değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Haziran 2000-Ocak 2010 tarihleri arasında kliniğimizde infrarenal yerleşimli abdominal

aort anevrizması nedeni ile elektif endovasküler aort onarımı uygulanan ardışık 79 olgu dahil edildi. Olguların arşivden dosyaları çıkartıldı ve poliklinik takipleri retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler (yaş, cinsiyet, boy, kilo, ek hastalık, daha önce geçirilmiş cerrahi girişim) ve anevrizmanın özellikleri (çap, tip, etyoloji) incelendi. Ameliyat bulgusu olarak kullanılan stentin tipi, ameliyat süresi, kan transfüzyonu, mortalite ve morbidite belirlendi. Tanısal araştırmalar (Bilgisayarlı Tomografi (BT) Anjiyografi, Manyetik Rezonans (MR) Anjiyografi, Dijital Substrüksiyon Anjiyografi (DSA), biyokimyasal testler), hastanede yatış süreleri, dren varlığı, olgulara uygulanan tedaviler incelendi. Anevrizma tipleri daha önce EUROSTAR (EUROPEAN collaborators on Stent-graft Techniques for abdominal aortic Aneurysm Repair) (9) kayıtlarında kabul edilen sınıflamaya göre yapıldı.

Ameliyat öncesi olgular BT anjiyografiyle incelendi. İnfarenal boyun uzunluğu en az 5 mm olan ve boyun çapı en fazla 30 mm olan olgular dahil edildi. İliak arter çapı 8 mm'den düşük, bifurkasyon düzeyi aort çapı 20 mm'den düşük olan olgulara EVAR uygulanmadı. BT görüntülerine göre boyuna yerleştirilecek olan greftin çapı %20, iliak düzey için %10 oranında fazla ayarlandı. Greftin uzunluğu BT anjiyo görüntülerine göre ölçüldü. Girişimler vasküler cerrah ve girişimsel radyolog tarafından Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Biriminde yapıldı. Tüm girişimler öncesinde antibiyotik profilaksisi yapıldı. Girişim sırasında 70 ünite/kg heparin intravenöz olarak uygulandı. Hastalar taburcu olurken 100 mg asetilsalisilik asit ile taburcu edildi. Çalışmanın son üç yılında bu tedaviye tüm olgularda ikin-

ci bir antiplatelet ilaç ve statin grubu bir ilaç eklendi. EVAR dışı AAA tedavisi, rüptüre AAA nedeniyle girişim uygulanan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Teknik başarı, 1) arteryel sisteme başarılı ulaşım, 2) greftin proksimal ve distal fiksasyon ile başarılı bir şekilde yerleştirilmesi, 3) Tip 1 ve Tip 3 endoleak olmaması, 4) greftin intraoperatif incelemeyle tespit edilen açıklığı olarak kabul edildi. Klinik başarı, endovasküler stentin istenilen bölgeye; 1) endoleak veya anevrizma kaynaklı bir ölüm, 2) greft enfeksiyonu, 3) anevrizma genişlemesi, 4) anevrizma rüptürü ya da açık girişime geçiş, 5) greftin yerinin değişmesi, 6) bütünlüğünde bozulma olmadan yerleştirilmesidir. Klinik başarı süresine göre 1), başlangıç (30 gün), 2) kısa süre (30 gün-6 ay), 3), orta dönem (6 ay-5 yıl), 4), uzun dönem (5 yıl ve ötesi) derecelendirildi. Klinik başarısızlık ise endovasküler greftin planlanan bölgeye yerleştirilememesi, Tip I ve III kaçak saptanması, greft trombozu veya enfeksiyonu, anevrizma genişlemesi genişlemesi (çapta ≥ 5 mm veya hacmen $>5\%$), anevrizma rüptürü, cerrahi konversiyon, anevrizma rüptürü veya anevrizmaya bağlı girişimler esnasında ölüm olarak tanımlandı.

Takipler (1, 6, 12, 18, 24. aylarda ve takibinde senede bir olan kontroller) poliklinik kaydından çıkartılarak analiz edildi. Poliklinik muayeneleri anamnez, fizik muayene, renkli doppler ultrasonografi (RDUS) ve bilgisayarlı tomografi anjiyografiyi (BTA) içermektedir. RDUS'ta kaçak tespit edilirse ve/veya anevrizma çapında artış tespit edilirse BT görüntülemesi istendi. Fizik muayene damar muayenesi ve ayak bileği kol indeksini içermektedir. Görüntüleme tipi hastayı takip etmekte olan cerrahın tercihinine göre değişiklik göstermektedir. Takiplerinde eksiklik ve uygunsuzluk tespit edilen hastalara son bir değerlendirme amacıyla telefonla ulaşıldı ve hastaneye davet edildi. Bilgisayarlı tomografinin analizi esnasında bu hastaların son görüntüleri değerlendirildi.

Tüm hastalara, Radyoloji bölümünde bulunan 64-dekterli BT cihazında (Toshiba Aquilion 64, Japonya) abdominal aort anevrizması protokolü ile bilgisayarlı tomografi-anjiyografi (BTA) tetkiki uygulandı. BT görüntüleri bir radyolog ve damar cerrahı tarafından değerlendirildi.

Yazarlar Dünya Tıp Birliğinin 18 Temmuz 1964 tarihinde "British Medical Journal" de yayımlanan etik kurallarını (Helsinki Deklarasyonu) okumuş ve kabul etmişlerdir. Çalışma retrospektif olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır. Tüm hastalardan ameliyat öncesi bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Microsoft Excel WinSTAT (the statistics Add-In for Microsoft Excel, Bad Krozingen, Germany) istatistik paket programı ile yapıldı. Parametrelerin tümü ortalama (\pm standart sapma) şeklinde verildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 79 olgunun 66'sı (%85) erkek, 13'ü (%15) kadındı. Yaş ortalaması $67,4 \pm 2,49$ (33-86) idi. Eşlik eden hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir. Sigara anamnezi olan 58 olgunun (%73), 23'ü (%39,6) halen sigara kullanmakta, 35'i (%60,3) ise bırakmış idi. Sekiz olgu (%10,1) da prostat kanseri, üç olgu (%3,7) mesane kanseri, iki olgu (%2,5) rektum kanseri ve bir olgu (%1,2) böbrek kanseri nedeniyle ameliyatlıydı.

On sekiz olgu (%22,7) vasküler hadise nedeniyle daha önce ameliyatlıydı. Dokuz olguya (%50, 9/18) koroner stent, bir olguya (%5,1/18) eş zamanlı aort kapak replasmanı, 2 olguya (%11,2/18) da koroner arter greft by-pass (CABG) uygulanmıştı. Sekiz olguya CABG ve bir olguya karotis endarterektomisi ve mezenter iskemi nedeniyle ince barsak rezeksiyonu uygulanmıştı.

İşlem öncesi her iki bacak ortalama ayak bileği-kol indeksi ABI 1,1 ve ortalama anevrizma çapı $64,2 \pm 3,02$ mm'di.

Vaka için uygun boyutlardaki greft seçimi hastanemizin iç eczanesinde işlem zamanı bulunan greftler arasından yapıldı. Kırk üç olguya (%54) Talent (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), 20 olguya (%25) Excluder (Gore, Flagstaff, AZ, USA), 5 olguya (%6) Endurant (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) ve 1 olguya (%001) Vanguard greft (Boston Scientific Ltd, St Albans, Herts.) kullanıldı. Olguların 74 tanesine (%93) bifurke stent, 4

Tablo 1. Eşlik eden hastalıklar

Hastalık	n	%
HT	58	73
KAH	28	35
KKY	15	19
Malignite	14	17
Tip II DM	12	15
KOAH	9	11
KBY	6	7,5

HT: hipertansiyon; KAH: koroner arter hastalığı; KKY: konjestif kalp yetmezliği; DM: diabetes mellitus; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği

EVAR'ın vasküler komplikasyonları

olguya da (%5) aortouniiliak ve 1 (%1) olguya tübüler greftstent kullanıldı.

Anevrizmalar EUROSTAR anevrizma sınıflamasına göre sınıflandırıldı (Tablo 2).

Altmış bir olguya (%77) epidural anestezi, 13 olguya (%16) genel anestezi ve 5 olguya (%6) sedasyon ve lokal anestezi altında işlem uygulandı.

Altmış yedi olgu (%85) işlem sonrası yoğun bakıma alındı. Ortalama yoğun bakımda kalış süresi 1,9 gündü (1-31). Elli yedi olgu (%85,57/67) bir gün yoğun bakımda kaldı.

İşlem sonunda ilk otuz günde 76 olguda (%96,2) teknik başarı, 78 olguda (%98,7) klinik başarı sağlandı.

Perioperatif Morbidite ve Mortalite

Morbidite

Beş olguda (%6) aritmi tespit edildi. İlaç tedavisi ile ek girişime gerek kalmadı. Beş olguda (%6) işlem sonrası pnömoni görüldü. İlaç tedavisi ile sorunsuz olarak iyileştiler. Beş olguya (%6) işlem sonrası bir hafta içinde karın ağrısı nedeniyle kolonoskopi uygulandı. Tüm olgularda minimal mukozal iskemi bulguları saptandı, ek girişim yapılmasına gerek kalmadı. Üç olguda (%3,7) akut koroner sendrom görüldü. İki olgu ilaç tedavisi ile takibe alındı ve takiplerinde sorun olmadı. Bir olgu ise miyokard enfarktüsü geçirdi ve işlem sonrası 2. günde acil olarak CABG uygulandı. Üç olguda (%3,8) lenforaji, 2 olguda (%2,5) işlem sonrası ek girişim gerektirmeyen kanama, 2 olguda (%2,5) kontrast nefropati, 1 olguda (%1,2) heparine bağlı trombositopeni ve 1 olguda venöz tromboemboli (VTE), buna bağlı derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli görüldü.

Dört olguda (%5,1) işlem sırasında Tip I endoleak tespit edildi ve bu olgulara aortik ekstansiyon yerleştirildi. Erken dönem takiplerde bu olguların üçünde (3/4, %75) kaçağın devam ettiği görüldü.

Altı olguda (%7,5) işlem sonrası kontrol BTA'da ilk 1 ay içinde Tip II kaçak tesbit edildi. Bir olguya koil embolizasyon uygulandı. Ayrıca CFA diseksiyonu saptanan fakat semptomatik olmayan ve distal nabızları palpabl olan bu hasta konservatif olarak takip edildi. Olgulardan ikisinin takiplerinde sırasıyla 6. ve 12. aylarda kaçağın kaybolduğu görüldü. Anevrizma çaplarında artış olmayan 3 olgu konservatif olarak takibe alındı. Üç olguda (%3) perioperatif dönemde akut tek taraflı alt ekstremite iskemisine rastlandı. Olgulardan 24. günde akut alt ekstremitesi iskemisi ile başvuran birine trombolitik tedavi uygulandı. Tedavi esnasında batin içi kanama saptandı. Konservatif olarak takip edildi. İkincil

bir girişime gerek duyulmadı. Greft revaskülarizasyonu sağlandı. Bir olguya cross-over femoro-femoral bypass yapıldı ve başarılı olundu.

İşlem sonrası akut iskemi gelişen bir olguya ise sağ iliak endarterektomi ve cross-over femoro-femoral bypass yapıldı. Ameliyat sırasında sağ iliak arterde diseksiyon saptandı. İşlem sonrası genel durumu kötüleşen hasta yoğun bakıma alındı. Ameliyat sonrası 31. günde multiorgan yetmezliğine bağlı olarak eks oldu. Hastane içi mortalite %2,4 olarak hesaplandı.

Bir olgu (%1,2) işlemi takip eden 30 gün içinde kaybedildi. Olgu işlem sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmeden şifayla evine gönderildikten sonra 20. günde evinde miyokard enfarktüsüne bağlı kaybedildi. Perioperatif mortalite oranı %1,2 olarak tespit edildi.

Takipler

Yetmiş dokuz olgunun 15'i (%19,2) takipleri esnasında 1. aydan sonra eks oldu (takip süresi 1-113 ay). Bu 15 olgunun 3'ü (%20) anevrizmaya bağlı sebeplerden, 3'ü (%20) kardiyak, 3'ü (%20) malignite, 2'si (%13,3) KBY, 3'ü (%20) diğer sebeplerden ve 1'i (%6,6) de serebrovasküler olay sonrası eks oldu. İstatistiksel analizde Kaplan Meier Sağkalım Analizi'nde 12, 24 ve 48. aylarda genel sağkalım beklentisi sırasıyla %91,2, %82,1 ve %70,7 olarak tespit edildi (Şekil 1).

Takipler sırasında 4 olgu iskemik kalp hastalığı nedeni ile kaybedildi. Üç olgu böbrek yetersizliği nedeni 6, 18 ve 48. aylarında kaybedildi. Maligniteye bağlı iki olgu akciğer kanseri, 1 olgu da mesane kanseri nedeniyle kaybedildiler. Serebrovasküler olay, Parkinson Hastalığı ve bilinmeyen bir olay sonrasında birer olgu kaybedildi. Daha önceki takiplerinde hiçbir komplikasyon gelişmemiş olan bir olgu 40. ayında Tip Ib kaçak ile ka-

Tablo 2. EUROSTAR anevrizma sınıflamasına göre anevrizmaların sınıflandırılması

Anevrizma anatomisi	n	%
Aortaya sınırlı, distal bacak aortada	1	1,2
Aort bifurkasyonu anevrizma içinde, iliak arterler normal	48	60,7
Ana iliak arterler anevrizma içinde	11	13,9
Bir iliak bifurkasyon aortun içinde	6	7,3
Her iki iliak bifurkasyon aortun içinde	3	3,7

HT: hipertansiyon; KAH: koroner arter hastalığı; KKY: konjestif kalp yetmezliği; DM: diabetes mellitus; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği

Vascular complications of EVAR

rın ağrısı şikayetiyle başvurdu. Endovasküler girişimin uygun olmadığı bu olguda cerrahi konversiyona karar verildi. Ameliyat sonrası 10. günde taburcu edilen hasta taburculuğundan 20 gün sonra evinde eks oldu. Bu olgu dışında cerrahi konversiyon yapılmadı.

Takipler sırasında bir olguda rüptür saptandı. Bu olguda rüptür takibinin 12. ayında tespit edildi. Anevrizma onarımında aortouniiliak greft kullanılan hastanın görünümlenmesinde Tip I kaçak ve rüptür saptandı. Yeni bir endovasküler greft ile yeniden onarım yapıldı. Hastada sağkalım sağlandı.

Altı olgunun (%7) anevrizma çaplarında artış saptandı. İki olguda (%33, 2/6) migrasyon tespit edildi ve aortik cuff uygulandı. İki olguda (%33, 2/6) distal Tip I kaçak tespit edildi. İki olguda (%33, 2/6) ise kaçak saptanmadı. Üç olguda (%3) migrasyon saptandı. Tip Ia ve Tip II kaçağı olan bir olguya (%33, 1/3) aortik cuff uygulaması yapıldı. Kontrollerinde kaçak tespit edilmedi. Diğer iki olguda ise kaçak tespit edilmedi ve anevrizma çaplarında artış olmadığı için girişim planlanmadı.

Altı olguda (%7) Tip I kaçak tespit edildi. Bu olgulardan 4'ü Tip Ia, 2'si ise Tip Ib kaçak idi. Proksimal tip kaçağı olan olgulardan birisinde (%25, 1/4) 1. sene kontrolünde girişim planlamasında kaçak tespit edilmedi ve takibe alındı. Sonrasında yeni kaçak tespit edilmedi. İnoperable akciğer kanseri olması ve sürveyi malignitenin belirlenmesinden dolayı girişim düşünülmeden diğer bir olgu (%25, 1/4) takibinin 22. ayında malignite nedeniyle eks oldu. Bir olgu (%25, 1/4) takibinin 12. ayında rüptür ile başvurdu ve yeni bir endovasküler stent yerleştirilerek sağkalım sağlandı. Bir olguya (%25, 1/4) takibinin 12. ayında aortik uzatma yerleştirildi ve kaçak kontrol altına alındı. Girişimden 6 ay sonra hasta kalp yetersizliği ile kaybedildi. Distal Tip I kaçağı olan bir olgu 40. ay takibinde semptomatik olması ve endovasküler girişime uygun olmaması nedeniyle cerrahi konversiyon uygulandı. Taburcu olduktan sonra ameliyat sonrası 20. günde miyokard enfarktüsü sonucu eks oldu. Diğer olgu ise çalışma sonlandırıldığında girişim için programa alınmıştı.

Yirmi olguda (%28) takipleri sırasında Tip II kaçak tespit edildi. Bir olguda migrasyon da olması nedeniyle aortik cuff uygulandı ve bu olgu iliak tromboz sonrası klodikan olarak kaldı. Diğer olguların anevrizma çaplarında artış olmamasından dolayı ek girişim uygulanmadı. Kontroller sırasında 9 (%45, 9/20) olgunun kaçaklarının spontan olarak kapandığı görüldü.

İşlem sonrası greft bacağı trombozu 9 olguda (%11)'de görüldü. Bu olgularda tromboz, 3'ü perioperatif dönemde (%33, 3/9), 4'ü 1-6. aylar arası (%44, 4/9), diğerleri

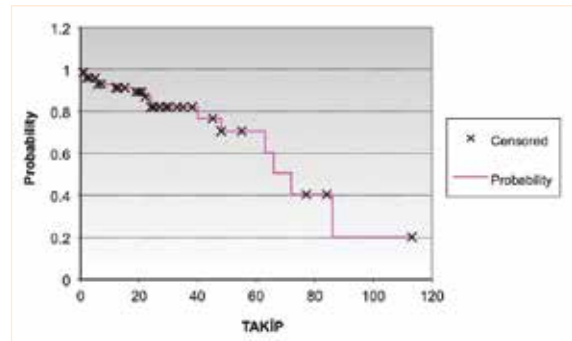
de 1. ve 3. senelerinde meydana geldi. Akut iskemi ile gelen 4 olguda (%44, 4/9) ekstraanatomik femoro-femoral cross-over bypass uygulandı. Klodikasyon ile gelen 5 olgunun 3'üne revaskülarizasyon uygulandı, 2 olguda ise yandaş ek hastalıklarının fazla olması nedeniyle konservatif kalındı. Bir olguya femoro-femoral cross-over bypass, 2 olguya trombolitik tedavi yapıldı. Sağ bacak trombozu nedeniyle beşinci ayında trombolitik tedavi uygulanan olgu da serebellar hematoma gelişti, konservatif takip edildi, sekel kalmadı.

Olgu takipleri 2010 yılı Ocak ayında sonlandırıldı. Ortalama takip süresi 26,7 ay (6 ay-10 yıl). Beş olgu (%6) takip dışı kaldı. Bu 5 olgunun ortalama takip süresi 12,2 ay (1-24 ay). İşlem öncesi ortalama anevrizma çapı 64,22 mm, işlem sonrası ise 61,39 mm olarak bulundu. Tüm seri içinde takipleri sırasında 32 (%40,5) olguda en az bir vasküler komplikasyon tespit edildi.

TARTIŞMA

İnfrarenal AAA'ların onarımında açık cerrahi ile endovasküler yaklaşımın sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar ilk 30 günde AAA onarımında endovasküler tedavide mortalitenin üç kat daha az olduğunu dolayısıyla daha güvenli olduğunu göstermektedir. Ancak ilk otuz günde varolan bu sağkalım avantajı özellikle uzun dönem takiplerde kaybolabilmekte ve anevrizma ile ilişkili mortalite, morbidite ve ek girişim gereksinim oranları endovasküler tedavinin aleyhine dönebilmektedir (10). EVAR-1 çalışmasında endovasküler girişimlerin önemli dezavantajlarından biri de takipleri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar ve ikincil girişim gereksinimleridir (9). Uzun dönem takiplere bakıldığında da bu sonucun geçerliliğini koruduğu, bizim de çalışmamızda benzer olarak bulduğumuz üzere görülmektedir.

