

# DÜZCE TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

## DUZCE MEDICAL JOURNAL

ISSN: 1307-671X



Yıl  
Year **2018**

Cilt  
Volume **20**

Sayı  
Issue **1**



**Düzce Tıp Fakültesi Dergisi / Duzce Medical Journal**  
**Düzce Tıp Fak Derg / Duzce Med J**  
**ISSN: 1307-671X**  
**2018; 20(1)**

**Sahibi / Owner**

Prof.Dr. Safinaz ATAÖĞLU

**Baş Editör / Editor in Chief**

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ali SUNGUR

**Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Surgical Medical Sciences Section Editors**

Doç.Dr. Abdulkadir İSKENDER

Doç.Dr. Mehmet GAMSIZKAN

Doç.Dr. Okay Güven KARACA

**Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Internal Medical Sciences Section Editors**

Prof.Dr. Safinaz ATAÖĞLU

Prof.Dr. Ahmet ATAÖĞLU

Doç.Dr. Ege GÜLEÇ BALBAY

**Temel Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Basic Medical Sciences Section Editors**

Prof.Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

Dr.Öğr.Üyesi Kayıhan KARAÇOR

Dr.Öğr.Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK

**Biyoistatistik Bölüm Editörü / Biostatistics Section Editor**

Doç.Dr. Şengül CANGÜR

**İletişim / Contact**

duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

# İÇİNDEKİLER / CONTENTS

## ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

**The Methods Used in Nonparametric Covariance Analysis**  
**Parametrik Olmayan Kovaryans Analizinde Kullanılan Metotlar** 1-6  
*Şengül CANGÜR, Mehmet Ali SUNGUR, Handan ANKARALI*

**Does Surgical Technique Significantly Change the Rate of Post-Tonsillectomy Hemorrhage?**  
**Cerrahi Teknik Post Tonsillektomi Hemoraji Oranını Anlamlı Olarak Değiştirir mi?** 7-10  
*Yusuf DÜNDAR, Hümeyra BAYRAM AKCAN, Derya CEBECİ, Ahmet ULUAT, Fatih Alper AKCAN*

**Comparison of Pathological Indexes (Ki-67, p53), and Perfusion/Diffusion MR Parameters in Glioma Staging**  
**Gliom Evrelemesinde Patolojik İndekslerin (Ki-67, p53) ve Perfüzyon/Difüzyon MR Parametrelerinin Karşılaştırılması** 11-15  
*Gülhan ERTAN, Sıla ULUS, Aslı ÇAKIR*

**Sarkoidoz Semptomlarında Cinsiyetler Arası Farklılıklar**  
**Gender Differences in Symptoms of Sarcoidosis** 16-20  
*Birsen OCAKLI, Sinem GÜNGÖR, Eylem TUNÇAY, Emine AKSOY, Sümeyye ALPARSLAN BEKİR, Fatma TOKGÖZAKYIL, Pakize SUCU, Dilek YAVUZ, Murat YALÇINSOY*

## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

**Düzensiz Romatoid Artrit Tedavisi Alan Hastada Alevlenme Sonucu Oluşan Plevral Efüzyon**  
**The Pleural Effusion Occurred by Exacerbation of Irregularly Treated Rheumatoid Arthritis Patient** 21-22  
*Pınar YILDIZ GÜLHAN, Muhammet GÜLHAN, Oya YILDIZ, Hüsnü BAYKAL, Erol ŞENTÜRK*

**Perinatal Outcome of a Fetus Presenting with an Isolated Umbilical Cyst**  
**İzole Umbilikal Kist ile Prezente olan bir Fetusun Perinatal Sonuçları** 23-25  
*Gülşah İLHAN, Elif YILDIZ, Ayşe KUBAT KÜÇÜKYURT, Fatma Ferda VERİT ATMACA*

**Ateşli Silah Yaralanmasına Bağlı Gecikmiş Femoral Arter Tamiri ve Sonrasında Gelişen Akut Kompartman Sendromunda Uygulanan Negatif Basıncılı Yara Tedavisi: Olgu Sunumu**  
**Negative Pressure Wound Therapy Applied in Acute Compartment Syndrome Following Delayed Femoral Artery Repair after Gunshot Injury: A Case Report** 26-28  
*Hakan ÇOMAKLI, Özgür ALTINBAŞ, Ata Niyazi ECEVİT*

## The Methods Used in Nonparametric Covariance Analysis

### Parametrik Olmayan Kovaryans Analizinde Kullanılan Metotlar

Şengül CANGÜR<sup>1\*</sup>, Mehmet Ali SUNGUR<sup>1</sup>, Handan ANKARALI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Duzce University Faculty of Medicine Department of Biostatistics and Medical Informatics, Duzce

<sup>2</sup>İstanbul Medeniyet University Faculty of Medicine Department of Biostatistics and Medical Informatics, Istanbul

#### ABSTRACT

**Aim:** Nonparametric covariance analysis (ANCOVA) methods are used when the assumptions of parametric ANCOVA are not met and/or the dependent variable has bivariate/ordinal scale. In the nonparametric ANCOVA methodology, Quade, Puri & Sen and McSweeney & Porter methods are known as Ranked ANCOVA methods. However, commonly used programs do not have module(s) for applying these methods. The objective of this study is to introduce the ranked ANCOVA methods, to apply it in a web-based program developed by the authors and to present the advantages of these methods.

**Material and Methods:** The theoretical features and application steps of the Ranked ANCOVA methods are defined and a web-based program for the application of each method has been established. The application of each method on this program with the help of simulated data taken from the health field study, where the effect of cigarette smoking on biochemical tests was examined has also been included.

**Results:** Although there is no specific module in the widely used statistical programs for the methods described in this study, it is shown on a clinical study constituted with simulated data that these methods can easily be applied and the results of the methods are given.

**Conclusion:** The use of parametric methods for factorial models leads to an increase in Type-I error rate and a decrease in test power in many studies, where the sample size is limited and/or the dependent variable does not have normal distribution. To reduce this error, we recommend using the methods suggested in the study. These methods are also expected to reach widespread use thanks to the web-based program.

**Keywords:** Ranked ANCOVA; covariance; nonparametric; Quade; Puri & Sen; McSweeney & Porter.

#### ÖZ

**Amaç:** Parametrik kovaryans analizi (ANCOVA) varsayımlarının sağlanamaması ve/veya bağımlı değişkenin iki değerli/sıralayıcı ölçekli olması durumunda, parametrik olmayan ANCOVA yaklaşımlarından yararlanılmaktadır. Parametrik olmayan ANCOVA metodolojisinde Quade, Puri & Sen ve McSweeney & Porter metotları, Ranklı ANCOVA yöntemleri olarak bilinmektedir. Ancak yaygın kullanılan programlarda, bu metotların uygulanmasına yönelik modül(ler) bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı Ranklı ANCOVA yaklaşımlarını tanıtmak, yazarlar tarafından geliştirilen web tabanlı bir programda uygulamasını yapmak ve bu yaklaşımların avantajlarından bahsetmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Ranklı ANCOVA yaklaşımlarının teorik özellikleri ve uygulama adımları tanımlanmış ve her bir yaklaşımın uygulanmasına yönelik web tabanlı bir program oluşturulmuştur. Sigara kullanma durumunun biyokimyasal tetkik sonuçları üzerindeki etkisinin incelendiği sağlık alanındaki bir çalışmadan simüle edilen veriler yardımıyla web tabanlı bir program üzerinde her bir yaklaşımın uygulamasına da yer verilmiştir.

**Bulgular:** Her ne kadar, bu çalışmada açıklanan yaklaşımlar için yaygın kullanılan istatistik programlarında özel bir modül olmasa da, bu yaklaşımların kolaylıkla uygulanabileceği simüle verilerle oluşturulmuş klinik bir çalışma üzerinde gösterilmiş, yaklaşımların sonuçları verilmiştir.

**Sonuç:** Birçok araştırmada örneklem genişliğinin kısıtlı olması ve/veya bağımlı değişkenin normal dağılım göstermemesi durumunda, faktöriyel modeller için parametrik yöntemlerin kullanılması, Tip I hata oranının artmasına ve testin gücünün azalmasına neden olmaktadır. Bu hatayı azaltmak için çalışmada önerilen yaklaşımların kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu yaklaşımların, web tabanlı program sayesinde de yaygın kullanıma ulaşacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ranklı ANCOVA; kovaryans; parametrik olmayan; Quade; Puri & Sen; McSweeney & Porter.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Şengül CANGÜR, sengulcangur@duzce.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 18.05.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 28.06.2018

**INTRODUCTION**

The analysis of covariance (ANCOVA) analyzes for differences in response variable among groups, taking into account the variability in the response variable explained by one or more covariates (1). ANCOVA is a statistical procedure widely used in many disciplines such as health, ecology, environmental science and psychological perspective (2-5). ANCOVA includes some additional assumptions as well, in addition to the standard assumptions (independence, variance equality and normality) of the analysis of variance (ANOVA). Additional assumptions of ANCOVA can be listed as (i) linear relationship between response variable and covariate, (ii) parallel regression slopes between groups, (iii) variability in response variable for each group is equal at each value of covariate, (iv) similarity of covariate values between groups, and (v) that covariate is a constant-effect variable and is measured without error (6). Violations of one or more of these assumptions may threaten the validity of the ANCOVA results (7).

It is quite difficult to achieve all of these assumptions in practice, especially in the health field researches. For this reason, nonparametric covariance analysis models or alternatives are used when the ANCOVA assumptions are not met and / or the dependent variable has bivariate / ordinal scale (1,8-10). If the normality assumption of the conditional distributions of the response variable is not satisfied, then Ranked ANCOVA methods including Quade, Puri & Sen, Conover & Inman, Rutherford and McSweeney & Porter, Burnett & Barr, Hettmansperger & Mckean, and Hettmansperger methods are used (11-17). However, there are no module(s) for the application of the Ranked ANCOVA methods in commonly used programs. It is observed that only Nakonezny and Shull (18) apply Hettmansperger & Mckean (16) test to the one-factor ANCOVA model with single-covariate by coding in SAS program.

The objective of this study is to introduce, first, the features of the parametric ANCOVA model, and then introduce the theoretical features of Quade, Puri & Sen and McSweeney & Porter Ranked ANCOVA models, to apply it in the web based program that we have developed to show its use in health-related researches and to present the advantages of these methods.

**PARAMETRIC COVARIANCE ANALYSIS MODEL**

ANCOVA is used to test for differences in response variable among groups, taking into account the variability in the response variable explained by one or more covariates. This analysis is a combination of linear regression methods and analysis of

variance. ANCOVA model is obtained when regression term is added to ANOVA model. The ANCOVA model takes both between-groups and regression-variance as systematic (error-free) components. A single-factor statistical model for covariance analysis is given in Equation [1].

$$Y_{ij} = \mu + \tau_j + \beta_1(X_{ij} - \bar{X}_{.j}) + \varepsilon_{ij} \quad i=1, \dots, k \quad j=1, \dots, n_i \quad [1]$$

In Equation [1],  $Y_{ij}$  shows the response variable value of the  $i^{th}$  individual in the  $j^{th}$  factor level,  $\mu$  is the overall population mean,  $\tau_j$  shows the effect of the  $j^{th}$  factor,  $\beta_1$  shows linear regression coefficient of Y variable over X,  $X_{ij}$  is the covariate value of the  $i^{th}$  individual in the  $j^{th}$  factor level,  $\bar{X}_{.j}$  shows the grand covariate mean and  $\varepsilon_{ij}$  is the error term for the  $i^{th}$  unit in the  $j^{th}$  factor level (1).

Covariance analysis is a very useful and robust statistical method when the assumptions are met. The assumptions of ANCOVA are listed below (1,19,20).

1. When X covariate is given, the conditional distribution of the Y response variable follows the normal distribution with mean zero and variance  $\sigma^2$  ( $f(Y|X) \sim N(0, \sigma^2)$ ).
2. The within-group regression slopes are homogeneous ( $\beta_1^{group 1} = \beta_1^{group 2} = \dots = \beta_1^{group l}$ ).
3. The conditional variances are homogeneous ( $\sigma_{y_1|x}^2 = \sigma_{y_2|x}^2 = \dots = \sigma_{y_l|x}^2$ ).
4. Error term follows the normal distribution with mean zero and variance  $\sigma^2$  ( $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ ).
5. The relationship between response variable and covariate must be linear.
6. The factor levels (or groups) must be independent of each other.
7. Covariate(s) must be constant variable and measured without error.
8. If more than one covariate is to be used, there should be no strong relationship between the covariates.

Hypotheses for the one-way ANCOVA model can be written as Equation [2] and the summary table for this model is given in Table 1 (1).

$$H_0: \mu_{1adj} = \mu_{2adj} = \dots = \mu_{ladj}$$

$$H_0: \beta_1^{group 1} = \beta_1^{group 2} = \dots = \beta_1^{group l} \quad [2]$$

**Table 1.** The summary table for one-way ANCOVA

| Source       | Sum of Square and Sum of Products |          |          | Adjusted Sum of Square | df      | Adjusted Mean Square        | F                                          |
|--------------|-----------------------------------|----------|----------|------------------------|---------|-----------------------------|--------------------------------------------|
|              | XX                                | XY       | YY       |                        |         |                             |                                            |
| Factor/Group | -                                 | -        | -        | $M_{yy(adj)}$          | $k-1$   | $\frac{M_{yy(adj)}}{k-1}$   | $\frac{MS(Factor)_{adj}}{MS(Error)_{adj}}$ |
| Error        | $E_{xx}$                          | $E_{xy}$ | $E_{yy}$ | $E_{yy(adj)}$          | $N-k-1$ | $\frac{E_{yy(adj)}}{N-k-1}$ |                                            |
| Total        | $T_{xx}$                          | $T_{xy}$ | $T_{yy}$ | $T_{yy(adj)}$          | $N-2$   |                             |                                            |

**The Homogeneity of Regression Slopes**

$$F_{(\alpha, k-1, N-2k)} = \frac{(\sum_{i=1}^k b_{w_i}^2 E_{xx_i} - b_w^2 E_{xx}) / (k-1)}{(E_{yy} - \sum_{i=1}^k b_{w_i}^2 E_{xx_i}) / (N-2k)}$$

**Adjusted Mean**

$$\bar{Y}_{(adj)}^{(k)} = \bar{Y}^{(k)} - b_w(\bar{X}^{(k)} - \bar{X})$$

$$E_{xx} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X}_j)^2$$

$$E_{xy} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X}_j)(Y_{ij} - \bar{Y}_j)$$

$$E_{yy} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (Y_{ij} - \bar{Y}_j)^2$$

$$T_{xx} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X})^2$$

$$T_{xy} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X})(Y_{ij} - \bar{Y})$$

$$T_{yy} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (Y_{ij} - \bar{Y})^2$$

$$E_{yy(adj)} = E_{yy} - E_{xy}^2/E_{xx}$$

$$T_{yy(adj)} = T_{yy} - T_{xy}^2/T_{xx}$$

$$M_{yy(adj)} = T_{yy(adj)} - E_{yy(adj)}$$

$$b_w = E_{xy}/E_{xx}$$

**NONPARAMETRIC ANCOVA**

In parametric ANCOVA, it is assumed that the conditional distribution of the response variable is normal. That is, when the covariate value is given, the values of the response variable are normally distributed. This assumption, as it is known, is examined by testing the residuals obtained from the Generalized Linear Modeling (GLM) procedure (1,6).

The hypothesis that the conditional distributions between groups are equal in nonparametric ANCOVA is tested with  $H_0: f(Y_1|X) = f(Y_2|X) = \dots = f(Y_l|X)$ . In this hypothesis,  $f(Y_i|X)$  shows the conditional distribution of  $Y$  response variable of  $i^{th}$  group, when the covariate value is given. Nonparametric ANCOVA assumes that the relationship between response variable and covariate is monotonic. The nonparametric ANCOVA methods that we will examine in this study are based on the ranked approach. These are the Quade method, the Puri & Sen method and the McSweeney & Porter method (1,6).

**1. Quade Method**

The Quade method is based on testing the equality of the residuals among groups obtained from the linear regression of the ranked response variable and the ranked covariate. This method is distribution-free and the test statistic shows asymptotically central F-distribution. The application steps of this method are given below (7,11).

**Application Steps**

Step 1: The response variable and the covariate are ranked separately ( $Y \xrightarrow{Rank} RY$  and  $X \xrightarrow{Rank} RX$ ).

Step 2: Residual values from the linear regression of the ranked covariate considered to have an effect on the ranked response variable are calculated ( $RY = b_0 + b_1RX \Rightarrow e_{ij}$ ).

Step 3: Whether the calculated residual values are different among groups is checked by considering the number of factors as well as the number of group.

Step 4: If the p-value of the test statistic is less than the specified level of significance, it is assumed that ‘the conditional distributions of the response variables are not equal among the groups.’ ( $p < \alpha \rightarrow H_1: f(Y_h|X) \neq f(Y_v|X)$  at least one  $f$  for  $h \neq v$ ).

Step 5: When the null hypothesis is rejected, if the number of groups is more than 2, one of the multiple comparison methods is applied to investigate which group pair/pairs cause this difference.

**2. Puri & Sen Method**

The procedure developed by Puri and Sen (12) is more general than the Quade method with regards to the fact that it permits transformation of the ranked data or ranked data itself. The Puri & Sen method assumes that the relationship between the ranked response variable and ranked covariate is constant across groups. Residual values are calculated similar to the Quade procedure, as shown in the application steps the test statistic shows chi-square distribution. The application steps of this method are given below (7,12).