Endovasküler Aort Anevrizma Tamiri sonrası görülen komplikasyonlar lokal vasküler komplikasyonlar veya



Şekil 1. Tabloda Kaplan Meier sağkalım eğrisi görülmektedir

sistemik komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Lokal vasküler komplikasyonlar arasında ilk akla gelen komplikasyon erişim arterlerinin yaralanması ve tıkanıklığıdır. Serimizde ilk 10 olgu içinde yer alan olgulardan birinde ameliyattan 4 saat sonra akut sol bacak iskemisi gelişti. Bu olgunun ameliyatında sağ iliak arterde diseksiyon tespit edildi. Bu olgu ameliyat sonrasında genel durumunda bozulma ile yoğun bakıma alındı. Muhtemel reperfüzyon hasarı ile hasta uzun dönemde yoğun bakımda 31. günde multiorgan yetersizliği ile kaybedildi. Bu olguda muhtemelen arter içi manipülasyonlar sırasında diseksiyon gelişti ve maalesef ölüm ile sonuçlanan zincirleme olaylar tetiklenmiş oldu. Alt ekstremité komplikasyonları arasında greft tıkanıklığı ve/veya akut alt ekstremité iskemisi EVAR'ın lokal vasküler komplikasyonları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Serilerde greft trombozu oranının %2-40 arasında olduğu görülmektedir (11,12). Bu farklı sonuçlar farklı greft kullanımı ve farklı takip süresi nedeni ile karşımıza çıkmaktadır. Greft trombozu her zaman akut iskemiyeye neden olmamaktadır. Serimiz içinde 9 olguda greft trombozu takipler sırasında tespit edildi. Bu tıkanıklıklar takiplerin 1-36. ayında gelişmişti. Olguların 4'ünde başvuru sırasında akut kritik iske mi vardı. Olguların 5'inde ise klodikasyo şikâyeti mevcuttu. Tıkanıklıkların 7'si ilk 6 ay içinde gerçekleşmişti. Bu bulgular diğer serilerle uyumluluk göstermektedir. Cocheneç (11) ve Moldonado'nun (12) serilerinde de iske mi düşük oranda gelişmektedir ve tıkanıklıkların büyük bölümü ilk 6 ay içinde ortaya çıkmaktadır. Bu serilerde risk faktörü olarak dar bir segmentin varlığı, kink varlığı, greft tipi ve genç yaş tanımlanmaktadır. Serimizde özellikle kink varolan ve eksternal iliak artere stentin uzandığı olgularda tıkanmanın daha sık olduğunu tespit ettik. Erzurum ve ark. (13) da eksternal iliak artere stent uzanmasının greft trombozunda önemli bir risk faktörü olduğunun altını çizmektedir. Bunun aynı zamanda kink olasılığını arttırdığı da bir gerçektir. Serimizde olguların ikisinde konservatif kalmayı tercih ettik. Bunun dışında akut iske mi ile gelen 4 olguda ekstraanatomik femoro-femoral cross-over bypass gerçekleştirdik. Kalan 3 olguda ise hastaların hayat kalitesini yükseltmek amacıyla ile revaskülarizasyon (1 olguda femoro-femoral cross-over bypass, 2'sinde trombolitik tedavi) denendi. Son iki olguda tromboz nedeni olan kink stent ile düzeltildi. Trombolitik tedavi revaskülarizasyonu sağlamada etkin bir metot olarak karşımıza çıkmakta ancak serimizde olduğu gibi bazen hiç de masum olmayan komplikasyonlarla seyretmektedir. Trombolitik tedavinin uzun süre açıklığını korumada en etkin yöntem tıkan-

maya neden olan kinkin veya darlığın düzeltilmesidir. Ekstraanatomik bypass'lar ise kolaylıkla uygulanabilen damar girişimleridir. Özellikle cross-over femoral bypass'lar lokal anestezi altında yapılabilen ve açıklık oranları yüksek girişimlerdir (14-16). Ayrıca serimizde olduğu gibi ameliyat sonrası komplikasyon oranları düşüktür. Serimizde femoro-femoral cross over bypass sonrası gelişen bir komplikasyon tespit etmedik. Bu avantajları nedeni ile halen tercih edilmektedirler.

Endovasküler Aort Anevrizma Tamiri sonrası en sık görülen komplikasyon ve halen kesin olarak çözülmemiş olan endoleaklerdir. Bu kaçaklar arasında da en sık görülen tipi Tip II endoleaklerdir. EUROSTAR çalışmasında tip II kaçak oranı %7,7 (191/2463) dolayındadır. Diğer tiplere göre çok daha sık görülmekle birlikte seyir açısından daha selim bir komplikasyondur. Tip II kaçakların yaklaşımında halen bir görüş birliği sağlanmış değildir. Araştırmacıların bir bölümü tüm kaçakların ortadan kaldırılması gerektiğini savunurken diğerleri daha konservatif bir yaklaşımı tercih etmektedir (17). EVAR sonrası ortaya çıkan kaçakların ortadan kaldırılmasının amacı girişim sonrası rüptür riskinin ortadan kaldırılması veya en aza indirilmesidir. Tip II kaçak ile ilişkili rüptür oranının çok düşük görünmektedir (18-26). EUROSTAR çalışmasında da 87 ülkede 2463 hastada yapılan girişim sonrasında Tip II kaçak ile ilişkili olabilecek bir olgu olduğu görülmektedir (1/191, %0,52) ve tip II kaçağı olan hastalarla kaçak tespit edilmeyen hastalar arasında rüptür açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (25). Ayrıca, tip II kaçakların takibinde bazılarının kendiliğinden ortadan kaybolduğu görülmektedir. Çalışmaların pek çoğunda ilk iki yıl içinde tip II kaçakların %50'si kaybolmaktadır. Diğerlerinde de her zaman anevrizma çapında büyüme tespit edilmemektedir (27). Tip II kaçakların gerçekten de anevrizma çapında artışa neden olup olmadığı tartışmalıdır. Malmö grubunun yapmış olduğu bir çalışmada kaçakların varlığı ile anevrizma içi basınç arasında her zaman bir ilişki olmadığı ifade edilmektedir (28). Merkezimizde tip II kaçakların takibinde selim seyirleri nedeni ile konservatif yaklaşımı tercih etmekteyiz. Tip II kaçak tespit edilen olgularda son 6 ay içinde anevrizma çapında BT'de 5 mm'den fazla büyüme tespit etmediğimiz takdirde girişim düşünmemekteyiz ve herhangi bir girişim uygulamamaktayız. Tip II kaçaklara girişim gerektiği durumlarda farklı girişimler söz konusu olmaktadır. Bunlar arasında transarteryel ve translomber embolizasyon, tip II kaçaklardan sorumlu aorta dallarının laparoskopik cerrahi ile bağlanması ve trombin enjeksiyonu yer almaktadır. Steinmetz ve ark. (29) translomber ve transar-

terysel embolizasyon sonrası anevrizma çapında artışın durduğunu ve her iki teknikte benzer başarı oranlarının olduğunu ifade etmektedir. Daha geniş olgu sayısı olan bir çalışmada ise translomber teknikte başarının daha yüksek olduğunu altı çizilmektedir (30). Laparoskopik yaklaşım ise ender merkezlerde kullanılan bir yaklaşımdır (31,32). Trombin ve benzer akışkan embolizan ajanların enjeksiyonu ile endoleak tedavisinde artan deneyim ve başarılı teknik yaklaşımlar sonucunda olumlu gelişmeler kaydedildiğini bildiren yayınlara günümüzde rastlanmaktadır (33-36).

Tip I kaçaklar endovasküler aort anevrizması tamirinin bir yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Chaikof ve ark. (35) tarafından yayınlanan endovasküler aort anevrizması onarımında sonuç bildirim standartlarında da başarının anahtarlarından biri tip I kaçığın olmamasıdır. Parodi ve ark tarafından yayınlanan ilk endovasküler seride tip I kaçak oranı %10'dur (36). Modüler greftlerin ticari olarak kullanılmaya başlamasından sonra Chuter (37) hızlıca bir olgu serisi yayınladı. Bu seride 40 olgu yer almakta idi ve olguların 9'unda (%22) tip I kaçak mevcut idi. Bu seri içinde de olgulardan 2'si (%5) girişimden henüz 3 gün sonra rüptür ile kaybedilmiştir. Son yıllarda yayınlanan serilerde tip I kaçak oranlarında azalma dikkati çekmektedir. Yine de EVAR serileri içinde rüptür ile ilişkili olarak en sık tip I kaçaklar ifade edilmektedir ve EVAR sonrası tüm rüptür olgularının %55'nin nedeni bu kaçaklardır (38). Üç farklı disiplinden 27 uzmanın katıldığı bir görüş birliği toplantısında da tip I kaçakların tehlikeli olduğu ve hızla tedavi edilmesi gerektiğinin altı çizilmektedir (39). Serimizde toplam 6 olguda tip I kaçak tespit edildi. Bu olgulardan 4'ü Tip Ia, 2'si ise Tip Ib kaçak idi. Serimizde Tip I kaçaklara yaklaşımda her iki görüşü savunacak bulguları tespit ettik. Tip I kaçak nedeni ile rüptür olguları olduğu kadar başka nedenlerle kaybettiğimiz hastalar bu seri içinde yer aldı. Bu olgu serisi içinde dikkat çekici önemli bir nokta ise uzun aylar boyunca takipleri sorunsuz seyreden olgularda bile geç dönemde Tip I kaçak olma olasılığıdır. Bu nedenle EVAR uygulaması sonrası takipleri sorunsuz olan hastalarda dahi takiplerin aynı ciddiyetle devam etmesi gerektiğine inanmaktayız. Anevrizma kesesinin çapında büyüme tespit edilen olguların 2'sinde hiçbir görüntüleme metodunda büyüme kaçak tespit etmedik. Tip V kaçak olarak kabul ettiğimiz bu olgular halen takip altındadır Bunun yanı sıra serimizde takipler sırasında Tip I, Tip II ve Tip V dışında farklı kaçak tiplerini tespit etmedik. Bunun nedeni serimizde varolan olgu sayısının yetersizliği olabilir. Yüksek sayıda olgu içeren olgu serilerinde dahi ender görülen

bu kaçak tipleri konusunda merkezimizin tecrübesi bu nedenle sınırlıdır.

Migrasyon EVAR sonrası görülebilen, rüptür ile ilişkili olabileceğinden hayatı tehdit edebilen geç dönem komplikasyonlarından biridir. Olgu serilerinde %3-28 oranında bildirilmektedir (40-42). Bu oranlar üzerinde kullanılan greft stentin markasının, abdominal aort anevrizmasının morfolojisinin ve takip süresinin etkin olduğu gösterilmektedir. Proksimal aort boyun uzunluğu, çapı ve açısı da risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunların yanı sıra risk faktörleri arasında anevrizmanın maksimum çapı, stent greftin konfigürasyonu (aort tüplerine karşı bifurkasyon greftleri), greftlerin proksimal fiksasyon tipleri (barbarlar, kancalar vb) ve greftin maksimize edilme oranı yer almaktadır (43-45). Serimizde 3 olguda migrasyon tespit edildi. Bu olguların birinde Tip Ia kaçak eşlik etmekte idi, diğer iki olguda ise kaçak tespit edilmedi. Olgularda proksimal aort boyununun kısa olmasının önemli bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Ancak en az bu özellik kadar önemli bir diğeri ise boyunun açılmasıdır. Olguların üçünde de problem kısa boyunla beraber 60 derecenin üzerinde açılma olmasıdır.

Yayınlanmış olan verilerin tümünde benzer sonuçları görmek mümkündür. EVAR tedavi sonrası takip sırasında vasküler ve non-vasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Bunların bir kısmında girişim gerekli olurken pek çoğunda takip yeterli olmaktadır. Maalesef bu komplikasyonları ve hangi vakada ne tür bir komplikasyon gelişebileceğini ön görmek olası görünmemektedir. Aynı şekilde risk katmanlaşmasını yapmak da bugün yüksek olasılık görünmemektedir (46).

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı tarafı retrospektif, non-randomize bir çalışma olmasıdır. Çalışmanın yapıldığı zaman çerçevesinde yeterli hasta sayısı olmasına rağmen, günümüz koşullarında vaka sayısı yetersiz görülmektedir. Bir diğer kısıtlayıcı taraf da 2010 yılında sonlandırılan çalışma da daha uzun süre takip verilmiş olmasıdır.

SONUÇ

Özet olarak serimizde perioperatif dönemde ve takipler sırasında %40,5 olguda en az bir vasküler komplikasyon tespit ettik. Ancak bu vasküler komplikasyonların büyük çoğunluğunu bugün selim olarak adlandırdığımız tip II komplikasyonlar oluşturmakta idi. Bu nedenle girişim oranlarına baktığımız zaman komplikasyon varlığı kadar yüksek olmadığını görmekteyiz. Bunun yanı sıra endovasküler onarım sonrası girişim gerekse bile bunların pek çoğu mortalitesi veya morbiditesi düşük girişim seçenekleri ile tedavi edilebilmekte. Sonuçta

EVAR'ın vasküler komplikasyonları

perioperatif dönemde açık cerrahiye göre sağkalım açısından daha avantajlı görünen EVAR, serimiz dahil hiçbir olgu serisinde sıkıntısız bir seyir göstermemektedir. Takiplerinde hiçbir anormal durum görülmeyen olguların hastalığın seyri sırasında aylar sonra komplikasyon ile gelmeleri olası görülmektedir. Bu nedenle olguların ömür boyu takibi önerilmelidir.

Etik Komite Onayı: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – Ş.M.A ; Tasarım - Ş.M.A ,İ.C.S.; Denetleme - Ş.M.A.; Kaynaklar - Ş.M.A ,İ.C.S.; Malzemeler - Ş.M.A ,İ.C.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - İ.C.S.; Analiz ve/veya Yorum - Ş.M.A.,İ.C.S.; Literatür Taraması – İ.C.S.; Yazıyı Yazan – İ.C.S.; Eleştirel İnceleme - Ş.M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – Ş.M.A ; Design - Ş.M.A ,İ.C.S.; Supervision - Ş.M.A.; Resources - Ş.M.A ,İ.C.S.; Materials - Ş.M.A ,İ.C.S.; Data Collection and/or Processing - İ.C.S.; Analysis and/or Interpretation - Ş.M.A.,İ.C.S.; Literature Search – İ.C.S.; Writing Manuscript – İ.C.S.; Critical Review - Ş.M.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah MD, Hollier L, Stanley MD JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. J Vasc Surg 1991;13(3):452. [\[CrossRef\]](#)
2. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic. Circulation 2006;113(11):e463. [\[CrossRef\]](#)
3. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, et al. SVS practice guidelines for the care of patients with an abdominal aortic aneurysm: executive summary. J Vasc Surg 2009;50(4):880-96. [\[CrossRef\]](#)
4. Kadakol AK, Nypaver TJ, Lin JC, Weaver MR, Karam JL, Reddy DJ, et al. Weaver MR, Karam JL, Reddy DJ ve ark. Frequency, risk factors, and management of perigraft seroma after open abdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 2011;54(3):637-43. [\[CrossRef\]](#)
5. Vallabhaneni R, Farber MA, Schneider F, Ricco JB. Debate: whether young, good-risk patients should be treated with endovascular abdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 2013;58(6):1709-15. [\[CrossRef\]](#)
6. Sandford RM, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. What is the best option for elective repair of an abdominal aortic aneurysm in a young fit patient? Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;47(1):13-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Lee K, Tang E, Dubois L, Power AH, DeRose G, Forbes TL. Durability and survival are similar after elective endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysms in younger patients. J Vasc Surg 2015;61(3):636-41. [\[CrossRef\]](#)
8. Siracuse JJ, Schermerhorn ML, Meltzer AJ, Eslami MH, Kalish JA, Rybin D, et al. Comparison of outcomes after endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysms in low-risk patients. Br J Surg 2016;103(8):989-94. [\[CrossRef\]](#)
9. Harris PL, Vallabhaneni SR, Desgranges P, Becquemin JP, van Marrewijk C, Laheij RJ. Incidence and risk factors of late rupture, conversion, and death after endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms: the EUROSTAR experience. European Collaborators on Stent/graft techniques for aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 2000;32(4):739-49. [\[CrossRef\]](#)
10. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of

- patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2018;67(1):2-77.e2. [\[CrossRef\]](#)
11. Cochenec F, Becquemin JP, Desgranges P, Allaire E, Kobeiter H, Roudot-Thoraval F. Limb graft occlusion following EVAR: clinical pattern, outcomes and predictive factors of occurrence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34(1):59-65 [\[CrossRef\]](#)
 12. Maldonado TS, Rockman CB, Riles E, Douglas D, Adelman MA, et al. Ischemic complications after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2004;40(4):703-9. [\[CrossRef\]](#)
 13. Erzurum VZ, Sampram ES, Sarac TP, Lyden SP, Clair DG, Greenberg RK, et al. Initial management and outcome of aortic endograft limb occlusion. *J Vasc Surg* 2004;40(3):419-23. [\[CrossRef\]](#)
 14. Ng RL, Gillies TE, Davies AH, Baird RN, Horrocks M. Iliofemoral versus femorofemoral bypass: a 6-year audit. *Br J Surg* 1992;79(10):1011-3. [\[CrossRef\]](#)
 15. Lipsitz EC, Ohki T, Veith FJ, Rhee SJ, Gargiulo NJ 3rd, Suggs W.D, et al. Patency rates of femorofemoral bypasses associated with endovascular aneurysm repair surpass those performed for occlusive disease. *J Endovasc Ther* 2003;10(6):1061-5. [\[CrossRef\]](#)
 16. Perler BA, Williams GM. Does donor iliac artery percutaneous transluminal angioplasty or stent placement influence the results of femorofemoral bypass? Analysis of 70 consecutive cases with long-term follow-up. *J Vasc Surg* 1996;24 (3):363-70. [\[CrossRef\]](#)
 17. Rayt HS, Sandford RM, Salem M, Bown MJ, London NJ, Sayers RD. Conservative management of type 2 endoleaks is not associated with increased risk of aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;38(6):718-23 [\[CrossRef\]](#)
 18. Timaran CH, Ohki T, Rhee SJ, Veith FJ, Gargiulo NJ, Toriumi H, et al. Predicting aneurysm enlargement in patients with persistent Type 2 endoleaks. *J Vasc Surg* 2004;39(6):1157-62. [\[CrossRef\]](#)
 19. Lipsitz EC, Ohki T, Veith FJ, Suggs WD, Wain RA, Rehee RJ, et al. Delayed open conversion following endovascular aortoiliac aneurysm repair: partial (or complete) endograft preservation as a useful adjunct. *J Vasc Surg* 2003;38(6):1191-8 [\[CrossRef\]](#)
 20. Fransen GA, Vallabhaneni SR Sr, van Marrewijk CJ, Laheij RJF, Harris PL, Buth J. Rupture of infra-renal aortic aneurysm after endovascular repair: A series from EUROSTAR registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26(5):487-93 [\[CrossRef\]](#)
 21. Van Marrewijk CJ, Fransen G, Laheij RJ, Harris PL, Buth J, Eurostar Collaborators. Is a Type 2 endoleak after EVAR a harbinger of risk? Causes and outcome of open conversion and aneurysm rupture during follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27(2):28-37. [\[CrossRef\]](#)
 22. Hinchliffe RJ, Singh-Ranger R, Davidson IR, Hopkinson BR. Rupture of an abdominal aortic aneurysm secondary to Type 2 Endoleak. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22(6):563-5 [\[CrossRef\]](#)
 23. Politz JK, Newman VS, Stewart MT. Late abdominal aortic rupture after AneuRx repair: a report of three cases. *J Vasc Surg* 2000;31(3):599-606. [\[CrossRef\]](#)
 24. Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung TK, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, et al. Persistent Type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007;46(1):1-8. [\[CrossRef\]](#)
 25. Van Marrewijk C, Buth J, Harris PL, Norgren L, Nevelsteen A, Wyatt MG. Significance of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: the EUROSTAR experience. *J Vasc Surg* 2002;35(3):461-73. [\[CrossRef\]](#)
 26. Abraham CZ, Chuter TAM, Reilly LM, Okuhn SP, Pethan LK, Kerlan RB et al. Abdominal aortic aneurysm repair with the Zenith stent graft: short to midterm results. *J Vasc Surg* 2002;36(2):224-5. [\[CrossRef\]](#)
 27. Lee JT, Aziz IN, Lee JT, Haukoos JS, Donayre CE, Walot I, et al Volume regression of abdominal aortic J.T. aneurysms and its relation to successful endoluminal exclusion. *J Vasc Surg* 2003; 38(6):1254-63 [\[CrossRef\]](#)
 28. Malina M, Länne T, Ivancev K, Lindblad B, Brunkwall J. Reduced pulsatile wall motion of abdominal aortic aneurysms after endovascular repair. *J Vasc Surg* 1998; 27(4):624-31 [\[CrossRef\]](#)
 29. Steinmetz E, Rubin BG, Sanchez LA, Choi ET, Geraghty PJ, Baty J, et al. Type 2 endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a conservative approach with selective intervention is safe and cost-effective. *J Vasc Surg* 2004;39(2):306-13. [\[CrossRef\]](#)
 30. Baum RA, Carpenter JP, Golden MA, Velazquez OC, Clark TW, Stavropoulos SW, et al. Treatment of Type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: comparison of transarterial and translumbar techniques. *J Vasc Surg* 2002;35(1):23-9 [\[CrossRef\]](#)
 31. Ferrari M, Sardella SG, Berchiolli R, Adami D, Vignali C, Napoli V et al. Surgical treatment of persistent Type 2 endoleaks, with increase of the aneurysm sac: indications and technical notes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29(1):43-6 [\[CrossRef\]](#)
 32. Richardson WS, Sternbergh 3rd WC, Money SR. Laparoscopic inferior mesenteric artery ligation: an alternative for the treatment of Type 2 endoleaks. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2003; 13(6):355-8 [\[CrossRef\]](#)

33. Helmy A, Shaida N. Treatment of Type II Endoleaks with a Novel Agent: Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid (PHIL). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40(7):1094-8. [\[CrossRef\]](#)
34. Namazi MH, Khareshi I, Serati AR, Movahed MR. The Safety of Using Large Amount (30 cc) of Onyx (Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer) for the Treatment of Large Type II Endoleak after Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *Int J Angiol* 2016;25(5):169-72. [\[CrossRef\]](#)
35. Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM, et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;35(5):1048-60 [\[CrossRef\]](#)
36. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 1991;5(6):491-9 [\[Cross-Ref\]](#)
37. Chuter TA, Risberg B, Hopkinson BR, Wendt G, Scott RA, Walker PJ, et al. Clinical experience with a bifurcated endovascular graft for abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1996;24(4):655-66. [\[CrossRef\]](#)
38. Schlösser FJ, Gusberg RJ, Dardik A, Lin PH, Verhagen HJ, Moll FL, et al. Aneurysm rupture after EVAR: can the ultimate failure be predicted? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(1):15-22. [\[CrossRef\]](#)
39. Veith FJ, Baum RA, Ohki T, Amor M, Adiseshiah M, Blankensteijn JD, et al. Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference *J Vasc Surg* 2002;35(5):1029-35 [\[CrossRef\]](#)
40. Tonnessen H, Sternbergh III WC, Money SR. Mid- and long-term device migration after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a comparison of AneuRx and Zenith endografts 5, *J Vasc Surg* 2005;42(3):392-400. [\[CrossRef\]](#)
41. Zarins CK, Bloch DA, Crabtree T, Matsumoto AH, White RA, Fogarty TJ. Stent graft migration after endovascular aneurysm repair: importance of proximal fixation. *J Vasc Surg* 2003;38(6):1264-72. [\[CrossRef\]](#)
42. van Herwaarden JA, van de Pavoordt ED, Waasdorp EJ, Albert VJ, Overtoom TT, Kelder JC, et al. Long-term single-center results with AneuRx endografts for endovascular abdominal aortic aneurysm repair 1. *J Endovasc Ther* 2007;14(3):307-17. [\[CrossRef\]](#)
43. Sternbergh III WC, Money SR, Greenberg RK, Chuter TA. Influence of endograft oversizing on device migration, endoleak, aneurysm shrinkage, and aortic neck dilation: results from the Zenith Multicenter Trial 11. *J Vasc Surg* 2004;39(1):20-6. [\[CrossRef\]](#)
44. Waasdorp EJ, de Vries JP, Hobo R, Leurs LJ, Buth J, Moll FL. Aneurysm diameter and proximal aortic neck diameter influence clinical outcome of endovascular abdominal aortic repair: a 4-year EUROS-TAR experience, *Ann Vasc Surg* 2005;19(6):755-61. [\[CrossRef\]](#)
45. Mohan IV, Harris PL, van Marrewijk CJ, Laheij RJ, T.V. How. Factors and forces influencing stent-graft migration after endovascular aortic aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2002;9(6):748-55. [\[CrossRef\]](#)
46. Patel SR, Allen C, Grima MJ, Brownrigg JRW, Patterson BO, Holt PJE, et al. A Systematic Review of Predictors of Reintervention After EVAR: Guidance for Risk-Stratified Surveillance. *Vasc Endovascular Surg* 2017;51(6):417-428. [\[CrossRef\]](#)

THE ROLE OF 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY IN THE PATHOGENESIS OF BEHÇET DISEASE

BEHÇET HASTALIĞI PATOGENEZİNDE 21-HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİNİN ROLÜ

Nurdan GÜL* , Ahmet GÜL** , Murat İNANÇ** , Lale ÖÇAL** , Orhan ARAL** ,
Faruk ALAGÖL* 

ABSTRACT

Objective: Acne-like skin lesions and more severe disease course in males suggest a role for sex hormones in the pathogenesis of Behçet disease (BD). HLA-B51 is the main genetic susceptibility factor for BD, and CYP21A2 gene responsible for most of congenital adrenal hyperplasia (CAH) is located within the MHC locus on chromosome 6p21.3. We aimed to investigate the possible role of 21-hydroxylase deficiency in linkage disequilibrium with HLA-B51 and causing androgen excess.