**Application Steps**

Step 1: The response variable and the covariate are ranked separately ( $Y \xrightarrow{Rank} RY$  and  $X \xrightarrow{Rank} RX$ ).

Step 2: The residual averages of the ranked values are then calculated as  $R\bar{e}_j = (\bar{R}_{y,j} - \bar{R}) - r(\bar{R}_{x,j} - \bar{R})$ . In this equation,  $\bar{R}_{y,j}$  shows the mean of the ranked response variable for the  $j^{th}$  group,  $\bar{R}_{x,j}$  is the mean of the ranked covariate for the  $j^{th}$  group and  $r$  shows the correlation coefficient of the relationship between the ranked response variable and the ranked covariate.

Step 3: Puri & Sen L test statistic is calculated for one-way ANCOVA model. This test statistic is distributed chi-square with  $(k-1)$  degrees of freedom.

$$L_{(k-1)} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i \bar{e}_i^2}{s_y^2} \sim \chi^2_{(k-1)} \quad [3]$$

Sum of squared error used in the calculation of the equation is given as the formulas of  $SSE = \sum (y_i - \hat{y}_i)^2$  and  $s_y^2 = SSE/N$ .

Step 4: When the null hypothesis is rejected ( $H_1: f(Y_h|X) \neq f(Y_v|X)$  at least one  $f$  for  $h \neq v$ ); if the number of groups is more than 2, one of the multiple comparison methods is applied to investigate which group pair/pairs cause this difference.

**3. McSweeney & Porter Method**

The McSweeney & Porter method is quite similar to the Conover & Inman (15) method. It is known as the easiest among the ranked ANCOVA methods in terms of calculations. Ranked values can easily be obtained by applying parametric test methods. The advantage of this method is that it can test the homogeneity of the regression slopes. The test statistic obtained based on the ranked values has the F distribution. The application steps of this method are given below (7,13).

**Application Steps**

Step 1: The response variable and the covariate are ranked separately ( $Y \xrightarrow{Rank} RY$  and  $X \xrightarrow{Rank} RX$ ).

Step 2: Equality of regression slopes is tested with the GLM model ( $H_0: \beta_1^{group 1} = \beta_1^{group 2} = \dots = \beta_1^{group l}$ ).

Step 3:  $Y_{Rdependent} = X_{Rcovariate} + X_{factor}$  model is established. The equality of the regression slopes is checked by adding the interaction (ranked covariate  $\times$  factor) effect together with the main effects to the general linear regression model. If the interaction is not significant, the hypothesis that the relationship between the covariate and the dependent variable is the same at each level of the factor is accepted.

Step 4: If the null hypothesis is rejected, it is assumed that ‘the conditional distributions of the response variable are not equal among the groups’

( $H_1: f(Y_h|X) \neq f(Y_v|X)$  at least one  $f$  for  $h \neq v$ ).

Step 5: If the number of groups is more than 2, one of the multiple comparison methods is applied to investigate which group pair/pairs cause this difference.

**MATERIAL AND METHODS**

A web-based program has been developed for the Quade, Puri & Sen, and McSweeney & Porter ranked ANCOVA methods (post hoc Tukey-Kramer test) proposed in this study for one-factor covariance model with single-covariate. This web-based program is available at ‘www.masungur.com/nancova0.php’. The interface of this program is given in Figure 1. This program is a free web-based program written in php programming language. The number of factor levels can be determined by the user in the program.

**Non-Parametrik Kovaryans Analizi (Non-Parametric ANCOVA)**

|                                                  |                                                                                                             |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Faktör Seviye Sayısı (Factor Level)              | <input type="text" value=""/>                                                                               |
| n (max)*                                         | <input type="text" value=""/>                                                                               |
| Yöntem (Method)                                  | <input type="radio"/> Quade<br><input type="radio"/> Puri & Sen<br><input type="radio"/> McSweeney & Porter |
| <b>Veri Matrisi Oluştur (Create Data Matrix)</b> |                                                                                                             |

\* Faktör seviyelerindeki n sayıları eşit değil ise en büyük n sayısını giriniz. (If the n values in the factor levels are not equal, enter the maximum number n.)  
 Faktör seviyelerindeki n sayıları eşit ise sadece bir seviye için n sayısını giriniz. (If the n values in the factor levels are equal, enter n only for one level.)

Faktör seviyeleri isteğe bağlı olarak artırılabilir. (Factor levels can be increased on demand.)  
 Faktör seviye sayısı daha fazla ise e-posta göndererek talepte bulunabilirsiniz. (If the number of factor levels is higher, you can submit a request by sending an e-mail.)

**Figure 1.** The interface of Nonparametric ANCOVA program

To demonstrate how these methods are implemented on the program, applications of the simulated data obtained from a clinical research are presented. The data of a total of 210 individuals were addressed in this study where the data were simulated from a real study investigating the effect of cigarette smoking on biochemical test results. It was determined that age is an important covariate within the scope of the relevant clinical study. It is desired to investigate whether there is a statistically significant difference in the adjusted mean values of hemoglobin (hb) according to smoking

status (non-smoker, smoker, and ex-smoker) by eliminating the effect of age on hb values according to this information. Accordingly, the one-factor ANCOVA model with single-covariate will be discussed. In this study, Anderson-Darling normality test, Levene variance equality test as well as Pearson chi-square, Kruskal-Wallis (post hoc Dunn test) and Spearman correlation tests were also used to check the parametric ANCOVA assumptions. In case when the assumption/assumptions is/are not met, the ranked ANCOVA methods (post hoc Tukey-Kramer test) proposed in this study were applied respectively to the simulated data with the help of the web-based program freely available at web page given. The ranked one-factor ANCOVA model with single-covariate in the study is given in Equation [4].

$$Y_{(Rhb)ij} = \mu + \tau_{(group)j} + \beta_1(X_{(Rage)ij} - \bar{X}_{(Rage)..}) + \varepsilon_{ijk} \quad [4]$$

In Equation [4],  $Y_{(Rhb)ij}$  shows the ranked hb value of the  $i^{th}$  individual in the  $j^{th}$  level of the group,  $\mu$  is the overall mean of the ranked response variable,  $\tau_{(group)j}$  shows the effect of the  $j^{th}$  level of the group, and  $\beta_1(X_{(Rage)ij} - \bar{X}_{(Rage)..})$  is the effect of the ranked age,  $X_{(Rage)ij}$  shows the ranked age value for  $i^{th}$  individual in  $j^{th}$  group,  $\bar{X}_{(Rage)..}$  is the grand ranked age mean and  $\varepsilon_{ij}$  shows the error term of the  $i^{th}$  individual in the  $j^{th}$  group.

**Table 2.** The results of Quade ranked ANCOVA method  
Non-Parametric ANCOVA (Quade Method)

| TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER<br>(DESCRIPTIVE STATISTICS) |                            |                       |                       |                       |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                       |                            | Seviye 1<br>(Level 1) | Seviye 2<br>(Level 2) | Seviye 3<br>(Level 3) |
| X                                                     | n                          | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama<br>(Mean)         | 33.586                | 29.529                | 38.471                |
|                                                       | St.Sapma<br>(St.Deviation) | 13.841                | 4.409                 | 12.642                |
|                                                       |                            |                       |                       |                       |
| Y                                                     | n                          | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama<br>(Mean)         | 14.360                | 12.900                | 14.459                |
|                                                       | St.Sapma<br>(St.Deviation) | 1.436                 | 1.536                 | 1.091                 |
|                                                       |                            |                       |                       |                       |
| rX                                                    | n                          | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama<br>(Mean)         | 99.664                | 88.814                | 128.021               |
|                                                       | St.Sapma<br>(St.Deviation) | 73.476                | 30.266                | 63.416                |
|                                                       |                            |                       |                       |                       |
| rY                                                    | n                          | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama<br>(Mean)         | 120.464               | 66.036                | 130.000               |
|                                                       | St.Sapma<br>(St.Deviation) | 61.446                | 48.477                | 51.307                |
|                                                       |                            |                       |                       |                       |
| Artık<br>(Residual)                                   | n                          | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama<br>(Mean)         | 16.298                | -35.652               | 19.354                |
|                                                       | St.Sapma<br>(St.Deviation) | 58.736                | 47.847                | 53.971                |
|                                                       |                            |                       |                       |                       |

| Non-Parametric ANCOVA (Quade Method) |             |         |            |        |       |
|--------------------------------------|-------------|---------|------------|--------|-------|
| VK (Source)                          | KT (SS)     | sd (df) | KO (MS)    | F      | p     |
| Seviye (Level)                       | 133,787.362 | 2       | 66,893.681 | 23.195 | 0.000 |
| Hata (Error)                         | 596,993.117 | 207     | 2,884.025  |        |       |
| Genel (Total)                        | 730,780.479 | 209     |            |        |       |

|                       | Seviye 1<br>(Level 1) | Seviye 2<br>(Level 2) | Seviye 3<br>(Level 3) |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Seviye 1<br>(Level 1) |                       | <0.05                 | >0.05                 |
| Seviye 2<br>(Level 2) | <0.05                 |                       | <0.05                 |
| Seviye 3<br>(Level 3) | >0.05                 | <0.05                 |                       |

**RESULTS**

Of the 210 individuals examined in this study, 46.7% of them were male, 53.3% of them were female and the median age was 31.5 (IQR=17.25). In this simulated data set, it was found that there was a significant difference according to smoking status (p=0.021) in terms of the median age (p<0.001). The median age of ex-smoker/non-smoker at the last six months group was found to be significantly higher than the median age values of the individuals in the other groups (respectively p=0.017, p<0.001). It was determined that there was a significant positive relationship between age and hb (r=0.228, p=0.001). First of all, it was examined whether the hb dependent variable in the model provides pre-conditions for parametric covariance analysis. As a result, hb dependent variable (Anderson-Darling test statistic=3.875, p<0.005) and the residuals (Anderson-Darling test statistic=1.210, p<0.005) did not fit to the normal distribution. When the variance equality assumption according to smoking status was tested, the variances were found to be equal (Levene test statistic=1.24, p=0.293). Since the dependent variable in the parametric covariance analysis did not satisfy the normal distribution condition, the nonparametric ANCOVA methods proposed this study were applied respectively.

The first technique used in the nonparametric ANCOVA is the ranked Quade ANCOVA method. The results of the ranked Quade ANCOVA method were given in Table 2.

Another one of the nonparametric ANCOVA methods is the Puri & Sen method. When the Puri & Sen method was applied to the one-factor covariance analysis model with single-covariate, the results were given in Table 3.

The last method we obtained the ranked ANCOVA model is McSweeney & Porter method. It was found that the regression slopes were homogeneous before establishing the relevant model (F=2.46, p=0.088). The results of the application of the McSweeney & Porter-ranked ANCOVA method were given in Table 4.

According to the results obtained by applying the three ranked methods, there was a significant difference among groups (i.e. smoking status) in terms of age-adjusted hb values (p<0.001, Table 2-4). According to the Tukey-Kramer post hoc test results of each method; the age-adjusted ranked hb value of smoker was significantly lower than the age-adjusted hb values of the non-smoker and ex-smoker (p<0.001). However, there was not a statistically significant difference between the age-adjusted ranked hb values of the non-smoker and ex-smoker groups (p>0.05).

**DISCUSSION AND CONCLUSION**

When parametric test assumptions are not satisfied, an increase in Type I error rate and a decrease in power of test are observed. It is known that the parametric ANCOVA method is generally robust against assumption violations at minor level when the sample sizes of groups are equal. Hamilton (19), Olejnik & Algina (8), Olejnik & Algina (9) and Rheinheimer & Penfield (7) compared the parametric ANCOVA and the nonparametric ANCOVA methods in terms of Type I error rates and power in simulation studies. They found that the nonparametric ANCOVA methods were stronger than the parametric ANCOVA when the violation of the normality assumption is at a serious level, especially when the relationship between response variable and covariate is weak. They found that the nonparametric ANCOVA methods are generally stronger than ANCOVA methods and that they better control the Type I error rates, in cases when the variances are heterogeneous and in unbalanced designs. Hamilton (19), however, showed that ANCOVA is more robust than the nonparametric ANCOVA methods in terms of power, when the regression slopes are not homogeneous and except the cases when the sample size is small.

Although there are no specific modules in the widely used statistical programs for the approaches described in this study, these methods have been shown to be easily implemented with



the aid of the web-based program we have developed and their advantageous aspects have been presented. The use of parametric methods for factorial models leads to an increase in Type I error rate and a decrease in power of test in many studies, where the sample size is limited and / or the dependent variable does not have a normal distribution. It is recommended to use the methods suggested in the study in order to reduce this error. These methods are also expected to reach widespread use thanks to our web-based program.

**Table 3.** The results of Puri & Sen ranked ANCOVA method

**Non-Parametric ANCOVA (Puri & Sen Method)**

| TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER<br>(DESCRIPTIVE STATISTICS) |                         |                       |                       |                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                       |                         | Seviye 1<br>(Level 1) | Seviye 2<br>(Level 2) | Seviye 3<br>(Level 3) |
| X                                                     | n                       | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama (Mean)         | 33.586                | 29.529                | 38.471                |
|                                                       | St.Sapma (St.Deviation) | 13.841                | 4.409                 | 12.642                |
|                                                       |                         |                       |                       |                       |
| Y                                                     | n                       | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama (Mean)         | 14.360                | 12.900                | 14.459                |
|                                                       | St.Sapma (St.Deviation) | 1.436                 | 1.536                 | 1.091                 |
|                                                       |                         |                       |                       |                       |
| rX                                                    | n                       | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama (Mean)         | 99.664                | 88.814                | 128.021               |
|                                                       | St.Sapma (St.Deviation) | 73.476                | 30.266                | 63.416                |
|                                                       |                         |                       |                       |                       |
| rY                                                    | n                       | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama (Mean)         | 120.464               | 66.036                | 130.000               |
|                                                       | St.Sapma (St.Deviation) | 61.446                | 48.477                | 51.307                |
|                                                       |                         |                       |                       |                       |
| Artık (Residual)                                      | n                       | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama (Mean)         | 16.298                | -35.652               | 19.354                |
|                                                       | St.Sapma (St.Deviation) | 58.736                | 47.847                | 53.971                |
|                                                       |                         |                       |                       |                       |

| Non-Parametric ANCOVA (Puri & Sen Method) |                    |                    |                    |  |
|-------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--|
| $F_{rxry}$                                | 0.228              |                    |                    |  |
| Ortalama Rank (Mean Rank)                 | 105.500            |                    |                    |  |
|                                           | Seviye 1 (Level 1) | Seviye 2 (Level 2) | Seviye 3 (Level 3) |  |
| Ortalama rX (Mean rX)                     | 99.664             | 88.814             | 128.021            |  |
| Ortalama rY (Mean rY)                     | 120.464            | 66.036             | 130.000            |  |
| Ortalama Artık (Mean Residual)            | 16.297             | -35.653            | 19.356             |  |
|                                           |                    |                    |                    |  |
|                                           | L                  | sd (df)            | p                  |  |
|                                           | 38.448             | 2                  | 0.000              |  |

|                    | Seviye 1 (Level 1) | Seviye 2 (Level 2) | Seviye 3 (Level 3) |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Seviye 1 (Level 1) |                    | <0.05              | >0.05              |
| Seviye 2 (Level 2) | <0.05              |                    | <0.05              |
| Seviye 3 (Level 3) | >0.05              | <0.05              |                    |

Copyright © 2013-2018. - Sungur, Cangur, Ankarali. - All rights reserved.

**Table 4.** The results of McSweeney & Porter ranked ANCOVA method

**Non-Parametric ANCOVA (McSweeney & Porter Method)**

| TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER<br>(DESCRIPTIVE STATISTICS) |                         |                       |                       |                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                       |                         | Seviye 1<br>(Level 1) | Seviye 2<br>(Level 2) | Seviye 3<br>(Level 3) |
| X                                                     | n                       | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama (Mean)         | 33.586                | 29.529                | 38.471                |
|                                                       | St.Sapma (St.Deviation) | 13.841                | 4.409                 | 12.642                |
|                                                       |                         |                       |                       |                       |
| Y                                                     | n                       | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama (Mean)         | 14.360                | 12.900                | 14.459                |
|                                                       | St.Sapma (St.Deviation) | 1.436                 | 1.536                 | 1.091                 |
|                                                       |                         |                       |                       |                       |
| rX                                                    | n                       | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama (Mean)         | 99.664                | 88.814                | 128.021               |
|                                                       | St.Sapma (St.Deviation) | 73.476                | 30.266                | 63.416                |
|                                                       |                         |                       |                       |                       |
| rY                                                    | n                       | 70                    | 70                    | 70                    |
|                                                       | Ortalama (Mean)         | 120.464               | 66.036                | 130.000               |
|                                                       | St.Sapma (St.Deviation) | 61.446                | 48.477                | 51.307                |
|                                                       |                         |                       |                       |                       |

| Non-Parametrik ANCOVA (McSweeney & Porter Method) |             |         |            |        |       |
|---------------------------------------------------|-------------|---------|------------|--------|-------|
| VK (Source)                                       | KT (SS)     | sd (df) | KO (MS)    | F      | p     |
| Kovaryat (Covariate)                              | 13,318.824  | 1       | 13,318.824 | 4.643  | 0.032 |
| Seviye (Level)                                    | 139,801.982 | 2       | 69,900.991 | 24.366 | 0.000 |
| Hata (Error)                                      | 590,978.497 | 206     | 2,868.828  |        |       |
| Genel (Total)                                     | 771,010.000 | 209     |            |        |       |

|                    | Seviye 1 (Level 1) | Seviye 2 (Level 2) | Seviye 3 (Level 3) |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Seviye 1 (Level 1) |                    | <0.05              | >0.05              |
| Seviye 2 (Level 2) | <0.05              |                    | <0.05              |
| Seviye 3 (Level 3) | >0.05              | <0.05              |                    |

Copyright © 2013-2018. - Sungur, Cangur, Ankarali. - All rights reserved.