Materials and Methods: We studied 18 healthy controls, 29 BD patients and 15 patients with ankylosing spondylitis (AS). All subjects underwent ACTH stimulation test. Basal and stimulated serum cortisol and 17-OH-progesterone (17-OH-P) levels and basal dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), total testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) levels were measured.

Results: According to current guidelines, we accepted 10 ng/mL as the cut-off point for 17-OH-P to define non-classic CAH (NCAH). After ACTH stimulation 3 of BD patients (10.3%) and 5 AS patients (33.3%) had high 17-OH-P concentrations. Those individuals were considered as NCAH or possible carriers for CAH mutations. Three out of 8 BD patients with prominent acne were identified as NCAH biochemically. Mean total testosterone levels of BD patients were significantly lower than those of healthy controls, however these levels were normal in BD patients with high 17-OH-P.

Conclusion: This preliminary work documented high 17-OH-P levels following ACTH stimulation in a subset of BD and AS patients, and genetic studies are necessary to investigate the role of 21-hydroxylase deficiency in association with HLA-B alleles in their pathogenesis.

Keywords: 21-hydroxylase deficiency; Behçet disease; Ankylosing spondylitis; HLA-B51; HLA-B27; CYP21A2 gene.

ÖZET

Amaç: Akne benzeri deri lezyonlarının sıklığı ve hastalığın erkeklerde daha ağır seyretmesi Behçet hastalığı (BH) patogenezinde seks hormonlarının rolünün olabileceğini düşündürmektedir. HLA-B51 BH için en önemli genetik duyarlılık faktörüdür. Konjenital adrenal hiperplazilerin (KAH) çoğundan sorumlu olan CYP21A2 geni kromozom 6p21.3'deki MHC bölgesinde yerleşimlidir. Bu çalışmada CYP21A2 genindeki olası bazı mutasyonların HLA-B51 ile bağlantı dengesizliği

Cite this article as: Gül N, Gül A, İnanç M, Öçal L, Aral O, Alagöl F. The role of 21-hydroxylase deficiency in the pathogenesis of Behçet Disease. J Ist Faculty Med 2018;81(1): 11-6.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 05.02.2018 - Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarihi: 19.02.2018

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, *Division of Endocrinology and Metabolism and **Division of Rheumatology, Istanbul, Turkey

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: n_gul@hotmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 81 • Sayı / Number: 1 • Yıl/Year: 2018

göstererek 21-hidroksilaz eksikliğine ve bunun sonucunda androjen fazlalığına yol açarak BH patogeneze katkı yapabileceği hipotezini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubunu 18 sağlıklı kontrol, 29 BH olan hasta ve 15 ankilozan spondilit (AS) hastası oluşturdu. Bütün hastalara ACTH uyarı testi yapıldı. Bazal ve ACTH uyarısı sonrası serum kortizol ve 17-OH-progesteron (17-OH-P) düzeyleri ve bazal dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), total testosteron ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Kılavuzların önerdiği şekilde, klasik olmayan KAH tanısı için 17-OH-P için eşik değer olarak 10 ng/mL alındı. ACTH uyarısı sonrası 3 BH (%10,3) ve 5 AS hastasının (%33,3) 17-OH-P düzeyleri yüksek bulundu. Bu hastaların klasik olmayan KAH hastaları ya da KAH mutasyonları için taşıyıcı olabileceği düşünüldü. Belirgin aknesi olan 8 BH'dan üçünün biyokimyasal değerleri klasik olmayan KAH ile uyumluydu. BH olanların ortalama total testosteron düzeylerinin sağlıklı kontrollerinkinden anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Bununla birlikte 17-OH-P düzeyi yüksek olan hastalarda testosteron düzeyleri normaldi.

Sonuç: Bu pilot çalışmada BH ve AS hastalarının bir grubunda ACTH uyarısı sonrası yüksek 17-OH-P değerleri gözlemledik. Bulgularımız HLA-B allelleri ile bağlantı dengesizliği gösteren olası 21-hidroksilaz eksikliğinin patogeneze katkısının olabileceğini düşündürmekte ve verilerin genetik çalışmalarla doğrulanmasını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: 21-hidroksilaz eksikliği; Behçet hastalığı; Ankilozan spondilit; HLA-B51; HLA-B27; CYP21A2 geni.

INTRODUCTION

Behçet disease (BD) is a multisystem inflammatory disorder characterized mainly by recurrent oral and genital aphthous ulcers, skin lesions, and posterior segment uveitis. The etiology of BD is yet unknown, but it is generally considered to be multifactorial with an important contribution of genetic factors and environmental triggers, including microbial agents such as streptococci and herpes viruses (1). HLA-B51 is the strongest genetic susceptibility factor described so far, and several other non-HLA polymorphisms contribute to the tendency for BD phenotype (2). BD has a worse prognosis in young and male patients suggesting a role for sex hormones (3,4). Increased frequency of acne-like lesions and sebum production further supports the contribution of male hormones to the BD pathogenesis (5).

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessively inherited disorders, which are clinically characterized by different degrees of virilization and salt wasting caused by deficiency of enzymes involved in biosynthesis of steroid hormones (6,7). The most common form of CAH is due to mutations in the CYP21A2 gene leading to 21-hydroxylase deficiency, which results in a decrease in cortisol synthesis at varying levels and overproduction of cortisol precursors and sex steroids (6). Classic form of CAH may be life threatening and usually diagnosed very early in life (7). However, patients with non-classic forms of the disease

may usually present after puberty, with clinical manifestations such as acne, hirsutism, menstrual disturbances and infertility, reflecting androgen excess instead of adrenal insufficiency (8). Refractory acne may be the main clinical manifestation of those patients. On the other hand, some of the non-classic CAH (NCAH) patients may be asymptomatic and can only be diagnosed during screening of families with affected members (8). Classic CAH patients carry mutations causing severe defects in function such as zero to 5% enzyme activity in both alleles, but about one half to two thirds of patients with NCAH are compound heterozygotes for mutations causing both mild and severe defects in enzyme function (8).

Mutations associated with CAH and NCAH were known to be in linkage disequilibrium with HLA-B alleles, because of strong linkage disequilibrium in the major histocompatibility region (6,9-12). HLA-B51 has been listed among the alleles associated with non-classic CYP21A2 mutations (13,14). Since 21-hydroxylase deficiency associated NCAH is a relatively common autosomal recessive disorder (15), we herein aimed to investigate the possible role of 21-hydroxylase deficiency in linkage disequilibrium with HLA-B51 and causing androgen excess in the pathogenesis of BD, and we included another HLA Class I associated disease with male predominance, ankylosing spondylitis (AS) as disease control group.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Study group consisted of 18 healthy controls, and 29 patients with BD, who fulfilled the International Study Group Criteria for the diagnosis. Also, 15 patients with AS, who met the modified New York criteria, included into the study. The patient group was selected from Out-patient Clinic as consecutive patients with known HLA status and consenting to participate in the study.

All the patients and healthy controls were clinically evaluated for acne, hirsutism, short stature, premature puberty, menstrual dysfunction and infertility using a standard chart. None of the patients or controls was using glucocorticoids or oral contraceptives that may affect the hormonal evaluation.

Methods

All of the patients and healthy controls underwent a diagnostic protocol that included basal serum 17-hydroxyprogesterone (17-OH-P), cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), total testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) levels and an ACTH-stimulation test. Stimulation test was done by intravenous bolus injection of 0.25 mg 1–24 ACTH (Synacthen; Ciba/Novartis, Basel, Switzerland), and venous blood samples were collected 30 and 60 min later for the measurement of cortisol and 17-OH-P concentrations. All samples were obtained after an overnight fasting, in the early morning between 8 and 9 o'clock and between day 3 and 8 of the menstrual cycle of the female participants. Samples were immediately centrifuged, and serum was separated and frozen at -20°C until analyzed. Informed consent was obtained from all the participants, and Istanbul Faculty of Medicine Research Ethics Committee approved the study protocol.

Assays

Serum cortisol levels were measured with Amerlite Cortisol Assay (Ortho-Clinical Diagnostics, Amersham, UK) using a competitive immunoassay technique. Serum 17-OH-P, DHEA-S and testosterone levels were measured with Diagnostic Systems Laboratories (DSL) (Webster, TX) radioimmunoassay kit. SHBG levels were measured with Euro-Diagnostica (Malmö, Sweden) radioimmunoassay (RIA) kit.

Statistical Analysis

Mean values with standard deviation (SD) were calculated, and those values were compared with Student t test for parametric, and Mann-Whitney U test for non-parametric variables. $P < 0.05$ was considered statistically significant for all analyses. Statistical analyses were done by Statistical Package for the Social Sciences for Windows (Release 5.0.1. SPSS Inc.; Chicago, IL, USA).

RESULTS

The mean age (\pm SD) of the healthy controls (8 females/10 males) was 29 ± 5.3 (range, 22-40), of BD patients (14 females/15 males) was 41 ± 9.6 (range, 24-60), of AS patients (3 females/12 males) was 29 ± 8.7 (range, 16-44). Only 8 out of 29 patients with BD and 1 out of 15 patient with AS had acne or history of acne.

According to the current approach (7,15), we accepted 10 ng/mL concentration of 17-OH-P as the cut-off point to define NCAH. After ACTH stimulation 3 of BD patients (10.3%) and 5 AS patients (33.3%) had increased 17-OH-P concentrations > 10 ng/mL. Clinical and laboratory features of those BD and AS patients are given in Table 1. Two of the BD patients (66.6%) were HLA-B51 positive, and four of the AS patients (80%) were HLA-B27 positive (Table 2). Two of AS patients were also carrying HLA-B51.

In one of the healthy controls with high basal level (3.4 ng/mL), 17-OH-P value was found to be 9.9 ng/mL after stimulation, and his result was considered as borderline positive.

Those 3 patients with BD, 5 patients with AS and one of healthy controls were considered as NCAH or possible heterozygous carriers of CYP21A2 mutations for CAH. Mean total testosterone levels of BD patients were significantly lower than those of healthy controls, however these levels were within normal limits in BD patients with high stimulated 17-OH-P (Table 2).

DISCUSSION

This preliminary study identified 10.3% of the BD and 33.3% of the AS patients with high 17-OH-P levels following ACTH stimulation. High 17-OH-P levels suggesting 21-hydroxylase deficiency was observed in 37.5% of the BD patients with prominent acne, and just

21-hydroxylase deficiency in Behçet Disease

Table 1. Clinical and laboratory features of 3 Behçet disease and 5 ankylosing spondylitis patients with high 17-OH-P results after ACTH stimulation

Patient	Age	Sex	Acne	Total T (ng/mL)	SHBG (nmol/L)	DHEAS (µg/dL)	17-OH-P (ng/mL)		HLA-B Allele
							Basal	Stimulated	
Behçet disease									
1	26	M	Yes	8.0	134.8	62.3	5.3	11.2	B35/B35
2	24	M	Yes	8.2	80	266.9	8.8	14.8	B51/B45-50?
3	36	M	Yes	6.3	46.5	323.8	4.8	13	B51/B55
Ankylosing spondylitis									
1	41	M	No	12.3	81.4	547.5	5.5	13.3	B27
2	20	M	No	11.1	46.0	149.2	7.1	12.2	B27
3	44	M	No	3.7	39.0	283	1.8	11.5	B51/B57
4	27	M	No	7.1	28.8	425.8	2.9	11.0	B51/B27
5	19	M	Yes	13.3	39.8	296.8	3.8	10.1	B27

17-OH-P: 17-OH-progesterone; ACTH: adrenocorticotropic hormone; T: testosterone; SHBG: sex hormone binding globulin; DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate; HLA: human leukocyte antigen

Table 2. Serum testosterone, SHBG and DHEAS concentrations in the study group

	Testosterone (ng/mL)±SD		SHBG (nmol/L)±SD	DHEAS (nmol/L)±SD
	Male	Female		
Healthy controls	6.7±1.6	0.8±0.3	74.4±48.3	263.9±146.8
Behçet disease	4.9±1.7*	0.4±0.3**	81.0±70.8	191.2±115
Ankylosing spondylitis	7.5±3.4	0.8±0.3	58.0±46.8	287.4±125.5

*p=0.0083, **p=0.0174. SHBG: sex hormone binding globulin; DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate

one out of 15 AS patients with acne also had high stimulated 17-OH-P levels.

Potential contribution of 21-hydroxylase deficiency associated androgen excess has not been studied in BD and AS, despite their very strong association with HLA Class I antigens, B51 and B27, respectively. This study is the first one aiming to test the possibility of HLA haplotype associated CYP21A variants as a pilot work. Therefore, it has several limitations, especially regarding the number of subjects studied and also use of single method, the ACTH stimulation test, as a screening tool.

The prevalence of NCAH is relatively high among females with hirsutism or polycystic ovary syndrome (7,15-20), however there is no data about the frequency of mutation carriers in Turkish healthy population. On the other hand, screening methods based on basal 17-

OH-P levels have limitations, and some patients with less than suggested 17-OH-P concentration of 2 ng/mL may have >10 ng/mL values after ACTH stimulation, similar to one of the AS patients in the study group (21,22).

There are also different views on the cut-off concentration of stimulated 17-OH-P to define NCAH, mainly due to variations in the main aims of definitions. Current suggestion of >10 ng/mL 17-OH-P is usually regarded as a sensitive level for capturing a larger group, but its specificity may be lower compared to the cut-off values such as 14 or even 15 ng/mL concentration of 17-OH-P after ACTH stimulation, which reaches almost 100% specificity (7,8,15,22,23).

The main aim of this study was investigation of the possibility of 21-hydroxylase deficiency in linkage disequilibrium with HLA-B51 in BD patients with manifesta-

tions suggesting androgen excess. But, higher frequency of positive results in AS patients without prominent acne or other androgen excess manifestations may require further investigations. It is necessary to note that it may be hard to detect androgen excess findings in male patients, which explains the ascertainment bias in favor of diagnosis of mainly female patients (8). On the other hand, when we accept 14 ng/L 17-OH-P level as the cut-off point, only one patient with BD, who had prominent acne and carrying HLA-B51 allele, could be diagnosed as NCAH.

Regarding the sex hormone levels in AS and BD, inconsistent results have been reported similar to unexpectedly low total testosterone levels we observed in BD patients in this study (5,24,25). However, relatively higher total testosterone levels in those patients with high 17-OH-P levels can be regarded as a supporting evidence for the functional significance of ACTH-stimulation results.

CONCLUSION

The results of current study showing 10.3% of BD and 33.3% of AS patients with high ACTH-stimulated 17-OH-P levels warrant further analysis to screen CYP21A2 mutations in linkage disequilibrium with HLA-B51 and HLA-B27 by genetic methods, to confirm their role in the development of male predominant disorders.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine.

Informed Consent: Informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – N.G., A.G., F.A.; Design – N.G., A.G., F.A.; Supervision – O.A., L.Ö., F.A.; Resources - A.G., M.İ., L.Ö.; Materials - N.G.; Data Collection and/or Processing – N.G., A.G., M.İ., L.Ö.; Analysis and/or Interpretation - N.G., A.G., F.A.; Literature Search – N.G., A.G.; Writing Manuscript - N.G., A.G., F.A.; Critical Review - N.G., A.G., M.İ., L.Ö., O.A., F.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This project was supported by the Research Fund of Istanbul University (Project number: T-480/071197). Synacthen vials were kindly provided by Ciba/Novartis.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan tüm katılımcılardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.G., A.G., F.A.; Tasarım - N.G., A.G., F.A.; Denetleme – O.A., L.Ö., F.A.; Kaynaklar - A.G., M.İ., L.Ö.; Malzemeler - N.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - N.G., A.G., M.İ., L.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - N.G., A.G., F.A.; Literatür Taraması - N.G., A.G.; Yazıyı Yazan - N.G., A.G., F.A.; Eleştirel İnceleme - N.G., A.G., M.İ., L.Ö., O.A., F.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Yeni sağlık kod T-480/071197). Synacthen ampulleri Ciba/Novartis tarafından sağlanmıştır.

REFERENCES

1. Gul A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol* 2015;37(4):413-8. [\[CrossRef\]](#)
2. Gul A. Genetics of Behçet's disease: lessons learned from genomewide association studies. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(1):56-63. [\[CrossRef\]](#)
3. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43(6):783-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):373-80. [\[CrossRef\]](#)
5. Yazici H, Mat C, Deniz S, Iscimen A, Yurdakul S, Tuzun Y, et al. Sebum production is increased in Behçet's syndrome and even more so in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(4):371-4.
6. Dupont B, Oberfield SE, Smithwick EM, Lee TD, Levine LS. Close genetic linkage between HLA and congenital

21-hydroxylase deficiency in Behçet Disease

- adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet* 1977;2 (8052-8053):1309-12. [\[CrossRef\]](#)
7. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4133-60. [\[CrossRef\]](#)
 8. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:625105. [\[CrossRef\]](#)
 9. Levine LS, Zachmann M, New MI, Prader A, Pollack MS, O'Neill GJ, et al. Genetic mapping of the 21-hydroxylase-deficiency gene within the HLA linkage group. *N Engl J Med* 1978;299(17):911-5. [\[CrossRef\]](#)
 10. Bercovici JP, Khoury S, Le Fur JM, Saleun JP, Nahoul K, Scholler R. Hormonal profiles of heterozygotes in humans for 21-hydroxylase deficiency defined by HLA B typing. *J Steroid Biochem* 1981;14(10):1049-54. [\[CrossRef\]](#)
 11. Pollack MS, Keenan B, Christiansen FT, Cobain TJ, Dawkins RL, Clayton G. The immunological detection of a 21-OH deficiency mutation HLA supratype. *Am J Hum Genet* 1986;38(5):688-98.
 12. White PC, Werkmeister J, New MI, Dupont B. Steroid 21-hydroxylase deficiency and the major histocompatibility complex. *Hum Immunol* 1986;15(4):404-15. [\[CrossRef\]](#)
 13. Velasco FJ, Pico AM, Munoz C, Mauri M, de la Sen ML. [A genetic and hormonal study of 5 patients with the nonclassical form of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency]. *Med Clin (Barc)* 1992;99(3):81-6.
 14. Parlato F, Pisano G, Misiano G, Cosentini E, Cacciapuoti C, Cavalcanti MR, et al. HLADR5 and C4BQO high frequency and antinuclear antibodies positivity in patients with 21 hydroxylase deficiency from Campania region. *J Endocrinol Invest* 1992;15(6):429-36. [\[CrossRef\]](#)
 15. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 2017;23 (5):580-99. [\[CrossRef\]](#)
 16. Sahin Y, Kelestimur F. The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 beta-hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1997;137(6):670-4. [\[CrossRef\]](#)
 17. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J* 2004;51(1):31-6. [\[CrossRef\]](#)
 18. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, Tanriverdi F, Israel S, Colak R, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(2):139-43. [\[CrossRef\]](#)
 19. Binay C, Simsek E, Cilingir O, Yuksel Z, Kutlay O, Artan S. Prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in Turkish children presenting with premature pubarche, hirsutism, or oligomenorrhoea. *Int J Endocrinol* 2014;2014:768506. [\[CrossRef\]](#)
 20. Kirac D, Guney AI, Akcay T, Guran T, Ulucan K, Turan S, et al. The frequency and the effects of 21-hydroxylase gene defects in congenital adrenal hyperplasia patients. *Ann Hum Genet* 2014;78(6):399-409. [\[CrossRef\]](#)
 21. Escobar-Morreale HF, Sanchon R, San Millan JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):527-33. [\[CrossRef\]](#)
 22. Ghizzoni L, Cappa M, Vottero A, Ubertaini G, Carta D, Di Iorgi N, et al. Relationship of CYP21A2 genotype and serum 17-hydroxyprogesterone and cortisol levels in a large cohort of Italian children with premature pubarche. *Eur J Endocrinol* 2011;165 (2):307-14. [\[CrossRef\]](#)
 23. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(4):810-5. [\[CrossRef\]](#)
 24. Gooren LJ, Giltay EJ, van Schaardenburg D, Dijkmans BA. Gonadal and adrenal sex steroids in ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(4):969-87. [\[CrossRef\]](#)
 25. Gerencer M, Tajic M, Kerhin-Brkljacic V, Kastelan A. An association between serum testosterone level and HLA phenotype. *Immunol Lett* 1982;4(3):155-8. [\[CrossRef\]](#)

TİTANYUM DİOKSİT NANOPARÇACIKLARININ YAC-1 LENFOMA HÜCRE SOYU CANLILIĞI VE İNCE YAPISI ÜZERİNE ETKİLERİ

THE EFFECTS OF TITANIUM DIOXIDE NANOPARTICLES ON VITALITY AND ULTRASTRUCTURE OF YAC-1 LYMPHOMA CELL LINE

Tuğba KOTİL , Aslı ERDOĞAN , Hasan Serdar MUTLU , Sibel DOĞAN ,
Seyhun SOLAKOĞLU 

ÖZET

Amaç: Yaygın kullanım alanı olan nanoparçacıkların kanser terapisinde etkili oldukları bilinmektedir. Çalışmamızda geniş kullanım alanına sahip titanyum dioksit nanoparçacıklarının (TiO₂-NP) YAC-1 lenfoma hücre soyu üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 24'lü kültür kuyucuklarına ekilen YAC-1 lenfoma hücreleri üzerine iki (0,1mg/mL, 0,5mg/mL) farklı konsantrasyonda TiO₂-NP'si uygulandı. 24 ve 48 saat sonra hücreler toplanarak canlılık testi için sayma kamerasında sayım yapıldı ve nicel farklılık Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi. Elektron mikroskop incelemesi için rutin takip sonrası Epon-812 ortamına gömülen hücrelerden alınan ince kesitler geçirimli elektron mikroskobu ile incelendi.

Bulgular: YAC-1 hücrelerinin çoğalma indekslerinde TiO₂-NP'lerin dozuna ve uygulama süresine bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma izlendi. Elektron mikroskopik incelemede, 24. saatte 0,5mg uygulanmış grupta ve 48. saatte 0,1 ve 0,5 mg uygulanmış grupta mitokondri bozulması, otofajik vakuol birikimi ve hem nekrotik hem de apoptotik hücre morfolojilerine rastlandı.

Sonuç: TiO₂-NP'lerinin farklı kanser hücre soyları üzerinde hücre ölümünü tetiklediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda hücre çoğalma indeksi açısından doza ve süreye bağlı azalmaya ek olarak elektron mikroskopik olarak nanoparçacığa maruz kalan hücrelerde TiO₂-NP içeren otofajik vakuol oluşumları, organellerin yapısında bozulmalar ve apoptotik ve nekrotik hücre ölümünü gösteren morfolojik değişimleri izledik. Çevremizde sürekli etkileşim halinde olduğumuz bu TiO₂-NP'sinin hücre üzerinde gösterdiği bu sitotoksik etkinin mekanizmaları, kapsamlı araştırmaların konusu olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nanoparçacık, titanyum dioksit, YAC-1, otofajik, apoptoz

ABSTRACT

Objective: Nanoparticles, which are widely used, are known to be effective in cancer therapy. The aim of this study is to investigate the effects of titanium dioxide nanoparticles (TiO₂-NP) on the YAC-1 lymphoma cell line.

Materials and Methods: TiO₂-NP were applied at two different concentrations (0.1mg/mL, 0.5mg/mL) on cultured YAC-1 lymphoma cells in 24 well plates. After 24 and 48 hours of treatment the cells were collected and counted for viability test and the quantitative difference was determined by the Tukey-Kramer multiple comparison test. Cells were embedded in Epon-812 after routine process for the electron microscope examination. Thin sections of the cells were examined with Jem Jeol transmission electron microscope.

Cite this article as: Kotil T, Erdoğan A, Mutlu HS, Doğan S, Solakoğlu S. The effects of titanium dioxide nanoparticles on vitality and ultrastructure of Yac-1 lymphoma cell line. J Ist Faculty Med 2018; 81(1): 17-24.

Dergiye geldiği tarih/Date received: 02.01.2018 – Dergiye kabul edildiği tarih/Date accepted: 07.02.2018

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: tubakotil@msn.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 81 • Sayı / Number: 1 • Yıl/Year: 2018

Results: The proliferation index of YAC-1 cells showed a statistically significant decrease with the dose and time dependent of TiO₂-NP treatment. Mitochondrial degeneration, autophagic vacuole accumulation and both necrotic and apoptotic cell morphologies were observed in both TiO₂-NP treatment groups via electron microscopic evaluation.

Conclusion: Several studies have shown that TiO₂-NPs trigger cell death on different cancer cell lines. In our study, we observed autophagic vacuole filled with NPs, organelle degeneration, and morphological changes showing apoptotic and necrotic cell death in groups exposed to nanoparticles. In addition significant decrease of proliferation index were detected with dose- and time-dependent. We are constantly interacting with TiO₂-NP in our daily day life. The mechanisms of these cytotoxic effects of TiO₂-NP should be elucidated by further studies.

Keywords: Nanoparticles, titanium dioxide; YAC-1; autophagy, apoptosis

GİRİŞ

Nanoteknoloji, boyutları 100 nm'den küçük olan nanometre ölçeğindeki materyalin üretimini, fiziksel ve kimyasal özelliklerini ve işlevlerini araştıran tekniktir (1). Nanoparçacıkların (NP), günlük yaşamda yaygın kullanım alanı bulmaktadır ve bu durum partiküllere maruz kalma düzeyini artırır (2). Titanyum dioksit düşük sitotoksik etkileri olduğu düşünülen bir parçacıktır. Boya, tekstil, kağıt, plastik, güneş koruyucu, kozmetik, diş macunu, yemek ürünleri gibi geniş kullanım alanı bulunan TiO₂ beyaz bir pigmenttir (3). Uluslararası kanser araştırma ajansı TiO₂'i Grup 2 kanserojen olarak sınıflandırmıştır (4). Öte yandan, nanoparçacıklar ve TiO₂'in bir başka kullanım alanı da kanser terapisisidir. Kanser tedavisinde tek başlarına ya da çeşitli antikanser ilaçları ile birlikte kullanılmaktadır. Bu amaçla nano taşıyıcı olarak kullanılan nanoparçacıkların, ilaç reaktivitesini, dayanıklılığını, elektriksel özelliklerini değiştirme özellikleri bulunmaktadır (5).

Nanoparçacıkların antitümoral etki mekanizmaları, reaktif oksijen türevlerinin (ROT) üretimi, apoptoz ya da nekroz yolu ile olabilir. Farklı metal oksit NP'lerinin normal hücrelerde herhangi bir etki göstermezken kanser hücrelerinde sitotoksiteyi uyardığı gösterilmiştir (6). Çalışmamızın amacı oldukça geniş kullanım alanı olan titanyumdioksit nanoparçacıklarının (TiO₂-NP) YAC-1 lenfoma hücre soyu üzerindeki olası sitotoksik etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda anataz/rutil kristal fazda ve 150 nm'den küçük boyutta nanoparçacıklar ve Moloney murine lösemi virüsü (Mo-MuLV, Manassas, Virginia, ABD) ile uyarılmış mus musculus kökenli YAC-1 lenfoma hücreleri kullanıldı. Bu çalışmada uygulanan tüm prosedürler, ulusal ve kurumsal komitelerin etik standartlarına ve 2008 yılında revize edilen Helsinki Deklarasyonu 1975 ile uyumludur.

Hücre Kültürü Çalışması

Hücreler 75cm² lik kültür şişelerinde DMEM medyumunu (Sigma, St. Louis, Missouri, ABD) ile süspansiyon halinde kültüre edilerek 37°C etüvde (Sanyo MCO-20AIC, Osaka, Japonya), %5 CO₂ ortamında inkübe edildi. Hücreler 24'lü kültür kuyucuklarına mililitrede 100.000 hücre olacak şekilde ekildi. TiO₂-NP (Sigma Aldrich Cas number 13463-67-7, St. Louis, Missouri, ABD) iki farklı derişimde (0,1mg/mL ve 0,5mg/mL) olacak şekilde deney gruplarında kullanılacak medyuma eklendi ve nanoparçacıkların kümelenmesini engellemek için 30 dakika boyunca vorteks ile çalkalandı. 24 ve 48 saat sonrası hücreler toplanarak canlılık ve elektron mikroskopu çalışması için hazırlandı. Canlılık çalışması için hücreler santrifüj ile çevrilerek sayma kamarasında sayım yapıldı.

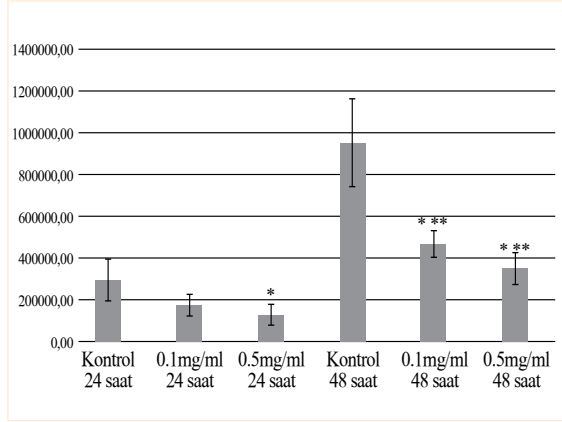
Elektron mikroskop çalışması

Hücreler santrifüj ile çevrildi, pellet halindeki hücreler %2,5'lik glutraldehit ile 1 saat süreyle tespit edildi. Fosfat tampon ile yıkama sonrası ozmik asit ile 1 saat +4 derecede ikincil tespit gerçekleştirildi. Yükselen aseton serilerinden geçirilen hücreler kapsül içinde epon plastik ortamına (Fluka-45359, St. Louis, Missouri, ABD) gömüldü. Kapsüller epon polimerizasyonu için inkübatörde (Heraeus B-5042, Hanau, Almanya) 60 derecede 18 saat inkübe edildi. Ultramikrotom (Leica EM UC7, Wetzlar, Almanya) ile alınan ince kesitler 100 meshlik bakır gridler üzerine alındı. Kesitler uranil asetat ve kurşun nitrat ile kontrastlama sonrası JEM Jeol 1011-B geçirimli elektron mikroskopu (Massachusetts, Amerika Birleşik Devletleri) ile incelendi. Görüntüler Megaview III dijital kamera kullanılarak Soft Imaging System (SIS) Analysis programı ile elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Canlılık testi için gruplar arası anlamlılık olup olmadığını belirlemek üzere elde edilen verilen SPSS programın-

Effects of titanium dioxide nanoparticles' on YAC-1 lymphoma cell line



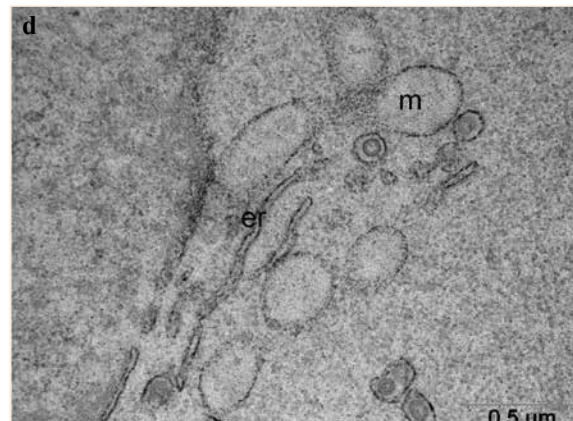
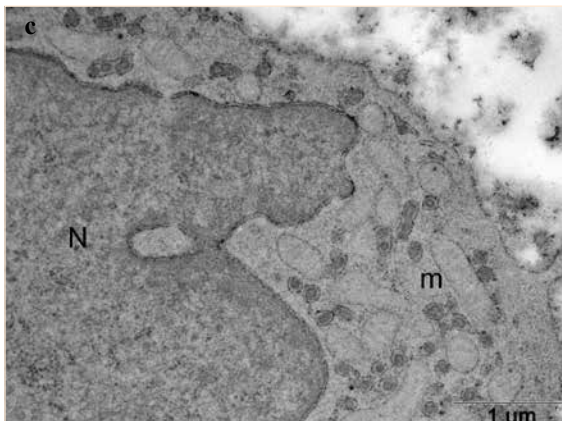
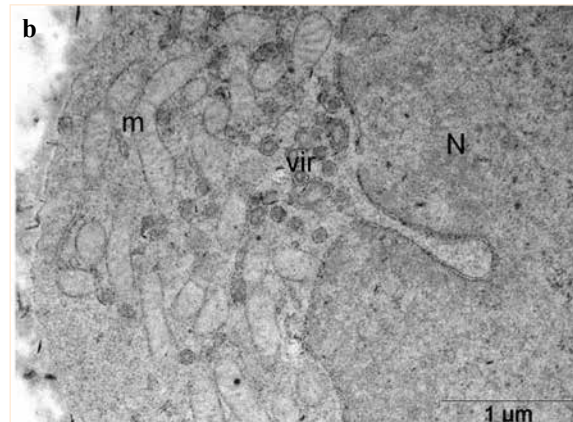
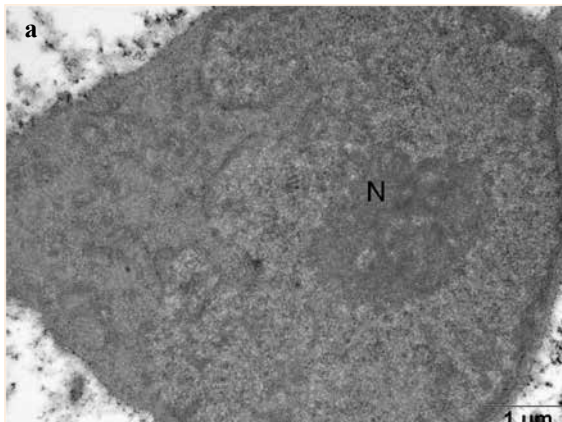
Resim 1: *: $p < 0,05$, 24 saat kontrol (K/24) ve 24 saat 0,5mg/mL (0,5/24) arasında anlamlı fark; *: $p < 0,001$, 48 saat kontrol (K/48) ve 48 saat 0,1mg/mL ve 0,5mg/mL (0,1/48, 0,5/48) arasında yüksek seviyede anlamlı fark**

da (IBM, New York, Amerika Birleşik Devletleri) Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi.

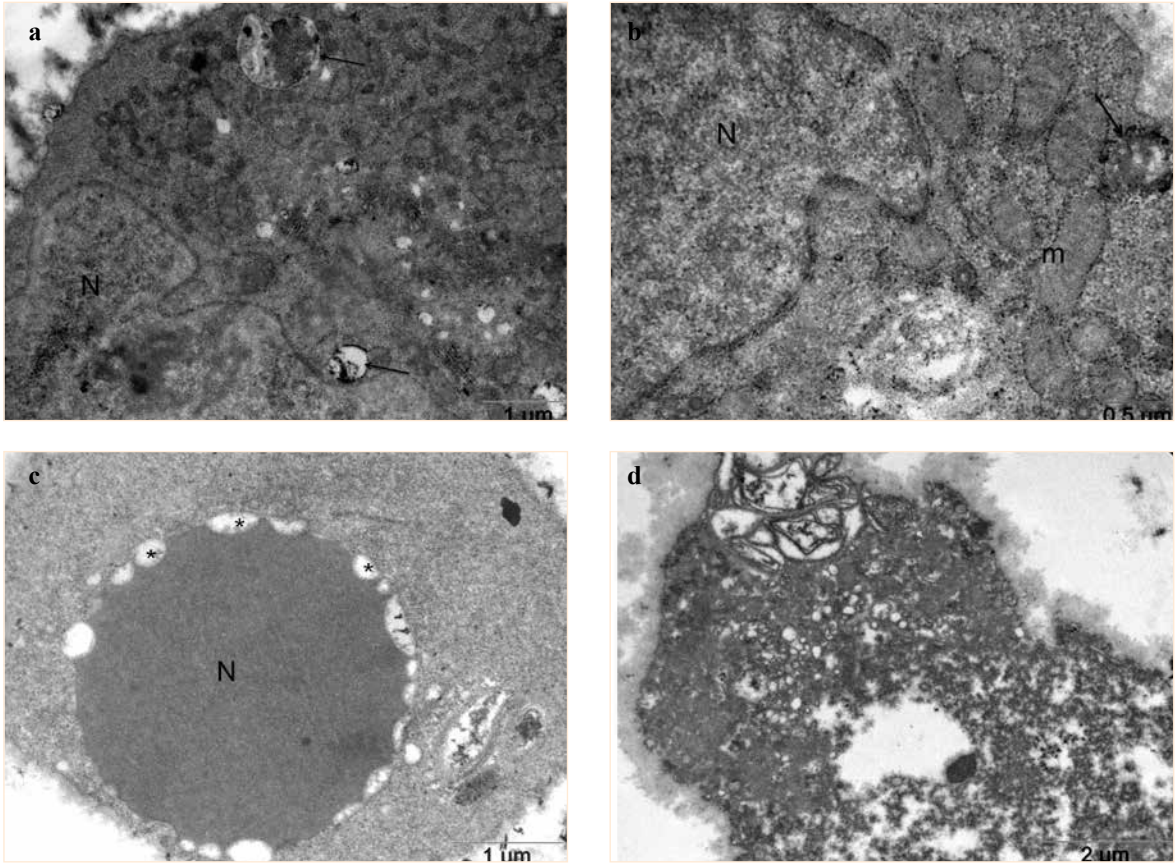
BULGULAR

Yirmi dördüncü saatte kontrol ve 0,1 mg/mL grubu arasında çoğalma indeksinde fark bulunmazken ($p > 0,05$) kontrol ve 0,5mg/mL grubu arasında anlamlı fark ($p < 0,05$) görüldü. Kırk sekizinci saatte, kontrol grubu ile 0,1 ve 0,5 mg/mL'lik gruplar arasında çoğalma indeksindeki düşüş çok yüksek seviyede anlamlı ($p < 0,001$) görüldü. Her iki deney grubu arasında hem 24. saatte hem de 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p > 0,05$) görülmedi (Resim 1).

Elektron mikroskopik incelemede hem 24. hem de 48. saate ait kontrol gruplarındaki hücreler oval ya da yuvarlak şekilli idi. Çekirdek zarı ve nükleer porlar belirgindi. Kromatin materyali kenarda heterokromatik alanların eşlik ettiği ökromatik özellikteydi. Çekirdekçik belirgindi. Sitoplazma



Resim 2 a-d. Kontrol grubuna ait hücrelerin elektron mikroskopik görüntüleri; 24 saatte Yac-1 Lenfoma hücresi genel görünümü (a); 48 saatte sitoplazmada Moloney Murine lösemi virüsü ve bol miktarda mitokondri (b-c) ve GER ve mitokondri (d) belirgin olarak izleniyor.



Resim 3 a-d. 0,1mg/mL TiO₂-NP uygulanmış gruba ait hücrelerin elektron mikroskop görüntüleri; 24 saat TiO₂-NP uygulanmış hücre dışında plazma membranına yakın konumda ve sitoplazmasında NP içeren vakuoller izleniyor (a-b), 48 saat TiO₂-NP uygulanmış hücre sitoplazmasında NP içeren vakuoller ve perinuklear aralıkta genişleme (yıldız) izleniyor (c), 48. saatte sitoplazma içeriği dejenere olmuş nekrotik hücre görüntüsü (d).

içerisinde lenfositleri lenfoma hücrelerine dönüştürmek üzere uygulanan Moloney murine lösemi virusu izlendi. Sitoplazmada mitokondri yoğunluğu fazlaydı ve mitokondrinin kristası belirgindi. (Resim 2 a-d).