**REFERENCES**

- Huitema BE. The Analysis of Covariance and Alternatives Statistical Methods for Experiments, Quasi-Experiments, and Single-Case Studies. 2nd ed. NJ: Wiley; 2011.
- Cooper DJ, Plewes K, Grigg MJ, Rajahram GS, Piera KA, William T, et al. The effect of regularly dosed paracetamol versus no paracetamol on renal function in Plasmodium knowlesi malaria (PACKNOW): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):250. doi: 10.1186/s13063-018-2600-0.
- Mochizuki T, Amagai T, Tani A. Effects of soil water content and elevated CO2 concentration on the monoterpene emission rate of *Cryptomeria japonica*. *Science of the Total Environment*. 2018;634:900-8.
- Focht BC, Lucas AR, Grainger E, Simpson C, Fairman CM, Thomas-Ahner JM, et al. Effects of a Group-Mediated Exercise and Dietary Intervention in the Treatment of Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: Results from the IDEA-P Trial. *Ann Behav Med*. 2018;52(5):412-28.
- Kononova A, McAlister A, Oh HJ. Screen overload: Pleasant multitasking with screen devices leads to the choice of healthful over less healthful snacks when compared with unpleasant multitasking. *Computers in Human Behavior*. 2018;80:1-11.
- Barrett TJ. Computations using analysis of covariance. *WIREs Computational Statistics*. 2011;3(3):260-8.

7. Rheinheimer DC, Penfield DA. The effects of type I error rate and power of the ANCOVA F Test and selected alternatives under nonnormality and variance heterogeneity. *J Exp Educ.* 2001;69(4):373-91.
8. Olejnik SF, Algina J. Parametric ANCOVA and the Rank Transform ANCOVA When the Data are Conditionally Non-Normal and Heteroscedastic. *Journal of Educational and Behavioral Statistics.* 1984;9(2):129-49.
9. Olejnik SF, Algina J. A review of nonparametric alternatives to analysis of covariance. *Evaluation Rev.* 1985;9(1):51-83.
10. Rutherford A. Alternatives to traditional analysis of covariance. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology.* 1992;45(2):197-223.
11. Quade D. Rank analysis of covariance. *J Am Stat Assoc.* 1967;62(320):1187-200.
12. Puri ML, Sen PK. Analysis of covariance based on general rank scores. *Ann Math Stat.* 1969;40(2):610-8.
13. McSweeney M, Porter AC. Small sample properties of nonparametric index of response and rank analysis of covariance. Occasional paper No. 16, Office of Research Consultation. East Lansing, MI: State University; 1971.
14. Burnett TD, Barr DR. A nonparametric analogy of analysis of covariance. *Educational and Psychological Measurement.* 1977;37(2):341-8.
15. Conover WJ, Inman RL. Analysis of covariance using the rank transformation. *Biometrics.* 1982;38(3):715-24.
16. Hettmansperger TP, McKean JW. A geometric interpretation of inferences based on ranks in the linear model. *Journal of the American Statistical Association.* 1983;78(384):885-93.
17. Hettmansperger TP. *Statistical inference based on ranks.* New York: Wiley; 1984.
18. Nakonezny PA, Shull RD. Hettmansperger and McKean Linear Model Aligned Rank Test for the Single Covariate and One-Way ANCOVA Case (SAS). *Journal of Modern Applied Statistical Methods.* 2007;6(1):336-40.
19. Hamilton BL. A Monte Carlo test of robustness of parametric and nonparametric analysis of covariance against unequal regression slopes. *J Am Stat Assoc.* 1976;71(356):864-9.
20. Winer BJ. *Statistical Principles in Experimental Design.* New York: McGraw-Hill Book; 1962.
21. Harwell MR, Serlin RC. A nonparametric test statistic for the general linear model. *Journal of Educational Statistics.* 1989;14(4):351-71.

## Does Surgical Technique Significantly Change the Rate of Post-Tonsillectomy Hemorrhage?

Cerrahi Teknik Post Tonsillektomi Hemoraji Oranını Anlamlı Olarak Değiştirir mi?

Yusuf DÜNDAR<sup>1</sup>, Hümeyra BAYRAM AKCAN<sup>2</sup>, Derya CEBEÇİ<sup>3</sup>, Ahmet ULUAT<sup>4</sup>, Fatih Alper AKCAN<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Wayne State University Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Detroit/MI, USA; <sup>2</sup>Atatürk State Hospital Department of Internal Medicine, Düzce; <sup>3</sup>Duzce University Faculty of Medicine Department of Otorhinolaryngology, Düzce; <sup>4</sup>Evliya Çelebi Training and Research Hospital Department of Otolaryngology, Kütahya

### ABSTRACT

**Aim:** Tonsillectomy is one of the most common surgical procedures in the pediatric population, as well as one of the first operations learned during otolaryngology residency. This study aims to evaluate the effect of surgical technique on the occurrence of post-tonsillectomy hemorrhage.

**Material and Methods:** This prospectively-designed clinical trial was conducted in a tertiary referral center between May 2012 and April 2015. A total of 608 patients had tonsillectomies performed by a single surgeon with three different surgical techniques used during the study period. Patients in group one were operated on using cold dissection; group two comprised patients who underwent bipolar cautery; group three had the posterior pillar mucosal suturing technique performed.

**Results:** 608 patients met inclusion criteria; 165 of them in group one, 274 in group two, and 169 in group three. The median age was 5 (2-14) years old. A total of five patients (0.82%) experienced post-operative bleeding. One of these patients (from group one) experienced primary hemorrhage. The four others were considered secondary hemorrhage; two from each the bipolar cautery and posterior pillar mucosal suturing groups. The rates of post-operative hemorrhage in each group were 0.61%, 0.73% and 1.18%, respectively (p=0.861). Only one of the five patients necessitated a return to the operating room to control the bleeding.

**Conclusion:** Our study findings suggest that the choice of surgical technique does not affect the post-tonsillectomy bleeding rate. There were no significant differences in bleeding rates between subgroups.

**Keywords:** Tonsillectomy; bipolar cautery; cold dissection; post-tonsillectomy hemorrhage.

### ÖZ

**Amaç:** Tonsillektomi pediatrik popülasyonda en sık uygulanan cerrahi girişimlerden biridir ve KBB eğitiminde ilk öğrenilen işlemlerdendir. Bu çalışma, tonsillektomi sonrası kanamada cerrahi tekniğin etkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu prospektif planlı klinik çalışma, Mayıs 2012 ile Nisan 2015 arasında bir üçüncü basamak sağlık merkezinde gerçekleştirildi. Çalışma süresince, aynı cerrah tarafından 3 farklı teknikte toplam 608 hasta ameliyat edildi. Grup 1'de soğuk diseksiyon ile ameliyat edilen çocuklar, Grup 2'de bipolar koter ile opere edilen çocuklar, Grup 3'de ise posterior pillar mukozal sütür tekniği ile opere edilen çocuklar yer aldı.

**Bulgular:** Soğuk diseksiyon (n=165), bipolar koter (n=274) ve posterior pillar mukozal sütür (n=169) tekniklerine toplam 608 hasta dahil edildi. Yaş ortancası 5 (2-14) idi. Beş hastada (%0,82) ameliyat sonrası kanama oldu. Bu hastalardan sadece birinde primer hemoraji gözlenmiş olup, hasta soğuk diseksiyon grubunda yer almaktaydı. Beş hastanın dördünde sekonder kanama gözlemlendi ve bu hastalar bipolar koter grubu ve posterior pillar mukozal sütür gruplarındaydı. Postoperatif hemoraji oranları gruplar için sırasıyla %0,61, %0,73 ve %1,18 olarak tespit edildi (p=0,861). Kanamayı kontrol etmek için ameliyat odasına sadece beş hastadan biri transfer edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızın bulguları, cerrahi tekniğin tonsillektomi sonrası kanama oranını etkilemediğini desteklemektedir. Farklı cerrahi teknikler arasında primer ve sekonder kanamada oranları açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Tonsillektomi; bipolar koter; soğuk diseksiyon; post-tonsillektomi hemoraji.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Fatih Alper Akcan, f.akcan@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 16.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 04.09.2018

## INTRODUCTION

Tonsillectomies are among the most commonly performed operations by otolaryngologists. This operation is often performed for recurrent tonsillar infections or obstructive symptoms, especially in pediatric patients. In the United States alone, approximately 500,000 tonsillectomies are performed annually on patients under the age of 15 (1). Although a relatively safe procedure with numerous benefits, complications are still possible and may include potentially life-threatening hemorrhage. Post-tonsillectomy hemorrhage (PTH) is categorized as primary or secondary. Primary hemorrhage is bleeding that occurs within 24 hours after the operation. It is often based on the surgical technique and results from reopening of a sealed or ligated vessel. Secondary hemorrhage emerges more than 24 hours after the operation, most often within the first week. It generally occurs as a result of injury to granulation tissue covering the tonsillar nest. The rates of primary and secondary hemorrhage are approximately 0.2% to 2.2% and 0.1% to 3%, respectively (2). In a large cohort study, Gysin et al. reported primary, secondary, and overall hemorrhage rates to be 1%, 2.5% and 3.5%, respectively (3). The literature contains several comparative studies analyzing the incidence of PTH. These studies have concentrated on surgical techniques such as cold dissection, bipolar-monopolar cauterization, thermal welding, ligation and chemical substances and so on (3). But studies composed of patients who were operated on by the same surgeon is very rare in the literature. The aim of this study is to compare the rate of PTH between patients undergoing different surgical techniques performed by a single surgeon.