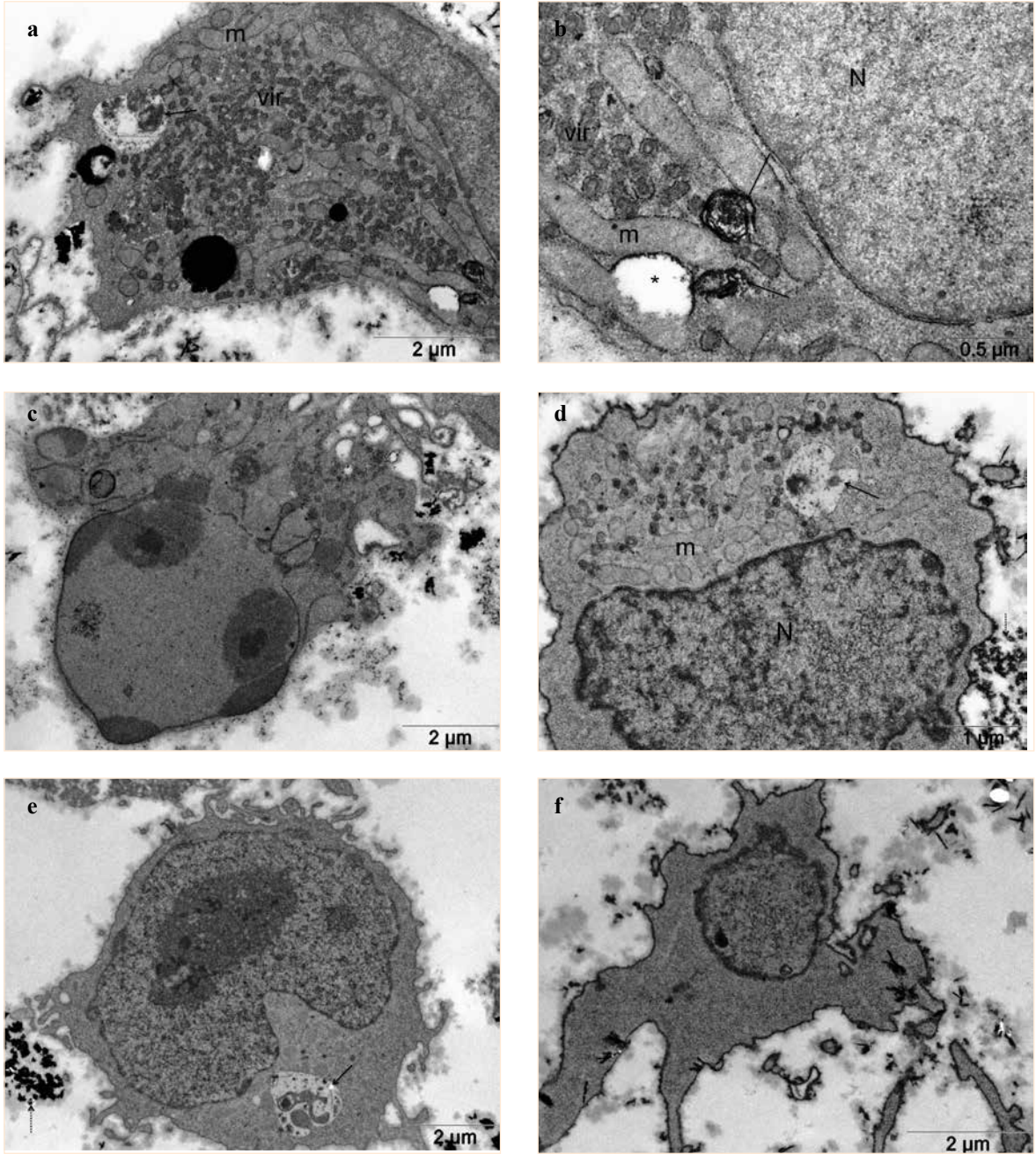
0.1mg/mL TiO₂-NP uygulanan hücrelerde 24 saatte kromatin materyali ve çekirdek zarında herhangi bir değişiklik izlenmedi. Sitoplazma içerisinde TiO₂-NP bulunan değişken boyutta vakuoller mevcuttu. Kırk sekiz saatlik grupta bazı hücrelerde genetik materyalin aşırı yoğun olduğu ve perinuklear aralıkta açılmaların bulunduğu izlendi. Sitoplazmada organeller belirgin izlenmiyordu. Ayrıca sitoplazma içerisinde nanoparçacık içeren vakuoller mevcuttu. Bütünlüğünü halen koruyan hücrelerin yanı sıra plazma zarı parçalanmış, nekrotik hücrelere de rastlandı. Bu hücrelerin sitoplazmasında TiO₂-NP'lerini içeren büyük vakuoller vardı. Sitoplaz-

mada yapısı bozulmuş ve krista kaybına uğramış mitokondri ve TiO₂-NP içeren çeşitli boyutlarda vakuollere rastlandı (Resim 3 a-d).

0.5mg/mL TiO₂-NP uygulanan hücreler incelendiğinde sitoplazmada TiO₂-NP birikimi içeren otofajik vakuoller mevcuttu. Mitokondri zarlarında ayrılma ve krista kaybı izlendi. Hücrelerde büzüşme mevcuttu. Bazı hücrelerde nükleer kondansasyon, mitokondri dejenerasyonu ve sitoplazmada kabarcık oluşumu ile ayırt edilen apoptotik hücre ölümünün tetiklenmiş olduğu görüldü. Sitoplazmada çevresinde nanoparçacık birikimine ayrıca NP içeren otofajik vakuollere de rastlandı (Resim 4 a-f).

TARTIŞMA

TiO₂-NP'leri hücreye özgün toksisite gösterir. TiO₂-NP'lerinin insan keratinosit HaCat hücreleri üzerindeki etkileri



Resim 4 a-f. 0,5mg/mL TiO₂-NP uygulanmış gruba ait hücrelerin elektron mikroskop görüntüleri;24. saatte sitoplazmada NP içeren vakuoller ve mitokondri hasarı (yıldız) izlenmekte (a-b), kondanse ve periferik genetik materyali ve bleb oluşumları ile apoptotik hücre morfolojisi izleniyor (c), 48. saatte hücre yüzeyinde ve sitoplazmasında NP birikimleri izleniyor (d-e), 48 saat TiO₂-NP uygulanması sonrası büzüşmüş hücre görünümü (f). N: nukleus, m: mitokondri, ER: endoplazma retikulumu, ok: nanoparçacık içeren otofajik vakuol, kesikli ok: sitoplazma dışındaki nanoparçacık kümesi, vir: virüs, yıldız: dejenere alanlar.

incelendiğinde hücre canlılığının doza bağlı olarak düştüğü ve ROT üretiminin arttığı bildirilmiştir (7). Thevenot ve ark. (8) farklı konsantrasyonlarda TiO_2 -NP'leri ile çeşitli tipte hücreler üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada TiO_2 -NP'leri en yüksek doz olan 10mg/mL'de 3T3 fibroblast hücrelerinde sitotoksik etki göstermemiştir. Fakat prostat tümör hücresi (JHU) ve Lewis akciğer karsinom (LLC) hücrelerinde 10mg/ml konsantrasyonda %50 ve %75 oranında hücre ölümüne sebep olduğu bildirilmiştir. İnsan monoblastoid hücrelerinde TiO_2 -NP'lerinin yüksek konsantrasyonlarda 24. ve düşük konsantrasyonlarda 48. saatte nekrozu tetiklediği bildirilmiştir (9). Çalışmamızda hücre canlılığı üzerine elde ettiğimiz bulgular önceki çalışmalar ile uyumludur. TiO_2 -NP'lerinin fibrosarkom hücreleri üzerinde Bax/Bak aracılı apoptotik yolağa bağlı olarak hücre ölümünü tetiklediği bildirilmiştir (10). Gümüş nanoparçacıklarının Dalton lenfoma hücrelerinde kaspaz 3 aktivasyonunu tetikleyerek antitumoral aktivite gösterdiği bilinmektedir (11). TiO_2 -NP'lerinin hücre sitoplazmasına klatrin ve kaveolin aracılı endositoz ile girdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (12). Sarhan ve Hussein'in yaptıkları çalışmada (13) Ag-NP'lerinin endositoz ile karaciğer Kupffer hücreleri içerisine alındığı endozom ve lizozomlardaki elektron mikroskopik görüntüleri ile bildirilmiştir. Titanyum dioksit gibi metal oksit nanoparçacıklarının diğer nanoparçacıklara göre otofaji oluşturmada daha etkili oldukları bilinmektedir. Bunun nedeni hücrelerde oksidatif stres ve katyonik hasarı artırma özelliklerine bağlıdır. Lopes ve ark. (14) yaptıkları çalışmada TiO_2 -NP'leri ile muamele edilen HaCat hücrelerinde filopod oluşumu ve 24. saat ve sonrasında ise sitoplazmanın her yerinde ve perinükleer alanın çevresinde otofagozomlar ile sarı NP birikimlerine rastladıklarını bildirmişlerdir. Geçirimli elektron mikroskobu ile yapılan incelemede TiO_2 -NP'lerinin beyin endotel hücrelerinde sitoplazma içerisinde küçük ve büyük endozom ve lizozomlarda biriktiği ve otofajiyi tetikledikleri bildirilmiştir (15). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak TiO_2 -NP'leri uygulanmış olan gruplarda hücrelerin sitoplazmalarında otofajik vakuollerin içerisinde TiO_2 -NP'lerinin birikmiş olduğunu gördük. Otofaji, duruma bağlı olarak hücrenin yaşamına devam etmesini sağlayabileceği gibi hücreyi ölüme de götürebilen bir süreçtir. Otofaji çift zarlı otofagozomların oluşması ve sonrasında lizozomlar ile birleşerek oluşturulan otofagolizozomlarda içeriğin asit hidrolazlar ile parçalanmasıdır. Oksidatif stres, açlık, DNA hasarı, mitokondri hasarı gibi stres durumlarında otofaji hücrenin

canlılığını sürdürebilmesi için girdiği bir süreçtir. Bu durumda otofaji ile elde edilen amino asit ve yağ asitleri yeni protein ve ATP üretimi için kullanılır ve hücre yaşamaya devam etmeye çalışır (16,17,18). Otofaji, hücrenin kendisini strese karşı savunma mekanizması olarak görünse de stresin fazla miktarda olması veya uzun süre devam etmesi durumunda hücre ölümüne sebep olabilir ve ayrıca uyarıya ve hücre tipine bağlı olarak apoptoz ya da nekroz gibi hücre ölüm tiplerini tetikleyebilir (19). Otofaji hücrelerin yaşadıkları mikro çevreye gelen ve bir stres unsuru olan nanoparçacıkları ortadan kaldırmak üzere verdikleri bir tepki olabilir. Bununla birlikte ortamda aşırı nanoparçacık varlığı hücreyi aşırı zorlayarak otofaji kaynaklı hücre ölümünü tetikleyebilir (16,20). Biz çalışmamızda hücrelerde nanoparçacık içeren otofajik vakuol birikimlerinin yanında doza bağlı olarak hücrelerde nekrotik ve apoptotik hücre ölümlerine ait bulgulara rastladık. Çalışmamızda kullandığımız TiO_2 -NP'leri immün sisteme ait olan lenfoma hücrelerinde hücre savunma süreci olan otofaji üzerinden farklı çeşitlilikte hücre ölümleri tetikleyebilir. Wang ve ark. (21) A549 hücrelerinde in vitro TiO_2 -NP uygulamasının hücre canlılığını azalttığını ve apoptotik cisim oluşumunu tetiklendiğini bildirmişlerdir. Yapılan diğer çeşitli çalışmalarda da TiO_2 -NP'lerinin BEAS-2B hücrelerinde (22), kemirgen mikrogliya N9 hücrelerinde (23) ve fare epidermal JB6 hücre soyunda (24) konsantrasyon ve zamana bağlı olarak hücre canlılığını azalttığı ve apoptozu tetiklediği bildirilmiştir. Vamanu ve ark. (9) TiO_2 -NP'lerinin U937 hücreleri üzerindeki olası toksik etkilerini incelerken nükleer fragmentasyon, zarlarda kabarcık oluşumu, kromatin kondansasyonu gibi apoptotik modifikasyonların yanı sıra en düşük doz uygulamalarında hücre şişmesi, nükleer decondansasyon ve hücre parçalanması gibi nekrotik hücre ölümü bulgularına rastladıklarını da bildirmişlerdir. Bulgularımız bu çalışmalarda elde edilmiş sonuçlar ile uyumludur.

SONUÇ

TiO_2 -NP'leri günlük hayatımızda yaygın olarak kullanılmakta ve çevremizi ve bizi dolaylı ve doğrudan etkilemektedir. Lenfoma hücreleri üzerinde çalışmamızda hücre düzeyinde toksik etki gösteren düşük dozların hücre döngüsü üzerindeki etkilerini hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği yeni çalışmalarla aydınlatılması gereken bir soru olarak kabul edilebilir.

Etik Komite Onayı: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles

Effects of titanium dioxide nanoparticles' on YAC-1 lymphoma cell line

for Medical Research Involving Human Subjects”) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Çalışmamız deney hayvanı ya da klinik insan çalışması olmadığı ve in vitro kültür ortamında YAC-1 lenfoma hücre soyu kullanılarak yapıldığı için hasta onamı gerekmemektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – T.K., A.E., H.S.M., S.D., S.S.; Tasarım – T.K., A.E., H.S.M., S.D., S.S.; Denetleme – T.K., A.E., H.S.M., S.D., S.S.; Kaynaklar – S.D.; Malzemeler – S.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – T.K., A.E., H.S.M., S.D.; Analiz ve/veya Yorum – T.K., A.E., H.S.M.; Literatür Taraması – T.K.; Yazıyı Yazan – T.K.; Eleştirel İnceleme – T.K., S.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”.

Informed Consent: Informed consent is not necessary since our study was performed using the YAC-1 lymphoma cell line in vitro and conducted neither on animals nor as a clinical trial.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – T.K., A.E., H.S.M., S.D., S.S.; Design – T.K., A.E., H.S.M., S.D., S.S.; Supervision - T.K., A.E., H.S.M., S.D., S.S.; Resources – S.D.; Materials – S.D.; Data Collection and/or Processing – T.K., A.E., H.S.M., S.D.; Analysis and/or Interpretation - T.K., A.E., H.S.M.; Literature Search - T.K.; Writing Manuscript - T.K.; Critical Review - T.K., S.S.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Bajaj VK, Goyal A, Sharma G, Sharma KB, Gupta RS. Synthesis of CdS nanoparticle and reveal its effect

- on reproductive system of male Albino rats. *BioNanoSci* 2013;3(1):58-66. [\[CrossRef\]](#)
2. Zhang X, Li W, Yang Z, Toxicology of nanosized titanium dioxide: an update. *Arch Toxicol* 2015;89(12):2207-2217. [\[CrossRef\]](#)
3. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J, Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol* 2013;10:15 [\[CrossRef\]](#)
4. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2006. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 86.).
5. Bharali DJ, Khalil M, Gurbuz M, Simone TM, Mousa SA. Nanoparticles and cancer therapy: A concise review with emphasis on dendrimers. *Int J Nanomedicine* 2009;4:1-7.
6. Vinardell MP, Mitjans M. Antitumor activities of metal oxide nanoparticles. *Nanomaterials (Basels)* 2015;5(2):1004-21. [\[CrossRef\]](#)
7. Xue C, Wu J, Lan F, Liu W, Yang X, Zeng F, et al. Nano titanium dioxide induces the generation of ROS and potential damage in HaCaT cells under UVA irradiation. *J Nanosci Nanotechnol* 2010; 10(12):8500-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Thevenot P, Cho J, Wavhal D, Timmons R.B, Tang L. Surface chemistry influence cancer killing effect of TiO₂ nanoparticles. *Nanomedicine* 2008;4(3):226-236. [\[CrossRef\]](#)
9. Vamanu CI, Cimpan MR, Hol PJ, Sornes S, Lie SA, Gjerdet NR. Induction of cell death by TiO₂ nanoparticles: Studies on a human monoblastoid cell line. *Toxicol in Vitro* 2008;22(7):1689-1896. [\[CrossRef\]](#)
10. Zhu Y, Eaton JW, Li C. Titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles preferentially induce cell death in transformed cell in a Bak/Bax- independent fashion. *PLoS ONE* 2012;7(11):1-11. [\[CrossRef\]](#)
11. Luo YH, Chang LW, Lin P. Metal-Based Nanoparticles and the Immune System: Activation, Inflammation, and Potential Applications. *BioMed Res Int* 2015;143720 [\[CrossRef\]](#)
12. Thurn KT, Arora H, Paunesku T, Wu A, Brown EMB, Doty C, et al. Endocytosis of titanium dioxide nanoparticles in prostate cancer PC-3M cells. *Nanomedicine* 2011;7(2):123-130. [\[CrossRef\]](#)
13. Sarhan OMM, Hussein RM. Effects of intraperitoneally injected silver nanoparticles on histological structures and blood parameters in the albino rat. *Int J Nanomedicine* 2014;9:1505-1517.
14. Lopes VR, Vesa Loitto V, Audinot JN, Bayat N, Gutleb AC, Cristobal S. Dose dependent autophagic effect of titanium dioxide nanoparticles in human HaCaT

- cells at non cytotoxic levels. *J Nanobiotechnology* 2016;14:22. [\[CrossRef\]](#)
15. Halamoda KB, Chapuis BC, Guney-Ayra S, Juillerat-Jeanneret L. Induction of oxidative stress, lysosome activation and autophagy by nanoparticles in human brain-derived endothelial cells. *Biochem* 2012;441(3):813-821. [\[CrossRef\]](#)
 16. Chen Y, Azad MB, Gibson SB. Superoxide is the major reactive oxygen species regulating autophagy. *Cell Death and Differ* 2009;16(7):1040-52. [\[CrossRef\]](#)
 17. Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict? *J Clin Invest* 2005;115(10):2679-88 [\[CrossRef\]](#)
 18. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *Journal Pathol* 2010;221(1):3-12. [\[CrossRef\]](#)
 19. Krysko DV, Kaczmarek A, Vandenabeele P. Molecular Pathways of Different Types of Cell Death: Many Roads to Death. *Phagocytosis of Dying Cells: From Molecular Mechanisms to Human Diseases*; 2009:p.3-31.
 20. Azad MB, Chen Y, Gibson SB. Regulation of autophagy by reactive oxygen species (ROS): implications for cancer progression and treatment. *Antioxid Redox Signal* 2009;11(4):777-90. [\[CrossRef\]](#)
 21. Wang Y, Cui H, Zhou J, Li F, Wang J, Chen M, et al. Cytotoxicity, DNA damage, and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22(7):5519-30. [\[CrossRef\]](#)
 22. Parka EJ, Yib J, Chungc KH, Ryud DY, Choie J, Park K. Oxidative stress and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. *Toxicol Lett* 2008;180(3):222-9. [\[CrossRef\]](#)
 23. Li XB, Xu SQ, Zhang ZR, Schluesener HJ. Apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in cultured murine microglia N9 cells. *Chinese Sci Bull* 2009;54(20):3830-36. [\[CrossRef\]](#)
 24. Zhao J, Bowman L, Zhang X, Vallyathan V, Young SH, Castranova V, et al. Titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles induce JB6 cell apoptosis through activation of the caspase-8/Bid and mitochondrial pathways. *J Toxicol Environ Health A* 2009;72(19):1141-9. [\[CrossRef\]](#)

EFFECT OF MULTIDISCIPLINARY BOARD ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ENDOCRINE DISEASES

MULTİDİSİPLİNER KURULUN ENDOKRİN HASTALIKLARIN TANI VE TEDAVİSİNE ETKİSİ

Hamid Ahmet KABULİ* , Ahmet Cem DURAL* , Cevher AKARSU* ,
Mustafa Gökhan ÜNSAL** , İlkay HALICIOĞLU* , Pınar KARAKAYA*** ,
Ravza YILMAZ**** , Deniz GÜZEY* , Halil ALIŞ* 

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the outcomes of our multidisciplinary endocrine board (MEB) which is established for more specific treatment management of the patients with endocrine gland diseases.

Material and Methods: The MEB is established at 2012 in our institution. Prior to this date, the setup of board was a general tumor board (GTB) in which mostly malignant cases were discussed. The records of GTB rounds from January 2009 to September 2012, the records of MEB rounds from September 2012 to December 2014 and the endocrine surgery cases performed at our department since 2009 were retrospectively analyzed and compared.

Results: A total of 1012 patients were included the study. In GTB period, 336 patients, in MEB period, 599 patients underwent surgery for endocrine diseases. Only 94 of these patients who underwent surgery were discussed at GTB, despite that, 582 cases were discussed at MEB ($p<0.001$). Benign, suspicious or malignant thyroid gland diseases ($n=396$) were most commonly discussed (68%) at MEB. The total number of surgery for endocrine cases, thyroid, parathyroid and adrenal gland diseases were increased after the establishment of the MEB ($p=0.06$, $p=0.13$, $p=0.04$ and $p=0.09$, respectively) when compared with GTB. Also the number of surgery for thyroid cancer and the requirement of prophylactic and therapeutic neck dissection were increased ($p=0.10$ and $p=0.03$, respectively).

Conclusion: In a field as complex as endocrine diseases, a special board should increase the quantity of more sophisticated cases, as well as the quality and effectiveness of disease management rather than a GTB.

Keywords: Endocrine system diseases; Interdisciplinary communication; Specialty boards

ÖZET

Amaç: Endokrin bez hastalığı olan hastalara daha spesifik tedavi yönetimi sağlanabilmesi amacı ile kurulmuş olan multidisipliner endokrin kurulumuza (MEK) ait sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kurumumuzda MEK 2012 yılında kurulmuştur. Bu tarihten önce, konseyin şekli genel tümör kurulu (GTK) olup, daha çok habis olgular tartışılmakta idi. Ocak 2009 -Eylül 2012 yıllarına ait GTK, Ekim 2012 – Aralık 2014

Cite this article as: Kabuli H.A., Dural A.C., Akarsu C., Ünsal M.G., Halicioğlu İ., Karakaya P., Yılmaz R., Güzey D., Alış H. Effect of multidisciplinary board on the diagnosis and treatment of endocrine diseases. J Ist Faculty Med 2018; 81(1): 25-31.

Dergiye geldiği tarih/Date received: 11.04.2017 – **Dergiye kabul edildiği tarih/Date accepted:** 06.02.2018

* University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of General Surgery and ***Department of Endocrinology, Istanbul

**Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Aydın

**** Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Radiology, Istanbul

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: cemdural@hotmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 81 • Sayı / Number: 1 • Yıl/Year: 2018

yıllarına ait MEK kayıtları ve kliniğimizde 2009 yılından beri ameliyat edilen endokrin cerrahi olgularına ait tıbbi kayıtlar retrospektif olarak değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 1012 hasta çalışmaya dahil edildi. GTK döneminde 336 hasta, MEK döneminde 599 hasta endokrin hastalıklar nedeniyle ameliyat edildi. Ameliyat edilen hastalardan 94'ü GTK'unda tartışılırken, 582'si MEK'unda tartışıldı ($p<0,001$). MEK'de çoğunlukla selim, şüpheli veya malign tiroid bezi hastalıkları ($n=396$) tartışıldı (%68). Tüm endokrin olgular, tiroid, paratroid ve adrenal gland hastalıkları için ameliyat sayıları MEK'unun kurulmasından sonra arttı ($p=0,06$; $p=0,13$; $p=0,04$ ve $p=0,09$, sırasıyla). Aynı zamanda, tiroid kanseri ameliyatı sayısı ve profilaktik veya terapötik boyun diseksiyonu gereksinimi de arttı ($p=0,10$ ve $p=0,03$, sırasıyla).