## MATERIALS AND METHODS

This prospective study was conducted at Otolaryngology Department in Ankara Children's Hematology and Oncology Research and Training Hospital, Ankara, Turkey, between May 2012 and April 2015. Medical records of those patients who underwent tonsillectomy, adenotonsillectomy, and tonsillectomy with or without ventilation tube application were reviewed retrospectively after obtaining informed consent. A local ethics committee approval was obtained (Duzce University School of Medicine, 2018/79). Indications for tonsillectomy included chronic-recurrent tonsillitis (at least seven episodes of acute tonsillitis in one year or five episodes per year for two years or three episodes per year for three years) and tonsillar hypertrophy resulting in sleep disordered breathing (mouth breathing during sleep, snoring, or witnessed apnea). Diagnostic tonsillectomies performed for suspicion of malignancy were excluded. Patients with underlying coagulation disorders, such as hemophilia A or B and von-Willebrand disease, were also excluded.

Three different surgical techniques were utilized by the surgeon. During the first year of this study, the classical cold dissection technique was used (group one). During the second year, the bipolar cautery technique was used (group two). During the third year, bipolar cautery or cold dissection with suturing of the tonsillar fossa was used (group three). All procedures were performed by the same surgeon (FAA). In our practice, each patient was placed in the supine position with a shoulder roll in place and a Davis Boyle mouth gag inserted. When applicable, adenoidectomy was performed first and packed accordingly. Then the tonsils were grasped with tonsil-seizing forceps and retracted medially. An incision was then made to the tonsil anterior plica using a number 12 surgical blade. Next the tonsillar tissue was retracted medially and the tonsillar capsule was dissected from the surrounding tissues in a superior to inferior fashion using either cold dissection or bipolar cautery. To reduce the risk of thermal injury, a maximum of 500 Joules was used for the bipolar cautery. Intra-operative bleeding in group one patients was controlled by applying a wet gas tampon for at least four minutes. If bleeding persisted, the bleeding source was sutured with 4/0 vicryl. After hemostasis was achieved in group three patients, the remaining mucosa of the posterior pillar was sutured

to the lateral wall of the tonsillar fossa from the upper pole to the lower pole using 4/0 blunt-point absorbable suture (vicryl). All patients were observed in the hospital for at least 24 hours postoperatively. Patients whose overall condition improved and were able to tolerate adequate oral intake were discharged after 24 hours with antibiotics and analgesics. All patients were instructed to maintain a soft diet for ten days postoperatively. Bleeding that occurred within 24 hours of the operation was classified as primary hemorrhage; bleeding encountered more than 24 hours after the operation was classified as secondary hemorrhage. All study patients were re-evaluated at one week, two weeks, and one month post-operatively. Patients who did not follow-up accordingly were excluded from the study.

## Statistical Analysis

Group comparisons for age was done with Kruskal-Wallis test. Categorical data were analyzed with Pearson Chi-Square followed by z test with Bonferroni adjustment or Fisher-Freeman-Halton test depending on the expected count rule. Statistical analyses were done by SPSS v.22 statistical package and significance level was considered as 0.05.

## RESULTS

Groups one, two, and three had 165, 274, and 169 patients respectively. The median patient age was 5 (2-9), 5 (2-12), and 5 (2-14) years old in each group. There was no significant difference in age between the groups ( $p=0.065$ ). There were no significant differences among the groups according to sex, history, of recurrent infection. Patients' demographic and clinical characteristics are summarized in Table 1. History of sleep disordered breathing (SDB) was significantly lower in group one compared to groups two and three ( $p=0.003$ ). Table 1 summarizes the surgical techniques used in each group.

Five total patients (0.82%) experienced postoperative bleeding; one of which was primary hemorrhage and this patient was from group one. The four others experienced secondary hemorrhage; two were from each group two and group three. Only one of the five patients required transfer to the operating room to control bleeding. Postoperative bleeding rates amongst the groups were 0.61%, 0.73% and 1.18%, respectively ( $p=0.861$ ). Table 2 summarizes the demographic and clinical characteristics of patients with postoperative bleeding.

## DISCUSSION

Although tonsillectomy is the most commonly performed procedure in pediatric patients, complications (such as postoperative pain and bleeding) may lead to serious problems. Numerous tonsillectomy techniques have been performed to date and several studies have reviewed the advantages and disadvantages of each (4-7). The aims of these techniques are to reduce intraoperative and postoperative bleeding rates, postoperative pain, and recovery time. Despite the various surgical techniques, overall postoperative bleeding rates range from 2.1% to 12% (8-9).

The literature reports variable complication rates associated with each surgical technique (9-12). However, it is not clear whether surgical technique plays a direct role in development of PTH. In this study, complication rates of three different surgical techniques were evaluated. The surgical techniques included cold dissection (27% of patients), bipolar cautery (45%), and posterior mucosal suspension (28%). There were no significant differences in rates of PTH between subgroups. Based on our experience, the most important factor in reducing the risk of post-operative complications is appropriate use of electrocoagulation; excessive use may lead to higher rates of post-operative bleeding (10). Nevertheless, inappropriate use (excessive or inadequate) of electrocautery may explain the differences in complication rates between surgeons.

Above all else, the most effective way to minimize bleeding risk, regardless of surgical technique, is to perform a careful tonsillar

**Table 1.** Patients' demographic and clinical characteristics

|                                | Cold Dissection          | Bipolar Cautery          | Mucosal Sealing          | p                | Total       |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|-------------|
| Cases                          | 165                      | 274                      | 169                      |                  | 608         |
| Age (year), median (min-max)   | 5 (2-9)                  | 5 (2-12)                 | 5 (2-14)                 | 0.065            | 5 (2-14)    |
| Sex                            |                          |                          |                          |                  |             |
| • Boy                          | 106 (64.2%)              | 167 (60.9%)              | 105 (62.1%)              | 0.789            | 378 (62.2%) |
| • Girl                         | 59 (35.8%)               | 107 (39.1%)              | 64 (37.9%)               |                  | 230 (37.8%) |
| History of recurrent infection | 118 (71.5%)              | 183 (66.8%)              | 109 (64.5%)              | 0.374            | 410 (67.4%) |
| History of SDB                 | 123 (74.5%) <sup>a</sup> | 230 (83.9%) <sup>b</sup> | 149 (88.2%) <sup>b</sup> | <b>0.003</b>     | 502 (82.6%) |
| Surgical procedure             |                          |                          |                          |                  |             |
| • T                            | 42 (25.5%) <sup>a</sup>  | 44 (16.1%) <sup>b</sup>  | 20 (11.8%) <sup>b</sup>  | <b>&lt;0.001</b> | 106 (17.4%) |
| • AT                           | 123 (74.5%) <sup>a</sup> | 210 (76.6%) <sup>a</sup> | 141 (83.4%) <sup>a</sup> |                  | 474 (78.0%) |
| • AT+VT                        | 0 (0.0%) <sup>a</sup>    | 20 (7.3%) <sup>b</sup>   | 8 (4.7%) <sup>b</sup>    |                  | 28 (4.6%)   |
| Hemorrhage                     |                          |                          |                          |                  |             |
| • Primary                      | 1 (0.61%)                | 0 (0.0%)                 | 0 (0.0%)                 | 0.271*           | 1 (0.16%)   |
| • Secondary                    | 0 (0.0%)                 | 2 (0.73%)                | 2 (1.18%)                | 0.389*           | 4 (0.66%)   |
| • Total                        | 1 (0.61%)                | 2 (0.73%)                | 2 (1.18%)                | 0.861*           | 5 (0.82%)   |
| Return to operating theatre    | 1 (0.61%)                | 0 (0.0%)                 | 0 (0.0%)                 | 0.271*           | 1 (0.16%)   |

SDB: Sleep disordered breathing; T: Tonsillectomy alone; AT: Adenotonsillectomy; AT+VT: Adenotonsillectomy and ventilation tube application; min: minimum; max: maximum; <sup>a,b</sup>: Each subscript letter denotes a subset of surgical techniques whose column proportions do not differ significantly from each other at the 0.05 level; \*: Fisher-Freeman-Halton test.