Sonuç: Endokrin hastalıklar gibi kompleks bir alanda, GTK'una kıyasla özel bir kurul daha sofistike olguların sayısını, aynı zamanda hastalık yönetiminin kalite ve verimini artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Endokrin sistem hastalıkları; disiplinler arası iletişim; özel kurullar

INTRODUCTION

Multidisciplinary disease management to the highest possible standards has become increasingly important when oncological surgical approaches are planned (1,2). Inter-departmental networks are greatly strengthened by the now commonplace mortality and morbidity meetings, consultations, and meetings co-organized by various clinics (2,3). Indeed, the standards of tumor boards required by the American National Institute of Health Standards were redefined in 2012 (4). At that time, the American Surgical Association made it mandatory for the tumor board to prospectively discuss all cases and decide on treatment options. This is a part of the accreditation program of the Cancer Commission (4).

Implementation of appropriate cancer treatment, dictated by the highest standards, is at least as important as early diagnosis (2). In our country, as is also true worldwide, major efforts are being made to define and improve the necessary standards (5). For the management of diseases of the endocrine system, particularly thyroid cancer, it is essential to define the most appropriate treatment plan and to implement logical disease management. It is necessary to develop appropriate guidelines, to evaluate the various treatment options and adjuvant therapies, and to schedule optimal follow-up (6). Endocrine system diseases are generally sophisticated, and interdisciplinary communication is integral to any discussion of histopathological findings (6).

Appropriate management, with avoidance of unnecessary diagnostic procedures and efficient use of time, can be achieved using a multidisciplinary approach. Moreover, such an approach enhances the perspective of all participants and improves the knowledge of novice doctors and other professional caregivers (5).

The literature contains a great deal of information on the positive effects of multidisciplinary boards (MB) in terms of follow-up strategies and the survival of cancer patients (6-8). However, a few data are available on the impacts of MBs on the care of patients with non-cancerous diseases, in the context of either long-term follow-up or treatment. In addition, little has appeared on the diagnosis, follow-up, or treatment of this complex group of disorders.

Here, we evaluated the role played by a specific MB established at our clinic to discuss both malignant and non-malignant endocrine disease requiring surgery, in terms of diagnosis, follow-up, and treatment.

MATERIALS AND METHODS

In our institution, all surgical cases for malignant diseases were discussed by a single MB prior to 2012. The design of this board was a general tumor board (GTB) and the primary purpose was to discuss the oncological cases. Hence, all thyroid patients with suspicious for malignancy were also evaluated at GTB. However, no any benign thyroid diseases for surgical indication or any parathyroid gland diseases were discussed in these meetings. Adrenal masses were discussed on GTB when detected in our surgical or urological outpatient clinics and imaging studies. Furthermore, GTB was consisted of surgeons, radiologist, pathologists, medical and radiation oncologists and there were no endocrinologists or specialists of nuclear medicine. In September 2012, instead of GTB, 4 different MBs were established such as Breast, Endocrine, Gastrointestinal and Hepatobiliary Surgery and separate weekly rounds were planned (9). Thus, the multidisciplinary endocrine board (MEB) consisted of endocrine surgeons, endocrinologists, pa-

Endokrin hastalıklar için multidisipliner kurullar

thologists, radiologists and specialists of nuclear medicine (9). All organizational aspects, details of the format and patient evaluation algorithm of the MEB was described in our previous study (9).

According to this, after 2012, all thyroid gland patients with hyperthyroidism (Basedow Graves, toxic multinodular disease, solitary toxic nodule), all suspicious thyroid nodules (\geq Bethesda 3 cytology findings), benign thyroid gland diseases with possible surgical indications (large goiters, retrosternal goiters) are discussed. The patients with benign findings but obvious indications for surgery according to our department's criterias were not presented at MEB (9). Moreover, all parathyroid gland (primary or secondary hyperparathyroidism) and adrenal gland pathologies were also reviewed. Patients histopathologically reported as malignant were also reviewed at the weekly MEB meetings (9). Patient information to be reviewed was registered in a board form within our hospital information management system by the providing physician, and prior to each meeting, was e-mailed to all MEB members by the officer of the board before the meeting. All decisions made in MEB meetings were recorded to online database by the board officer. After each meeting, the relevant physicians advised patients about MEB decisions, completed all necessary pre-operative work-up, and provide patient guidance. Informed consent form was obtained from all patients before surgical or interventional procedures.

For this study, medical records of all patients who underwent surgery for endocrine diseases, the weekly GTB records from 2009 to September 2012, the weekly MEB records from September 2012 to December 2014

were analyzed in terms of the contributions made by specialists in general surgery, endocrinology, nuclear medicine, pathology, and radiology, the outpatient and inpatient medical and surgical records studied, reference to the average numbers of patients discussed weekly and monthly, the department that presented patients for discussion, MEB treatment recommendations, the work-up requested by MEB, the number of MEB rounds for the re-evaluation of the same patient, the specific conditions evident at admission and any increase in the number of such conditions after MEB evaluation; by interventions; and by the time elapsed from discussion by the MEB to treatment. All data were evaluated retrospectively and compared to data available from the GTB period if available. Thus, we compared the numbers of admissions to our department and interventions of patients with parathyroid and adrenal gland diseases, and all aspects of thyroid gland diseases before and after the establishment of the MEB.

Data were entered into a computerized database (Microsoft Excel 2007, Microsoft Inc., Redmond, WA) and encrypted for individual privacy protection. Approval by the local Ethics Committee was obtained on August 31, 2015 (File Number: 2015-137) and the study has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

Data were evaluated using JMP® software version 10.0.0 (SAS®, Cary, NC). Means \pm standard deviations or medians (ranges) are presented. The chi-squared test was used to compare categorical variables. Student's t-test was used to compare continuous variables.

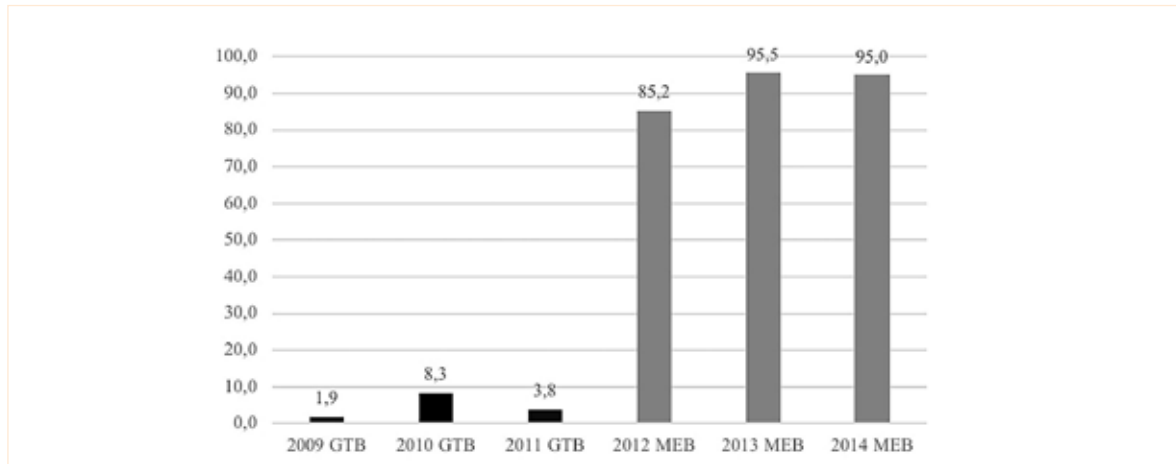


Figure 1. Endocrine cases discussed at GTB and MEB per year.

Multidisciplinary board for endocrine diseases

A p value < 0.05 was considered to reflect statistical significance.

RESULTS

A total of 1012 patients were included to study. Of these, 935 underwent surgery for endocrine diseases. In the GTB period 336 patients, in the MEB period 599 patients underwent surgery. Due to the design of two different board meetings; 118 of these patients were discussed at GTB and medical treatment or follow-up was considered to 24 of these, 582 patients were discussed at MEB and medical treatment of follow-up was considered to 53 of these patients. The number of patients discussed for endocrine diseases was higher and the rate of their presentation in a MB was higher in the MEB rounds ($p < 0.001$) (Figure 1). A total of 288 patients (49.5%) were presented to the MEB by department of General Surgery, 213 (36.5%) by Endocrinology, 51 (8.8%) by Pathology, and 30 (5.2%) by Nuclear Medicine (Figure 2). The median weekly and monthly numbers of cases discussed were 6 (2-14) and 23 (12-47), respectively.

In the MEB meetings, the majority of presented cases was thyroid gland diseases ($n=396$; 68%) (Figure 3). Patients with suspicious or confirmed malignant cytology findings were 45.2% ($n=179$) of the thyroid cases followed by benign thyroid pathologies 41.9% ($n=166$) discussed in terms of their surgical indications. Thirty two patients (8.1%) directly presented by the department of Pathology and were discussed in terms of their histopathological findings. For the remaining 19 patients (4.8%), follow-up or further evaluation was considered. A hundred nineteen patients (20.4%) were presented as parathyroid gland diseases, a follow-up was considered in 4 patients. Remaining 115 patients underwent surgery after completing blood and imaging studies. Most of the parathyroid cases ($n=113$; 94.9% of total parathyroid gland diseases discussed at MEB) were presented by the department of Endocrinology after completing their work-up. Thus, a surgical intervention was mostly considered to these patients at MEB. A total of 67 patients (11.5%) had adrenal gland diseases, 37 of them underwent surgery after their pre-operative work-up and follow-up was considered for the remaining 30 of the patients.

Of all patients, 84% ($n=489$) were presented to the MEB only once, 13.9% ($n=81$) twice, and 2.1% ($n=12$) more than twice, to evaluate follow-up or to confirm additional test results. At 10 of these 93 patients the treatment decision was changed (10.7%). Compared with the GTB

period, total number of endocrine surgeries, thyroid, parathyroid and adrenal gland surgeries were increased ($p=0.06$, $p=0.13$, $p=0.04$ and $p=0.09$, respectively) (Figure 4). The number of malignant thyroid cases and the requirement of prophylactic or therapeutic neck dissection were also increased ($p=0.10$ and $p=0.03$, respectively) (Figure 5 and Figure 6).

DISCUSSION

The value of MB meetings in terms of cancer diagnosis, treatment, and survival rates was first demonstrated in 1975 by Berman et al. (10). Subsequently, many oncologists and other specialists have advocated the establishment of such boards, and regular meetings of the boards, to improve the quality of disease management (11-13). Wright et al. (1) developed Canadian guidelines on the standards to be met by a multidisciplinary coun-



Figure 2. The distribution of the cases presented in the MEB by departments.

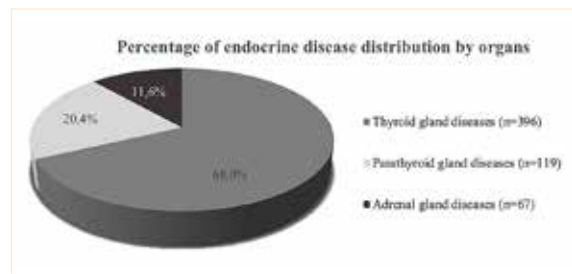


Figure 3. Distribution of diseases discussed in the MEB.

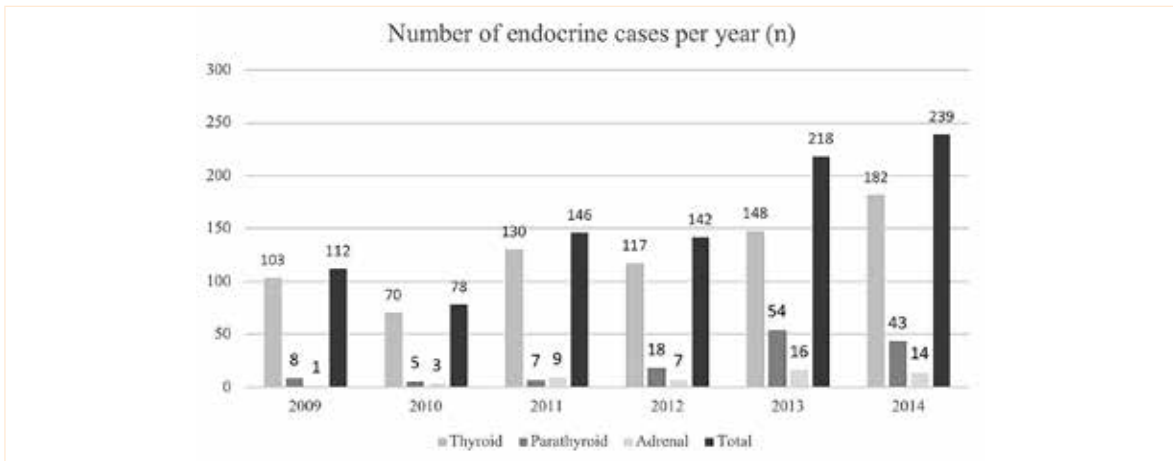


Figure 4. Distribution of patients who underwent thyroid, parathyroid and adrenal gland surgery in our department before and after the establishment of MEB in 2012. Total number of endocrine surgeries, thyroid, parathyroid and adrenal gland surgeries were increased ($p=0.06$, $p=0.13$, $p=0.04$ and $p=0.09$, respectively).

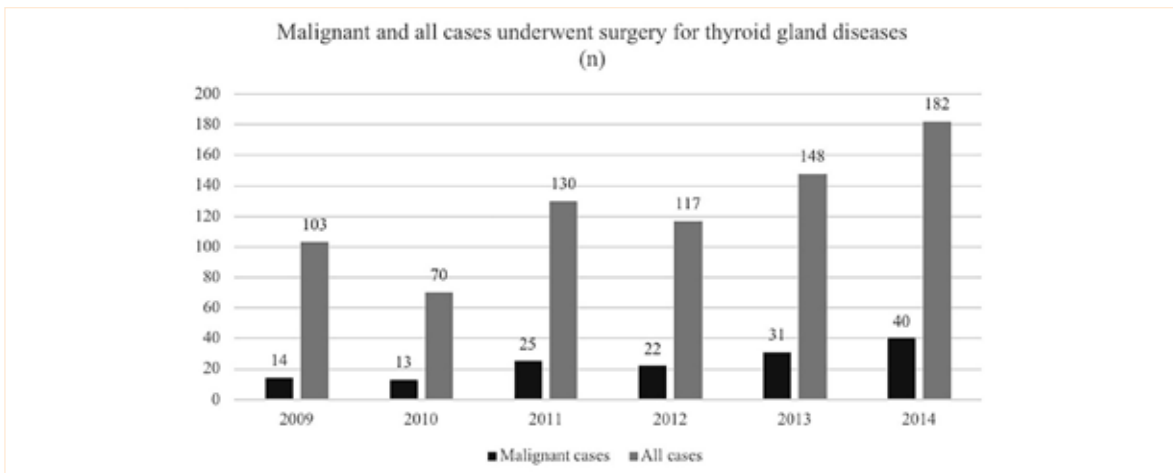


Figure 5. Distribution of thyroid cases including the number of malignant cases before and after the establishment of MEB in 2012. The rate of surgery for malignant thyroid cases increased from 14 (13.5%) per year to 40 (21.9%) per year ($p=0.1$).

cil in 2006. The American Thyroid Association working group, reporting in 2012, emphasized the importance of communication between the medical and surgical disciplines involved in treatment of thyroid cancer. It was considered essential to evaluate both preoperative and operative findings. Indeed, the assessment of risk was as important as the histopathological data in determining the appropriate adjuvant treatment and follow-up (6). Most recent articles on MBs indicate that board discussions afford positive results in terms of diagnosis, treatment, management, and survival rates of cancer patients.

Stephan et al. (7) evaluated the effects of board discussions on the diagnosis, staging, and treatment plans for patients with head-and-neck tumors. In their study, examination of 9 weeks of board records showed that 120 patients were evaluated. Diagnoses were changed for 8% of patients, treatment plans were changed for 16%, and both diagnoses and treatment plans were changed for approximately 27%.

Hagen et al. (8) examined the effects of an MB on clinical decision-making for patients with gastrointestinal malignancies. Board discussions on 252 patients result-

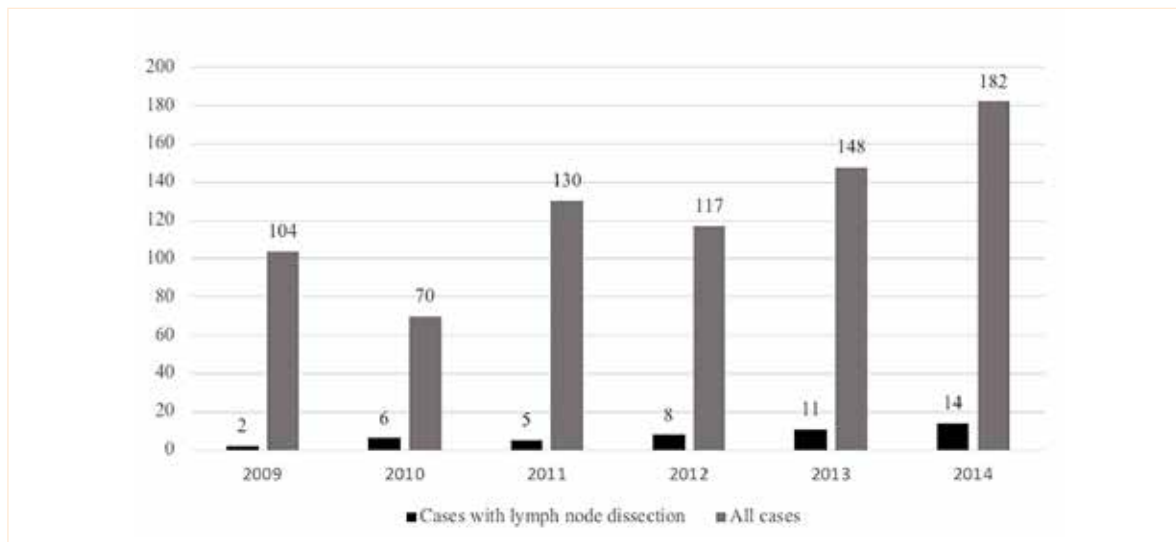


Figure 6. Distribution of prophylactic or therapeutic neck dissection in malignant cases before and after the establishment of MEB in 2012. The number of prophylactic or therapeutic lymph node dissection increased from 2 (1.9%) per year to 14 (7.6%) per year ($p=0.03$).

ed in changes in treatment plans for 34.5% of patients. In our study, 92 patients were discussed in more than one MEB round. At 10 of these patients, the treatment decision was changed (10.7%).

In the present study, the number of surgical interventions for all endocrine diseases, adrenal and parathyroid gland diseases were increased ($p=0.06$, $p=0.09$ and $p=0.04$, respectively) compared with the GTB period (Figure 4). Furthermore, the number of patients with thyroid malignancies who underwent surgery and the number of neck dissections for malignant disease were increased ($p=0.10$ and $p=0.03$, respectively) (Figure 5 and 6). We believe that, MEB employs a unified nomenclature, which facilitates appropriate disease management and increases the volume of more sophisticated endocrine cases in our surgery department.

Most of MBs principally discuss cancer. However, as endocrine diseases are complex, even the optimal management of benign pathologies is sometimes debatable. The literature contains data on boards reviewing benign diseases. Indeed, Traynor et al. (14) showed that patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS, which is benign but associated with high mortality) who were followed-up and treated in a multidisciplinary clinic lived an average of 7.5 months longer than those who were followed-up and treated in a general neurology clinic. The annual mortality rate fell by 30%. According to this, 215 patients (48.3%) with benign thyroid gland

diseases were discussed at the MEB rounds in our study. In recent decades, MBs that consider oncological and breast surgeries have become the centers of disease management. In the complex field of endocrine surgery, we found that meetings independent of the general board, thus specialized meetings designed for endocrine disorders, were very valuable. In the present study, our surgery department presented 49.5% of all patients; other departments presented the remaining 50.5% of patients. This reflects reciprocal information exchange and good interdisciplinary communication; all branches conducted sophisticated planning prior to introducing patients for MB discussion. We believe that this generates good long-term results in terms of diagnosis, treatment, and follow-up.

Limitations

The retrospective design is the major limitation of this study. Another limitation was the different format of the boards: Adequate number of patients were achieved but no data was available for some of the parameters of MEB in the GTB period for the analysis. Thus, only available data for both periods were included in the analysis. Also, the period of the study consists just two years for each period and only short term effects of the boards are given such as patient profile, decision making and short term results relevant with the MEB results. Due to survival rate of the endocrine diseases is longer

Endokrin hastalıklar için multidisipliner kurullar

than other malignancies, the study period may not be sufficient for the oncologic outcomes of these multidisciplinary boards. Therefore, a prospective study for the long term effects of the multidisciplinary endocrine boards and its surgical outcomes would be a topic for another clinical study.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital (2015-137)

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed

Author Contributions: Concept – H.A.K., C.A.; Design – A.C.D., M.G.Ü.; Supervision – D.G., R.Y.; Resources – İ.H., P.K. Materials – İ.H., H.A.K.; Data Collection and/or Processing – İ.H., H.A.K., M.G.Ü.; Analysis and/or Interpretation – A.C.D., C.A., D.G., P.K., H.A.; Literature Search – İ.H., M.G.Ü, H.A.K.; Writing Manuscript – H.A.K., A.C.D.; Critical Review – H.A., R.Y., P.K., C.A.; Other – İ.H., R.Y., D.G.

Acknowledgement: We would like to thank Drs. Meral Mert and Ozlem Selçukbiricik, specialists in the Department of Endocrinology; Dr. Murat Sipahi and Dr. Aysel Koyuncu, specialists in the Department of Nuclear Medicine; and Dr. Hürriyet Turgut, specialist in the Department of Pathology for their valuable contributions to this study.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır. (2015-137)

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız

Yazar Katkıları: Fikir – H.A.K., C.A.; Tasarım– A.C.D., M.G.Ü.; Denetleme – D.G., R.Y.; Kaynaklar – İ.H., P.K. Malzemeler – İ.H., H.A.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – İ.H., H.A.K., M.G.Ü.; Analiz ve/veya Yorum –

A.C.D., C.A., D.G., P.K., H.A.; Literatür Taraması – İ.H., M.G.Ü, H.A.K.; Yazıyı Yazan – H.A.K., A.C.D.; Eleştirel İnceleme – H.A., R.Y., P.K., C.A.; Diğer – İ.H., R.Y., D.G.

Teşekkür: Bu çalışmadaki değerli katkılarından dolayı Endokrinoloji Bölümünden Uzm. Dr. Meral Mert ve Uzm. Dr. Özlem Selçuk Biricik'e, Nükleer Tıp Bölümünden Uzm. Dr. Murat Sipahi ve Uzm. Dr. Aysel Koyuncu'ya, Patoloji Bölümünden Uzm. Dr. Hürriyet Turgut'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

1. Wright FC, De Vito C, Langer B, Hunter. Multidisciplinary cancer conferences: a systematic review and development of practice standards. *Eur J Cancer* 2007;43(6):1002-10. [\[CrossRef\]](#)
2. Nguyen NP, Vos P, Lee H, Borok TL, Karlsson U, Martinez T et al. Impact of tumor board recommendations on treatment outcome for locally advanced head and neck cancer. *Oncology* 2008;75(3-4):186-91. [\[CrossRef\]](#)
3. Santoso JT, Schwertner B, Coleman RL, Hannigan EV. Tumor board in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(2):206-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Keating NL, Landrum MB, Lamont EB, Bozeman SR, Shulman LN, McNeil BJ. Tumor boards and the quality of cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(2):113-21. [\[CrossRef\]](#)
5. Güler SA, Cantürk NZ. Multidisciplinary breast cancer teams and proposed standards. *Ulus Cerrahi Derg* 2014;31(1):39-41.
6. Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB 3rd, Pasieka JL, Randolph GW, Shaha AR et al; American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2012;22(4):395-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Wheless SA, McKinney KA, Zanation AM. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143(5):650-4. [\[CrossRef\]](#)
8. van Hagen P, Spaander MC, van der Gaast A, van Rij CM, Tilanus HW, van Lanschot JJ, et al. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. Impact of a multidisciplinary tumour board meeting for upper-GI malignancies on clinical decision making: a prospective cohort study. *Int J Clin Oncol* 2013;18(2):214-9. [\[CrossRef\]](#)

The multidisciplinary board for endocrine diseases

9. Dural AC, Akarsu C, Unsal MG, Büyükaşık S, Çelik MF, Soyuluk Selçukbiricik Ö, et al. Multidisciplinary management of surgery for thyroid diseases: Analysis of five years with the experience of Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital. *Endokrinolojide Diyalog* 2015;12(1):1-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Berman HL. The tumor board: is it worth saving? *Mil Med* 1975;140(8):529-31.
11. Fennell ML, Das IP, Clauser S, Petrelli N, Salner A. The organization of multidisciplinary care teams: modeling internal and external influences on cancer care quality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;40:72-80.
12. Fleming ID. Multidisciplinary treatment planning. Tumor boards. *Cancer* 1989;64(1 Suppl):279-81. [\[CrossRef\]](#)
13. Snelgrove RC, Subendran J, Jhaveri K, Thippavong S, Cummings B, Brierley J, et al. Effect of multidisciplinary cancer conference on treatment plan for patients with primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58(7):653-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996–2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(9):1258-61. [\[CrossRef\]](#)

SEREBRAL OKSİMETRE VE ANESTEZİ ALTINDA UYGULAMA ALANLARI

CEREBRAL OXIMETRY AND APPLICATIONS UNDER ANESTHESIA

Erkan Cem ÇELİK* , Bahadır ÇİFTÇİ** 

ÖZET

Serebral oksimetre frontal korteks üzerinde transkütanöz membrandan ortalama bölgesel doku oksijenizasyonunu değerlendirir. Verici dioddan çıkan ışınların alıcı diodlarca algılanması temelinde çalışır. Serebral oksimetre 30 yılı aşkın süre önce tanımlanmıştır. Rutin olarak tüm operasyonlarda uygulanmamakla birlikte ve son iki dekad süresince özellikli klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. *Noninvazif near infrared spektroskopisi* (NIRS) tekniğiyle çalışan bir monitörizasyondur. Kardiyak cerrahiler, hipotansif cerrahiler ve traendelenburg pozisyonda uzun süre takip edilen hastalarda serebral doku oksijen düzeyini değerlendirmede fayda sağladığı farklı çalışmalarla gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oksimetre; torasik cerrahi; hipotansiyon

ABSTRACT

Cerebral oximetry assesses the average regional tissue oxygenation of the transcutaneous membrane over the frontal cortex. The transmitter operates on the basis of detection of the diodes from the diodes. Cerebral oximetry has been described more than 30 years ago. It has not been routinely used in clinical operations but applied in special clinical conditions during the last two decades. It is a monitarisation technique which uses noninvasive near-infrared spectroscopy (NIRS). Different studies have shown beneficial results with cerebral oxymetry in cardiac surgery, hypotensive surgery and patients with long-term follow-up at trendelenburg position for assessing cerebral tissue oxygen levels.

Keywords: Oximetry; thoracic surgery; hypotension

GİRİŞ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uygulamaları içerisinde pulse oksimetre en sık kullanılan oksijen düzeyi ölçüm yöntemidir (1). Genellikle ekstremite distallerine sabitlenerek arteriyel sistem içerisindeki oksijenize hemoglobin ile deoksijenize hemoglobin oranı takip edilir. Sağlıklı bir insan dışında, özellikle cerrahi operasyon geçiren, kardiyopulmoner arrest olan, açık kalp operasyonu geçiren, hipotansif cerrahi uygulanan vb bireylerde herhangi bir ekstremitede arteriyel sistem

içerisinde bulunan oksijen düzeyinin pulse oksimetreyle ölçülmesi ile serebral vasküler sistem içerisindeki oksijenin düzeyinin takibi hatalı sonuçlar verebilmektedir. Bu sebeple, serebral doku oksijenizasyonu ve perfüzyonunu değerlendirme amacıyla serebral oksimetreler son 2 dekada giderek artan oranlarda özellikli anestezi monitörizasyonları arasına girmiştir (2). Miks venöz kanın oksijen saturasyonu (SvO₂) ve serebral oksimetre teknik olarak pulse oksimetre yönteminin iki uzantısıdır. SvO₂ hemoglobin konsantrasyonu, kalp

Cite this article as: Çelik E.C., Çiftçi B. Cerebral oximetry and applications under anesthesia. J Ist Faculty Med 2018; 81(1): 33-36.

Dergiye geldiği tarih/Date received: 14.12.2017 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 21.12.2017

* Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Erzurum

** İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drerkancem@yahoo.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 81 • Sayı / Number: 1 • Yıl/Year: 2018

Serebral oksijenizasyonun değerlendirilmesi

debisi, arteriyal oksijen satürasyonu ve tüm vücut oksijen tüketiminden etkilendiği için değerlendirilmesi zor bir teknik olması nedeniyle serebral oksimetre kullanımını serebral oksijenizasyonun değerlendirilmesinde daha popüler olmuştur (3).

Serebral oksimetre 30 yılı aşkın süre önce tanımlanmıştır. Rutin olarak tüm operasyonlarda uygulanmamakla birlikte ve son iki dekad süresince özellikli klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır (2). Noninvaziv near infrared spektroskopi (NIRS) tekniğiyle çalışan bir monitörizasyondur (4). Kardiyak cerrahiler, hipotansif cerrahiler ve trendelenburg pozisyonunda uzun süre takip edilen hastalarda serebral doku oksijen düzeyini değerlendirmede fayda sağladığı farklı çalışmalarla gösterilmiştir. Klinikte sadece cerrahi operasyonlarda değil yakın zamanda kardiyak arrestler gibi serebral akımın durduğu ve kardiyopulmoner resusitasyon ile serebral kan akımının devam ettirilmeye çalışıldığı durumlar sırasında efektif beyin oksijenizasyonunun değerlendirilmesinde de kullanılmaya başlanmıştır (5).

Tarihçesi

Oksimetrelerin tanımlanması 1930 yılına dayanmaktadır. Carl Matthes hemoglobin oksijen satürasyonu (oksihemoglobin düzeyi) ölçen bir alet geliştirmiştir. Glen Milikan 1940'da kulak oksimetresini tanımlamıştır. Oksimetrelerin kullanımı 1951 yılında cerrahi operasyonlarda kullanılmaya başlanmıştır (6). 1980'lere kadar mevcut cihazların kalibrasyon kaliteleri iyileştirilmiş ve 1970'lerin ortalarında Nörris tanımladığı bölgesel serebral oksimetre ölçümü 1980'lerin ortalarında Ferrari ve arkadaşları tarafından uygulamaya sokularak günümüzde kullanılan serebral oksimetreler olarak monitörizasyonlar olarak hayatımıza girmiştir (7).

Çalışma Prensibi

Serebral oksimetre frontal korteks üzerinde transkütanöz membrandan ortalama bölgesel doku oksijenizasyonunu değerlendirir. Çalışma prensibi klasik pulse oksimetre gibidir. Verici dioddan çıkan ışınların alıcı diodlarca algılanması temelinde çalışır. Yani oksijenize hemoglobin ile deoksijenize hemoglobin oranını değerlendirmektedir (8).

Oksimetre, dokudaki yakın kızılötesi spektrumdaki ışığın iletimi ve kromoforlarla emilimine dayanır. Serebral oksimetre için alın derisine uygulanan kendinden yapışkanlı yayıcı ve sensör yastıkları, yakın kızıl ötesi spektroskopisi (NIRS) yayan ışık kaynağından belirlenmiş bir mesafede noninvaziv olarak ışık zayıflamasını ölçer.

Işık yayıcı dioddan çıkan ışığın emilimi, BeereLambert yasasında belirtildiği gibi, kromofor konsantrasyonu, kromoforun absorpsiyon katsayısı ve ışığın yayan kaynağı ile dedektör arasındaki mesafeyi doğrudan doğruya orantılıdır. BeereLambert yasasının bir değişikliği şu şekilde ifade edilebilir:

$$[X] = \Delta A / L \times \epsilon$$

Burada [X] kromofor konsantrasyonudur, ΔA ışık zayıflamasıdır, L ışık yolculuğunun uzunluğudur ve ϵ kromofor tükenme katsayısıdır. Kromofor konsantrasyonu, dedektör ve kaynak mesafesi arasındaki ışık zayıflamasını ölçerek ve önceden belirlenmiş bir azalış katsayısı kullanılarak hesaplanabilir. rSO₂'yi belirlemeye yönelik bir yaklaşım 700 ve 850 nm'de maksimum ayrılmış oksihemoglobin ve deoksihemoglobin'in farklı emilim spektrumu kullanılmaktadır. En azından, iki kromoforun nispi konsantrasyonunu ölçmek için iki dalga boyu ışığa ihtiyaç duyulmaktadır. Oksihemoglobin konsantrasyonu, toplam hemoglobin için absorbe edilen ışığa kıyasla oksihemoglobin için absorbe edilen ışığın oranı olarak ölçülebilir (7).

Klinik Uygulamaları

Cerrahi tüm operasyonlar veya herhangi bir tıbbi acil sonucunda, hastanın mortalitesinin yanında morbiditeye büyük önem taşımaktadır. Sebebi ne olursa olsun oluşmaya başlayan serebral hasarın tespit edilemediği bir cerrahi-anestezi girişimi primer patolojinin çözümü ne kadar iyi olsada oldukça vahim sonuçlar oluşturabilmektedir. Bu sebeple özellikle serebral dokunun korunması anestezi uygulamaları içerisinde çok önemli yer almaktadır. Bu sebeple bu gibi risklerden kaçınma adına serebral doku oksijenizasyonu ölçümleri giderek artan oranlarda birçok merkezde uygulamaya konulmaya başlanmıştır. Büyük kardiyak cerrahi sonrası mortalite, yaşlanan ve yüksek riskli hastaların sayısının artmasına rağmen serebral oksimetre gibi iyi anestezi uygulamaları ile düşük kalmaktadır.

Açık kalp cerrahisinde anestezi indüksiyonundan itibaren kullanılan serebral oksimetre postoperatif dönemde daha düşük serebral semptomlarla ilişkili bulunmuştur. Özellikle açık kalp cerrahileri sonrası görülen kognitif bozukluklarda oransal olarak azalmanın olduğu vaka serileri bildirilmiştir (2). Bunun yanında herhangi bir ilişkinin tespit edilemediği çalışmalarda bulunmaktadır (9,10). Karotis endarterektomi operasyonu için selektive şant planlanmasında elektroensefalogram ve transkranial doppler ile kıyaslandığında serebral oksimetrenin anlamlı sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (11).

Assessment of cerebral oxygenation

Serebral travma geçiren hastaların takibinde serebral oksimetre kullanılabilir. Özellikle bilgisayarlı beyin tomografisi ile intrakranial hematoma tespitinde iyi sonuçlar alınan çalışmalar mevcuttur(12,13). Kafa travması sonrası bakılan serebral oksimetre takipleri ile serebral perfüzyonun değerlendirilmesi günümüzde acil servislerde kendisine yavaş yavaş uygulama alanı bulmaktadır.

Tek akciğer ventilasyonu (TAV) sırasında non-dependent akciğerin kapasitesine bağlı olarak bazen cerrahiler sırasında hastalarda derin hipoksiye doğru bir seyredilebilmektedir. Özellikle serebral oksijenizasyonun %20'den fazla azaldığı hastalarda postoperatif kognitif bozuklukların sık görüldüğü gözlenmiştir (14,15). TAV sırasında serebral oksimetre ile serebral oksijenizasyonun değerlendirildiği bir çalışmada serebral oksimetre kullanılan grupta kognitif fonksiyonların daha iyi olduğu görülmüştür (16). Ama unutulmamalıdır serebral perfüzyon için sadece doku hipoksisi değil hipo-hiperkapni de dikkate alınmalı sadece doku oksijen düzeyi değil kapnogram yöntemi de ayrıca değerlendirilmelidir.

Cerrahi operasyondan bağımsız şekilde hastanın cerrahi pozisyonunda serebral oksijenizasyon ve perfüzyonun değerlendirilmesinde önem arz etmektedir. Şezlong (Semi Fowler) pozisyonunda veya fowler pozisyonunda özellikle arteriyel hipotansiyona çok dikkat edilmelidir. Kafa içi basınç artışı yaratabilecek bazı durumlarda arteriyel tansiyon normal olarak değerlendirilse bile nisbi olarak serebral perfüzyon azalabilmektedir. Bu sebeple literatürde serebral oksimetre gerektirebilecek durumlar arasında hastanın cerrahi altındaki pozisyonu da sayılmıştır(17).

Yine cerrahi operasyondan bağımsız şekilde hipotansiyonun görülme ihtimalinin yüksek olduğu yaşlı, gebe, spinal anestezi uygulanan hasta gruplarında serebral oksimetre kullanımı kendine yer bulabilmektedir. Ama bunun yanında çoğu yazar, tüm hastalar için standart bakım olarak serebral veya doku oksimetresinin rutin olarak kullanılmasının gerekmediğini söylemekte ve yüksek maliyetler açısından önermemektedir (18-20). Yapılan bir Cochrane veritabanı incelemesinde serebral oksimetrenin ASA I hasta grubunda anestezi sonuçlarını etkilediğine dair bir bulgu bulunamamıştır (21).

Özetle, serebral oksimetre ümit vaat eden bir teknolojidir. Organ düzeyinde takip edilen ortalama oksijen düzeyi ile özellikle serebral dokuda organ hasarı henüz oluşmadan değerlendirilebilmektedir. Her ne kadar serebral desatürasyonun düzeltilmesi için önerilen müdahale protokollerinin başarı oranının zayıf

olduğu rapor edilmiş isede anesteziyologlar hastanın serebral durumuna dikkat etmeli ve bilgilerine göre hastaların güvenini sağlamalıdır. Serebral oksijen saturasyonunun izlenmesi bunun için uygun bir araç olabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Yazar Katkıları: Fikir – E.C.Ç.; Tasarım – T.Ç., E.C.Ç.; Denetleme – B.Ç.; Kaynaklar – E.C.Ç.; Analiz ve/veya Yorum – E.C.Ç.; Literatür Taraması – E.C.Ç, B.Ç.; Yazıyı Yazan – E.Ç.; Eleştirel İnceleme – B.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – E.C.Ç.; Design – T.Ç., E.C.Ç.; Supervision – B.Ç.; Resources – E.C.Ç.; Analysis and/or Interpretation – E.C.Ç.; / Literature Search – E.C.Ç, B.Ç.; Writing Manuscript – E.Ç.; Critical Review – B.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.




KAYNAKLAR

1. Page B. Assessing O₂ Saturation: The how, what and why of pulse oximetry. JEMS 2017;42(5):49-53.
2. Vegh T. Cerebral oximetry in general anaesthesia. Turk J Anaesthesiol Reanim 2016;44(5):247-249. [\[CrossRef\]](#)
3. Butterworth JF, Mackey DC. Noncardiovascular monitorisations. Fifth ed. New York: McGraw-Hill; 2015;126-7.
4. Erol S, Günaydın B. Jinekolojik laparoskopik cerrahide serebral oksimetre kullanımının önemi. Gazi Med J 2012;127(23):126-32.
5. Parnia S. Cerebral oximetry leading up to cardiac arrest: A marker of the impact of mean arterial pressure on the brain, but not time of death. Resuscitation 2017;121:A1. [\[CrossRef\]](#)
6. Yetkin U, Karahan N, Gürbüz A. Klinik Uygulamada Pulse Oksimetre. Van Tıp Dergisi 2002;9(4):126-33.
7. Stepan J, Hogue CW, Jr. Cerebral and tissue oximetry. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2014;28(4):429-39. [\[CrossRef\]](#)
8. Asim K, Ozlem B, Gokhan E, Zihni Y, Deniz O, Mah-

- mut T, et al. The use of cerebral oximetry in acute carbon monoxide intoxication: A preliminary study. *Keio J Med* 2015;64(4):57-61. [\[CrossRef\]](#)
9. Hong SW, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Chang BC, Kwak YL. Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(4):560-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Deschamps A, Hall R, Grocott H, Mazer CD, Choi PT, Turgeon AF, et al. Cerebral oximetry monitoring to maintain normal cerebral oxygen saturation during High-risk Cardiac Surgery: A randomized controlled feasibility trial. *Anesthesiology* 2016;124(4):826-36. [\[CrossRef\]](#)
11. Pennekamp CW, Moll FL, de Borst GJ. The potential benefits and the role of cerebral monitoring in carotid endarterectomy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24(6):693-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Kahraman S, Kayali H, Atabey C, Acar F, Gocmen S. The accuracy of near-infrared spectroscopy in detection of subdural and epidural hematomas. *J Trauma* 2006;61(6):1480-3. [\[CrossRef\]](#)
13. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, Narayan RK, Grossman RG, Chance B. Early detection of delayed traumatic intracranial hematomas using near-infrared spectroscopy. *J Neurosurg* 1995;83(3):438-44. [\[CrossRef\]](#)
14. Mahal I, Davie SN, Grocott HP. Cerebral oximetry and thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27(1):21-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications. *Br J Anaesth* 2009;103(6):811-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Vegh T, Szatmari S, Juhasz M, Laszlo I, Vasko A, Takacs I, et al. One-lung ventilation does not result in cerebral desaturation during application of lung protective strategy if normocapnia is maintained. *Acta Physiol Hung* 2013;100(2):163-72. [\[CrossRef\]](#)
17. Koh JL, Levin SD, Chehab EL, Murphy GS. Near Award 2012: Cerebral oxygenation in the beach chair position: a prospective study on the effect of general anesthesia compared with regional anesthesia and sedation. *J Shoulder Elbow Surg* 2013;22(10):1325-31. [\[CrossRef\]](#)
18. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. *Anesth Analg* 2012;115(6):1373-83. [\[CrossRef\]](#)
19. Wolf M, Ferrari M, Quaresima V. Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *J Biomed Opt* 2007;12(6):062104. [\[CrossRef\]](#)
20. Highton D, Elwell C, Smith M. Noninvasive cerebral oximetry: is there light at the end of the tunnel? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(5):576-81. [\[CrossRef\]](#)
21. Pedersen T, Nicholson A, Hovhannisyan K, Moller AM, Smith AF, Lewis SR. Pulse oximetry for perioperative monitoring. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;17(3):CD002013. [\[CrossRef\]](#)

PRENATAL DÖNEMDE TANI KOYULAN İZOLE YARIK EL/ AYAK MALFORMASYONU

PRENATAL DIAGNOSIS OF ISOLATED SPLIT HAND/ FOOT MALFORMATION

Gürcan TÜRKYILMAZ* , Şahin AVCI** , Emircan ERTÜRK* ,
Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ* , Umut ALTUNOĞLU** , İbrahim KALELİOĞLU* ,
Recep HAS*, Atıl YÜKSEL*

ÖZET

Yarik el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) veya ektrodaktili; median apikal ektodermal kabartı aktivitesindeki bozulma nedeniyle el ve ayaklarda oluşan santral ışın defekti ile karakterizedir. Etkilenen ekstremitede medial yarıklar, sindaktili ve falanks, metakarp ve metatarslarda hipoplazi ve/veya aplazi ile kendini gösterir. İzole bir anomali olabileceği gibi çeşitli anomalilerle birliktelik gösterek bir sendromun parçası olabilir. Bu makalede 27 haftada kliniğimizde tanısını koyduğumuz dört ekstremitede de ektrodaktili saptanan, ek anomali tespit edilmeyen ve kromozomal array analizinde patoloji saptanmayan ancak dört ekstremitede de ciddi derecede malformasyon saptanmış olması nedeniyle tıbbi genetik bilim dalı ile konsülte edilerek ailenin onayı ile gebelik terminasyonu uyguladığımız olgumuzu sunduk. Bu olgu nedeniyle fetüsün ultrasonografik muayenesinde ekstremitelerin değerlendirilmesinin önemini ve bir patoloji saptandığında ek anomaliler açısından fetüsün tüm sistemlerinin ayrıntılı muayenesinin yapılmasını ve ailelere danışmanlık verilirken multidisipliner yaklaşımın öneminin vurgulanmasını amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Ektrodaktili; yarik el/ayak malformasyonu; prenatal tanı

ABSTRACT

Split hand/foot malformation (SHFM) also known ectrodactyly is a rare orthopaedic malformation which is characterised by the deficiency or absence of one or more central digits of the hand or foot. The associated anomalies are median cleft, syndactyly or aplasia/hypoplasia of the phalanges, metacarpals and metatarsals of hands or feet. It can be isolated or accompany a syndrome. In our case, we introduced prenatal diagnosis of isolated form of ectrodactyly in both extremities. After genetic counselling we terminated the. In this report, we aimed to explain the importance of multidisciplinary approach to extremity anomalies.