**Table 2.** Demographic and clinical characteristics of patients with hemorrhage

|                                | Case 1 | Case 2 | Case 3 | Case 4 | Case 5 |
|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Age (year)                     | 4      | 6      | 3      | 8      | 10     |
| Sex                            | Girl   | Boy    | Boy    | Girl   | Boy    |
| History of recurrent infection | Yes    | Yes    | No     | Yes    | No     |
| History of SDB                 | Yes    | No     | Yes    | No     | No     |
| Surgical procedure             | AT     | T      | AT     | T      | T      |
| Surgical technique             | CD     | BC     | BC     | MS     | MS     |
| Hemorrhage                     | P      | S      | S      | S      | S      |
| Return to operating theatre    | Yes    | No     | No     | No     | No     |

SDB: Sleep disordered breathing; T: Tonsillectomy alone; AT: Adenotonsillectomy; CD: Cold Dissection; BC: Bipolar Cautery; MS: Mucosal Sealing; P: Primary; S: Secondary

dissection and avoid excessive electrocoagulation (13,14). Soy FK et al. (15) found there to be higher rates of complications associated with tonsillectomies in which a higher energy level of bipolar cautery was used. Excessive use of bipolar cautery in these procedures is strongly associated with significant granulation tissue formation postoperatively. Granulation tissue may easily bleed, owing to its fragile, immature vascular structure. Therefore, postoperative bleeding rates can be significantly decreased by limiting the use of electrocautery in both cold dissection and bipolar tonsillectomy techniques. In our tonsillectomies, the bipolar cautery energy remained at the lowest possible level for dissection and coagulation.

The tonsillectomy wound is comprised of skeletal muscle and granulation tissue, over which epithelium grows inward from the periphery. The postoperative epithelization rate is inversely related to bleeding risk. The literature has shown secondary hemorrhage to be more common than primary hemorrhage (16). A recently published paper indicates an increased risk of epithelial separation between postoperative day six and nine (16,17). Neovascularization typically begins on postoperative day seven. Both factors, increased risk of epithelial separation and neovascularization, were reported as the main pathophysiologic mechanisms of secondary hemorrhage (17). Less traumatic surgical technique reduces postoperative edema, inflammation, and granulation tissue within the wound, which is associated with improved epithelization and lower risk of separation.

Surgeon experience may play a role in post-tonsillectomy bleeding rates however, there is insufficient data to definitively

explain this. Many studies report that surgical experience does not affect complication rates (18,19). However, a recent study reported a three-fold reduction of PTH rates when performed by experienced surgeons (20). In our study, there was no difference in PTH rates between surgical techniques utilized by the same surgeon; and overall, these rates were low compared to that reported in the literature. These results suggest that surgeon experience may play a role in the development of PTH, regardless of which surgical technique is used.

## CONCLUSION

Our study reveals that there are no significant differences in primary and secondary hemorrhage rates between three different surgical techniques used to perform tonsillectomies. Our study supports the careful use of technique.

**Acknowledgement:** All authors would like to thank Dr. Richard Raad for his edits and English reductions.

## REFERENCES

1. Cullen KA, Hall MJ, Golosinskiy A. Ambulatory surgery in the United States, 2006. Natl Health Stat Report. 2009;11(2009):1-25.
2. Windfuhr JP, Chen YS, Remmert S. Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132(2):281-6.
3. Gysin C, Dulguerov P. Hemorrhage after tonsillectomy: Does the surgical technique really matter? ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec. 2013;75(3):123-32.

4. Weimert TA, Babyak JW, Richter HJ. Electrodisssection tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(2):186-8.
5. Parsons SP, Cordes SR, Comer B. Comparison of posttonsillectomy pain using the ultrasonic scalpel, coblator and electrocautery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(1):106-13.
6. Lachanas VA, Hajjiioannou JK, Karatzias GT, Filios D, Koutsias S, Mourgelas C. Comparison of LigaSure vessel sealing system, harmonic scalpel and cold knife tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3):385-9.
7. Roth JA, Pincock T, Sacks R, Forer M, Boustred N, Johnston W, et al. Harmonic scalpel tonsillectomy versus monopolar diathermy tonsillectomy: a prospective study. *Ear Nose Throat J.* 2008;87(6):346-9.
8. Duval M, Wilkes J, Korgenski K, Srivastava R, Meier J. Causes, costs, and risk factors for unplanned return visits after adenotonsillectomy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(10):1640-6.
9. Mueller J, Boeger D, Buentzel J, Esser D, Hoffmann K, Jecker P, et al. Population-based analysis of tonsil surgery and postoperative hemorrhage. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(12):3769-77.
10. van der Meulen J. National Postoperative Tonsillectomy Audit. *Lancet.* 2004;364(9435):697-702.
11. Bhattacharyya N, Shapiro NL. Associations between socioeconomic status and race with complications after tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(6):1055-60.
12. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(1 Suppl):S1-30.
13. Tomkinson A, Harrison W, Owens D, Harris S, McClure V, Temple M. Risk factors for postoperative hemorrhage following tonsillectomy. *Laryngoscope.* 2011;121(2):279-88.
14. Söderman AC, Odhagen E, Ericsson E, Hemlin C, Hultcrantz E, Sunnergren O, et al. Post-tonsillectomy haemorrhage rates are related to technique for dissection and for haemostasis. An analysis of 15734 patients in the National Tonsil Surgery Register in Sweden. *Clin Otolaryngol.* 2015;40(3):248-54.
15. Soy FK, Dündar R, Yazici H, Kulduk E, Aslan M, Sakarya EU. Bipolar cautery tonsillectomy using different energy doses: Pain and bleeding. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(3):402-6.
16. Hegazy HM, Albirmawy OA, Kaka AH, Behiry AS. Pilot comparison between potassium titanyl phosphate laser and bipolar radiofrequency in paediatric tonsillectomy. *J Laryngol Otol.* 2008;122(4):369-73.
17. Beswick DM, Santa Maria C, Ayoub NF, Capasso R, Santa Maria PL. Epithelial separation theory for post-tonsillectomy secondary hemorrhage: evidence in a mouse model and potential heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(2):569-78.
18. Royal College of Surgeons of England. National prospective tonsillectomy audit: Final report. London:Royal College of Surgeons of England; 2005.
19. Gallagher TQ, Wilcox L, McGuire E, Derkay CS. Analyzing factors associated with major complications after adenotonsillectomy in 4776 patients: comparing three tonsillectomy techniques. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(6):886-92.
20. Hinton-Bayre AD, Noonan K, Ling S, Vijayasekaran S. Experience is more important than technology in paediatric post-tonsillectomy bleeding. *J Laryngol Otol.* 2017;131(S2):S35-40.

## Comparison of Pathological Indexes (Ki-67, p53), and Perfusion/Diffusion MR Parameters in Glioma Staging

Gliom Evrelemesinde Patolojik İndekslerin (Ki-67, p53) ve Perfüzyon/Difüzyon MR Parametrelerinin Karşılaştırılması

Gülhan ERTAN<sup>1\*</sup>, Sıla ULUS<sup>2</sup>, Aşlı ÇAKIR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Medipol University Faculty of Medicine Department of Radiology, Istanbul

<sup>2</sup>Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University School of Medicine Department of Radiology, Istanbul

<sup>3</sup>Istanbul Medipol University Faculty of Medicine Department of Pathology, Istanbul

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aim to determine the diffusion characteristics of grade II astrocytomas and glioblastomas (GBM), and to determine the ability of apparent diffusion coefficient (ADC), relative cerebral blood volume (rCBV), Ki-67, and p53 values for the preoperative stratification of these tumors.

**Material and Methods:** MRI scans of 24 patients who underwent surgery for brain tumors in our hospital between 2014 and 2017 with grade II diffuse astrocytoma or GBM were retrospectively reviewed. The ADC and rCBV values were measured from inside the tumor and from the normal white matter of symmetric contralateral hemisphere. Ki-67 and p53 values were recorded from the pathology reports. Perfusion weighted imaging, diffusion weighted imaging, Ki-67, and p53 values were analyzed for differences between low-grade and high-grade astrocytomas.

**Results:** In grade II astrocytomas, the ADC values significantly increased compared to contralateral normal hemisphere, while in GBMs they were slightly increased. The success of rCBV using a value of 2 in distinguishing high- and low-grade astrocytomas was statistically significant and 100% accurate. As the min ADC value declined in GBMs the p53 score increased. Similarly, the p53 score increased as the min ADC and the average ADC values of GBM in the contralateral normal white matter (WM) declined.