Keywords: Ectrodactyly; split hand/foot malformation; prenatal diagnosis

Cite this article as: Türkyılmaz G, Avcı Ş, Ertürk E, Sivrikoz Saraç T, Altunoğlu U, Kalelioğlu İ, Has R, Yüksel A. Prenatal diagnosis of isolated split handfoot malformation: A case report. J Ist Faculty Med 2018; 81(1): 37-41.

Dergiye geldiği tarih/Date received: 04.01.2018 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 01.02.2018

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: emircanerturk@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 81 • Sayı / Number: 1 • Yıl/Year: 2018

GİRİŞ

Yarık el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) veya ektraktili; el ve/veya ayakta santral ışın defekti nedeniyle parmak oluşum merkezinde duraksama ile karakterize doğumsal bir ekstremité malformasyonudur (1). Etkilenen ekstremitéde medial yarıklar, sindaktili ve falanks, metakarp ve metatarslarda hipoplazi ve/veya aplazi ile kendini gösterir. Ektraktili kelimesi eski Yunanca'da ektroma (kopmak) ve daktylos(parmak) kelimelerinin birleşmesinden köken almaktadır. İnsidansı 1/10,000 ile 1/90,000 arasında değişmektedir. Unilateral veya bilateral olabilir ve sadece alt veya üst ekstremiteler tutulabilir. İzole bir anomali olabileceği gibi çeşitli anomalilerle birliktelik gösteren bir sendromun parçası olabilir. Bilgisayar temelli bir veri tabanında ektraktili kromozomal anomalilerin dışında 58 sendromun parçası olarak görülmektedir (2). İzole ektraktilin insidansı 1/18,000'dir, kız ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir(3). Bu olguların %80'de daha çok üst ekstremité olmak üzere tek bir ekstremité etkilenir. Genellikle otozomal dominant kalıtım paterni mevcuttur. SHFM genindeki en az beş farklı mutasyon gösterilmiştir ve penetransı değişkenlik gösterir(1). Pozitif aile öyküsü olmayan sendromik olmayan olgularda bile rekürrens riski %50 kadar yüksek olabilir.

Biz burada 26. Gebelik haftasında kliniğimize ekstremité anomali nedeniyle refere edilen ve dört ekstremitéde de ektraktili tespit ettiğimiz, ek majör anomali görülmeyen olgumuzu sunduk.

OLGU

30 yaşında gravida 4 para 3 hasta polihidramniyos ve ellerde anomali şüphesi nedeniyle kliniğimize refere edildi. Hastanın daha önceki üç çocuğu sağ-sağlıklıydı. Son adet tarihini bilmeyen hastanın 7 hafta 4 günlük erken dönem ultrasonografi verisine göre 27 haftalık gebé olduğu hesaplandı. Hasta anöploidi tarama testlerini yaptırmamıştı. Özgeçmişinde özellik saptanmayan hastanın soygeçmişinde birinci derece kuzen evliliği yapmış olduğu görüldü. Kliniğimizde yapılan obstetrik ultrasonografi ile değerlendirmesine (General Electric Voluson 730 Expert, Avusturya) göre 26 haftalık tekil gebelik saptandı. Amniyotik sıvı hacmi indeksi 36 cm ölçüldü ve ağır polihidramniyos olarak değerlendirildi. Polihidramniyosu açıklayacak damak-dudak yarığı saptanmadı, fetal mide cebi görüldü ancak yumuşak damak değerlendirilemedi. Her iki elde sadece ikişer parmak yapı ve ortalarında derin yarıklanma görüldü (Şekil 1).

Ayrıca her iki ayakta da sadece iki parmak çıkıntı ve bu çıkıntılar arasında derin yarıklanma görüldü (Şekil 2). Metakarpal ve metatarsal kemikler izlenmedi. Her iki elde ve ayaktaki anomaliler ektraktili olarak değerlendirildi. Hasta Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ile konsülte edildi ve ön planda yarık el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) düşünüldü ayrıca tanıda ektraktili-ektodermal displazi-yarık damak/dudak sendromu düşünüldü ve ön planda kordosentez yapılarak fetal kan örnekleme yapılması ve aileye olumsuz prognoz anlatılarak gebeliğin terminasyon seçeneğinin sunulmasına karar verildi. Hastaya kordosentez işlemi yapıldı ve ailenin gebeliğin terminasyonunu istemesi üzerine hastanın onamları alındı ve fetosit işlemi uygulandı ve 1710 gr ağırlığında boyu 44 cm fetal kalp aktivitesi olmayan kız fetüs doğurtuldu. Fetüsün Tıbbi Genetik Anabilim Dalında yapılan muayenesinde kranial sütürler açık ve hafif hipertelorizm, basık burun kökü, küçük ağız, mikrognati görüldü. Yarık damak saptanmadı. Bilateral düşük yerleşimli, displastik kulaklar izlendi. Bilateral ellerde ve ayaklarda ektraktili, bilateral ellerde 2 adet parmak (sağda



Şekil 1: Elde yarıklanma (ektraktili) USG görünümü



Şekil 2: Ayakta yarıklanma (ektraktili) USG görünümü

Prenatal diagnosis of isolated split hand/foot malformation

radial taraftaki kalın, solda radialdeki duplike), bilateral ayaklarda kalın ve laterale deviye başparmaklar, yarıklanmanın lateralinde 2 adet parmak yapısı ve tırnaklar hipoplazi görüldü (Şekil 3,4). Fetüsün çekilen grafisinde sağ elde başparmağa ait metakarp ve iki adet falanks, diğer parmağa ait metakarp ve 3 adet falanks görüldü. Sol elde başparmağa ait kısa-delta şeklinde metakarp, kalın bir proksimal falanks, hipoplastik orta falanks ve biri daha küçük iki adet distal falanks, diğer parmağa ait metakarp ve 3 adet falanks mevcuttu. Her iki ayakta 3'er adet metatars ve bunlara ait falankslar izlendi. Ek özellik saptanmadı. Fetüsün karyotipi 46,XX saptandı kromozomal array incelemesinde patoloji saptanmadı. Bu bulgularla tanıda yarı el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) spektrumu düşünüldü. Olgudan ileri moleküler analizler için (tüm genom analizi, whole genom sequencing, WES) fetal deri örneği alınarak DNA bankalandı. Eşlik edebilecek ek viseral anomaliler açısından fetal otopsi önerildi ancak aile fetal otopsiyi kabul etmedi. Aileye sonraki gebelikle hakkında genetik danışma verildi.

TARTIŞMA

Yarı el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) veya ektrodaktili; median apikal ektodermal kabartı aktivitesindeki bozulma nedeniyle el ve ayaklarda oluşan santral ışın defekti ile karakterizedir. Anterio-posterior (Shh), proksimo-distal (Tp63, Dlx5/6) veya dorsoventral sinyal yollarındaki defektler de SHFM'ye neden olabilir(1). Etkilenen ekstremitede medial yarıklar, sindaktili ve falanks, metakarp ve metatarslarda hipoplazi ve/veya aplazi ile kendini gösterir. Malformasyonun ciddiyeti olgular arasında ciddi değişiklik gösterebileceği gibi aynı olgunun farklı ekstremitelerinde farklı ağırlıkta olabilir. SHFM genetik olarak heterojen olup, - otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtılan tipleri tanımlanmıştır (4,5). Yarı el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) ek bulguların varlığına göre sendromik veya sendromik olmayan iki tip olarak karşımıza çıkmaktadır. Sendromik olmayan formlarla ilgili olarak bugün için en az 7 farklı gen/lokus tanımlanmıştır. SHFM'in en sık tipi azalmış penetrans ve ekspresivite değişikliği gösteren otozomal dominant formudur



Şekil 3: Elde yarıklanma (ektrodaktili) postmortem görünüm



Şekil 4: Ayakta yarıklanma (ektrodaktili) postmortem görünüm

Prenatal izole yarık el/ayak sendromu prenatal tanısı

(SHFM1) ve bu formun genetik etyopatogenezinden 7. kromozomun 7q21-q22 lokusundaki delesyon, duplikasyon ve kromozomal yeniden düzenlenmeler sorumludur(6). Daha nadir görülen tipleri: X'e bağlı kalıtım paternine sahip, Xq26 lokusuna haritalanmış SHFM2, 10. kromozomun q24 lokusundaki duplikasyonlarla ilişkili otozomal dominant kalıtmı SHFM3, *TP63* genindeki heterozigot mutasyonlarla ilişkili otozomal dominant kalıtmı SHFM4, 2. kromozomun q31 lokusuna haritalanmış SHFM5 ve *WNT10B* genindeki homozigot mutasyonlarla ilişkili otozomal resesif kalıtmı SHFM6'dır (1). Moleküler tanının ve antenatal ultrasonda ek majör bulgunun olmadığı durumlarda sendromik ve sendromik olmayan ektoaktili ayırımı prenatal dönemde çoğu zaman mümkün olmayabilir. Çünkü ektoaktilinin sendromik formlarında da ekspresivite değişkenliği söz konusu olabilir ve ektoaktili-ektodermal displazi-yarık damak/dudak sendromu (ECC) (OMIM #604292), ADULT (Acro-dermo-ungual-lacrima-tooth) sendromu (OMIM #103285) gibi ektoaktili ile giden sendromlarda gözlenen ektoaktili bulgular (hipo/oligodonti, tırnak anomalileri, seyrek saçları kserostomi vs.) ultrasonda saptanamaz. Bu olgularda genetik tanı sadece tüm ekzom analizi (whole exome sequencing, WES) ile mümkün olabilir, ancak maliyetinin yüksekliği nedeniyle prenatal tanıda sık kullanılamamaktadır. Ancak aile öyküsü ve ektoaktili ile ilişkili bilinen mutasyon varlığında direkt mutasyon analizi ile prenatal tanı yapılabilir.

SHFM1 olguları izole ektoaktili olgularının en sık tipidir ve 7. Kromozomun q21-22 bölgesindeki mutasyonlar (delesyon/duplikasyon ve kromozomal yeniden düzenlenmeler) sorumludur. Bu bölgedeki üç gen sorumlu tutulmaktadır: *DLX5*, *DLX6* ve *DSS1* (7,8). Ektoaktili ve sensorinöral sağırılığı olan ailesel olgularda da bu bölgedeki mutasyonlar gösterilmiştir (7). Ayrıca *DLX5* genindeki intragenik heterozigot mutasyonların da SHFM1 fenotipine neden olabileceği gösterilmiştir(8). Bizim olgumuzda yapılan karyotip ve kromozomal array analizinde 7q21.3 bölgesinde herhangi bir kromozomal yeniden düzenlenme, delesyon/duplikasyon saptanmaması nedeniyle SHFM1 ve 10q24 duplikasyonları ile ilişkili SHFM3 tanısından uzaklaşıldı ancak tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing, WES) yapılamadığı için SHFM'larının diğer tipleri ve *DLX5* intragenik mutasyonları ile ilişkili SHFM1 ayırıcı tanıda yer almaktadır. Ektoaktili izole bir anomali olabileceği gibi eşlik eden malformasyonlarla birliktelik gösterebilir. Ektoaktili ile ilişkili 50'den fazla genetik sendrom tanımlanmıştır. Bunların büyük bir kısmı vaka sunumları şeklindedir ve çoğunun moleküler temelleri ortaya konmamıştır. Ekt-

rodaktili ile seyreden en sık ve en iyi bilinen sendrom ektoaktili-ektodermal displazi-yarık damak/dudak (EEC) sendromudur. Olguların %90'dan fazlasında *TP63* heterozigot mutasyonları sorumludur ve otozomal dominant kalıtılır (9,10). Klinik bulguları vakalar arasında oldukça değişken olabilir ve ektoaktili ile birlikte ektoaktili displazi ve yarık damak-dudağı içerir. Ektodermal displazi; ciltte incelleme, hiperkeratoz veya tırnak hipoplazisi, diş problemleri veya ekzokrin bez sorunları şeklinde görülebilir. Blefarit, mavi sklera, dakrosistit ve kornea perforasyonu gibi göz bulguları sıklıkla eşlik eder (11). Zeka genellikle normaldir ve düzeltici operasyonlardan sonra yaşam kalitesi yüksektir. Anne veya babadan birinde sendrom mevcutsa fetüste görülme ihtimali %50'dir, ancak anne ve baba sağlıklı olup da etkilenmiş çocuk öyküsü varsa tekrarlama riski gonadal mozaikizm dışlanamadığı için %4'tür (12). Olgumuzda ektoaktiliye eşlik eden yarık damak-dudak ve cilt bulguları olmaması nedeniyle tanı EEC sendromundan uzaklaşmakla birlikte bazı ektoaktili bulgular (diş bulguları ve kuruluk/ terleme azlığı gibi bazı cilt bulguları) fetusta kesin olarak dışlanamayacağından klinik olarak EEC sendromu kesin dışlanamaz.

Ekstremitte anomalilerinin bir bölümü prenatal tanıdaki ilerlemelere bağlı olarak günümüzde doğum öncesinde tanınmaktadır. Ektoaktilinin prenatal dönemdeki tanısı literatüre bakıldığında genellikle vaka sunumları şeklindedir. Ultrasonografik değerlendirmede ektoaktiliden şüphelenilirse özellikle yarık damak-dudak açısından fetal yüz mutlaka değerlendirilmeli ve ek anomalilerin varlığı açısından fetüsün ayrıntılı değerlendirmesi yapılmalıdır. 2D ultrasonografi tanıda genellikle yeterlidir ancak ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak 3D ultrasonografi ile tanısı koyulan olgularda bildirilmiştir(13). 3D ultrasonografi ile anomalinin ciddiyeti daha iyi belirlenebilir ve prognoz hakkında aileye daha kaliteli danışmanlık verilebilir ancak şu an için 3D ultrasonografi ile tanı koyulan birkaç olgu bildirilmiştir ve 2D ultrasonografi ile 3D ultrasonografinin tanıdaki yerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır (14). İlk trimesterde ekstremitelerin varlığı ultrasonografik muayenede değerlendirilmektedir ancak yine de ekstremitte anomalilerinin büyük bir çoğunluğu ikinci ve üçüncü trimesterde tanı almaktadır. Özellikle risk faktörü olan olgularda transabdominal ve transvajinal yaklaşımın birlikte kullanılması ile birinci trimesterde de tanı koymak mümkündür. Literatürde ilk trimesterde saptanan birkaç ektoaktili olgusu bildirilmiştir ve gelecekte bu sayının artması beklenmektedir (15,16)

İzole olgularda zeka problemleri beklenmemektedir ancak hastalar birden fazla düzeltici ve kozmetik ope-

rasyona ihtiyaç duymaktadır. Bizim olgumuzda dört ekstremitede de ciddi derecede malformasyon tespit edildiği için aileye prognoz hakkında bilgi verildi ve ailenin tercihi üzerine onamları alınarak gebelik termine edildi.

SONUÇ

Ektraktilli nadir görülen bir anomalidir. Eşlik eden anomalilerin olup olmamasına göre bir sendromun parçası olabilir veya izole bir malformasyon olarak görülebilir. İzole olgular en sık azalmış penetranslı otozomal dominant kalıtılan SHFM1 tipidir. Olgular arasında klinik bulgular oldukça değişkenlik gösterebilir. Prenatal dönemde ekstremitelerin ultrasonografik muayenesi ile tanı koymak mümkündür. Prenatal tanı koyulan olgular tıbbi genetik ve plastik/rekonstruktif cerrahiye içeren multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmeli ve ailelere prognoz ve sonraki gebeliklerde tekrar riski hakkında danışmanlık verilmelidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – G.T.; Tasarım – G.T., E.E; Denetleme – İ.K., R.H.; Kaynaklar – Ş.A., U.A.; Malzemeler – T.S.S, A.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – G.T.; Analiz ve/veya Yorum – G.T., T.S.S.; Literatür Taraması – G.T., Ş.A.; Yazıyı Yazan – G.T., E.E.; Eleştirel İnceleme – R.H., A.Y.; Diğer – G.T., U.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – G.T.; Design – G.T., E.E.; Supervision – İ.K., R.H.; Resources – Ş.A., U.A.; Materials – T.S.S, A.Y.; Data Collection and/or Processing – G.T.; Analysis and/or Interpretation – G.T., T.S.S.; Literature Search – G.T., Ş.A.; Writing Manuscript – G.T., E.E.; Critical Review – R.H., A.Y.; Other – G.T., U.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Duijf PH, Van Bokhoven H, Brunner HG. Pathogenesis of split-hand/split-foot malformation. *Hum Mol Genet* 2003;12(Spec No 1):R51-60. [\[CrossRef\]](#)
2. Winter RM, Baraitser M. *Oxford Medical Databases: Dysmorphology* 1996.
3. Czeizel AE, Vitez M, Kodaj I, Lenz W. An epidemiological study of isolated split hand/foot in Hungary, 1975-1984. *J Med Genet* 1993;30(7):593-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Gul D, Oktenli C. Evidence for autosomal recessive inheritance of split hand/foot malformation: a report of nine cases. *Clin Dysmorphol* 2002;11(3):183-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Ahmad M, Abbas H, Haque S, Flatz G. X chromosomally inherited split hand/foot anomaly in a Pakistani kindred. *Hum Genet* 1987;75(2):169-73. [\[CrossRef\]](#)
6. Zlotogora J. On the inheritance of the split hand /foot malformation. *Am J Med Genet* 1994;53(1): 29-32. [\[CrossRef\]](#)
7. Crackower MA, Scherer SW, Rommens JM, Hui CC, Poorkaj P, Soder S, et al. Characterization of split hand/split foot malformation locus SHFM1 at 7q21.3-q22.1 and analysis of a candidate gene for its expression during limb development. *Hum Mol Genet* 1996;5(5):571-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Wang X1, Xin Q1, Li L2, Li J1, Zhang C3, Qiu R1, et al. 2014 Exome sequencing reveals a heterozygous DLX5 mutation in a Chinese family with autosomal-dominant split-hand/foot malformation. *Eur J Hum Genet*;22(9):1105-10. [\[CrossRef\]](#)
9. Tackels-Horne D1, Toburen A, Sangiorgi E, Gurrieri F, de Mollerat X, Fischetto R, et al. Split hand/split foot malformation with hearing loss: first report of families linked to SHFM1 locus in 7q21. *Clin Genet* 2001;59(1):28-36. [\[CrossRef\]](#)
10. Celli J1, Duijf P, Hamel BC, Bamshad M, Kramer B, Smits AP, et al. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 1999;99(2):143-53.
11. Kasmann B, Ruprecht KW. Ocular manifestations in a father and son with EEC syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(8):512-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Ianakiev P, Kilpatrick M, W Toudjarska I, Basel D, Bighton P, Tsipouras P. Split-hand/split-foot malformation is caused by mutations in the p63 gene on 3q27. *Am J Hum Genet* 2000;67(1):59-66. [\[CrossRef\]](#)
13. Rios L, Junior E, Caetano A, Nardozzo L, Moron A, Martins M. Prenatal diagnosis of EEC syndrome with "lobster claw" anomaly by 3D Ultrasound. *J Clin Imaging Sci* 2012;2:40. [\[CrossRef\]](#)
14. Allen LM, Maestri MJ. Three-dimensional sonographic findings associated with ectrodactyly ectodermal dysplasia clefting syndrome. *J Ultrasound Med* 2008;27(1):149-54. [\[CrossRef\]](#)
15. Haak M, Cobben J, Vugt J. First trimester diagnosis of split hand/split-foot by transvaginal ultrasound. *Fetal Diagn Ther* 2001;16(3):146-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Blitz M, Rochelson B. Prenatal diagnosis of ectrodactyly in the first trimester by three-dimensional ultrasonography. *Am J Perinatol Rep* 2016;6(1):142-4. [\[CrossRef\]](#)