**Conclusion:** Utilizing an rCBV value of 2 to distinguish grade II from grade IV astrocytomas is superior to relying on ADC values to predict grade. The decline in the ADC values of GBM in the normal WM of contralateral hemisphere corroborates the notion of a diffuse neoplastic process.

**Keywords:** Astrocytoma; magnetic resonance imaging; perfusion weighted imaging; diffusion weighted imaging; p53 protein; Ki-67.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız, derece II astrositom ve glioblastomların (GBM) difüzyon karakteristiklerini belirlemek ve görünür difüzyon katsayısı (ADC), rölatif serebral kan hacmi (rCBV), Ki-67 ve p53 değerlerinin bu tümörlerin preoperatif sınıflanmasındaki yeterliklerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** 2014 ve 2017 yılları arasında derece II diffüz astrositom veya GBM nedeniyle hastanemizde ameliyat edilen 24 hastanın MRG bulguları retrospektif olarak incelendi. ADC ve rCBV değerleri tümörün içinden ve simetrik kontralateral normal beyaz hemisferden ölçüldü. Patoloji raporlarından Ki-67 ve p53 değerleri kaydedildi. Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, Ki-67 ve p53 değerleri düşük dereceli ve yüksek dereceli astrositomlar arasındaki farklar açısından analiz edildi.

**Bulgular:** Derece II astrositomlarda, ADC değerleri kontralateral normal hemisfer ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış, GBM'lerde ise hafif artmıştır. Yüksek ve düşük dereceli astrositomları ayırt etmek için eşik değerin 2 olarak kabul edildiği rCBV'nin başarısı istatistiksel olarak anlamlıdır ve %100 doğrudur. GBM'lerde min ADC değeri azaldıkça, p53 skoru artmıştır. Benzer şekilde, p53 skoru, kontralateral normal beyaz ak maddede minimum ADC ve GBM'nin ortalama ADC değerleri azaldıkça artmıştır.

**Sonuç:** Glioblastomları, derece II astrositomlardan ayırt etmek için rCBV değerini 2 kullanmak, dereceyi belirlemek için ADC değerlerine dayanmaktan daha üstündür. GBM'li hastalarda kontralateral hemisferin normal ak maddesindeki ADC değerlerinde görülen düşüş, yaygın bir neoplastik süreç düşüncesini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Astrositom; manyetik rezonans görüntüleme; perfüzyon ağırlıklı görüntüleme; difüzyon ağırlıklı görüntüleme; p53 proteini; Ki-67.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülhan Ertan, ertan.akan@medipol.com.tr

Geliş Tarihi / Received: 16.08.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 18.09.2018

## INTRODUCTION

Gliomas are the most common primary neoplasms of the central nervous system. They have highly heterogeneous histopathology and disparate clinical progression. Grade I and II tumors are classified as low-grade; Grade III and IV tumors are classified as high-grade tumors in the World Health Organization (WHO) designations. Low-grade gliomas are a relatively poorly understood group. Some tumors of this group are diffusely infiltrative and can turn into high-grade gliomas, usually characterized as IDH wild type tumors. The conversion rate is quite variable, and it is often difficult to predict. The timing of surgery, radiotherapy and chemotherapy in the treatment of low-grade gliomas is variable and controversial due to many factors such as 1) the age of patient, 2) location of the tumor, 3) size of tumor, and 4) presence of symptoms. In high-grade tumors in appropriate locations, a more aggressive operation often combined with chemotherapy (CT) and radiation therapy (RT) treatment regimens is attempted. For this reason, it is important that histological grading of gliomas be correctly performed by non-invasive imaging techniques to plan an appropriate treatment strategy, and to be able to accurately predict prognosis (1,2). In addition to conventional MRI sequences, which give limited pathologic information, dynamic susceptibility contrast-enhanced (DSC) MR perfusion and diffusion-weighted MR imaging (DWI) are considered more useful in predicting histologic grade. DSC perfusion sequences assess regional cerebral hemodynamics by analyzing signal intensity changes during and after the first pass of the gadolinium contrast agent and DWI sequences provide apparent diffusion coefficient (ADC) values that can predict nuclear-cytoplasm ratios and cellularity in predicting tumor grade (3). Just like the tumor grade, tumor proliferation and genetic changes are also prognostic factors. Ki-67 is an indicator of proliferation. As the grade of astrocytomas increases, the percentage of Ki-67 expression in tissue increases (4,5). Changes in p53 pathway may occur in all astrocytic tumors. Studies show that p53 expression is also independently correlated with tumor grade and survival (6). Although there are studies in the literature comparing the perfusion and diffusion parameters of astrocytomas with Ki-67 or p53 values separately, there is no study evaluating all of these parameters together.

The aims of our study are to 1) determine diffusion characteristics of grade II astrocytomas and glioblastomas, and 2) determine the ability of apparent diffusion coefficient (ADC), cerebral blood volume (rCBV), Ki-67, and p53 values to preoperatively stratify low- and high-grade astrocytomas.

## MATERIAL AND METHODS

The MRI scans of patients who underwent surgery for brain tumors in Istanbul Medipol University Hospital between January 2014 and June 2017 and who had grade II diffuse astrocytoma or grade IV GBM on pathology reports were retrospectively reviewed. Only those patients with diffusion-ADC and perfusion data were included in the study. The patients had not received any treatment before the surgery. Twenty four patients, 13 diagnosed with Grade II astrocytoma 53.8% (7/13) male, 46.2% (6/13) female; mean age  $7.5 \pm 9.4$  (8-37) and 11 diagnosed with GBM 72.7% (8/11) male, 27.3% (3/11) female; mean age  $47.6 \pm 17.2$  (16-68) who met the inclusion criteria were included in the study. The study was approved by the Istanbul Medipol University ethics committee (04.10.2017/388).

### Imaging techniques

MR scans were acquired on 3T Achieva TX system (Philips Achieva TX, The Netherlands) with an 8 channel head coil.

DWI sequence was performed using Single-shot SE echo-planar imaging with 3 gradient directions in the axial plane. Parameters were TR/TE: 3310/92 ms, section thickness: 5 mm, intersectional gap: 0 mm, FOV: 230x230 mm, and b-values: 0, 1000 s/mm<sup>2</sup>. ADC mapping was generated automatically.

**T2\* DSC perfusion:** The patients were given a contrast agent per 0.1 mmol/kg with an automatic syringe. T2\* weighted multislice gradient echo (GRE), echo planar (EPI) sequence was used for

imaging. Sequence parameters for EPI were TR/TE: 2012/40 ms, FOV: 230x230 mm, section thickness: 5 mm, intersectional gap: 0 mm, matrix size: 152x105, and divergence angle: 75 degrees.

### Evaluation of Images

Conventional MRI scans, DWI, and perfusion MR images were retrospectively evaluated blinded to histopathological diagnosis. Tumor sizes, solid and cystic component presence, heterogeneity, peritumoral edema, contrast enhancement, hemorrhage, necrosis and mass effect were investigated on T1 and T2 weighted sections. Regions of interest (ROI) were manually drawn in ADC images and measurements were automatically made on workstations. The ROIs were placed on the lowest visual ADC location in the solid components of lesions. In all cases, the area of each ROI to measure was 30-50 mm<sup>2</sup>. Cystic components, hemorrhages, and vascular structures were avoided. Three ROIs were taken at three consecutive sections. Minimum (min), maximum (max), and average ADC values were measured. The average values were recorded. ADC values were measured using the same method from white matter of the contralateral hemisphere in a similar location with normal appearance, symmetric in location to the tumor.

T2\* DSC perfusion images were evaluated at the workstation. A standardized ROI measuring approximately 30-50 mm<sup>2</sup> was used. The rCBV was calculated by deconvolution of an arterial input function. White matter (WM) was taken as standard to measure the ratio of relative rCBV from solid tumor component and WM of contralateral hemisphere with normal appearance, symmetric to tumor. The highest rCBV value was measured from the solid portion of tumor on the axial plane. Similar to ADC, cystic components, hemorrhages, and vascular structures were avoided. Measurements were taken from an area (ROI) with the same magnitude in WM in an analogous location in the contralateral hemisphere.

### Pathology (Ki-67 and p53)

Pathologic diagnosis was made according to WHO classification. The highest number of tumor cell nuclei stained positive for each case was recorded from pathology reports.

### Statistical Analysis

Distribution of data was examined by Shapiro-Wilk test, and Independent samples t test was used to compare groups for data with normal distribution, while Mann-Whitney U test was used for data with non-normal distribution. Repeated Measures ANOVA test was applied to examine the changes of measurements taken from different hemispheres according to the groups. Spearman rho coefficients were calculated to analyze correlation between variables. Cut-off values to discriminate GBM were calculated by Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analysis. Statistical analyses were done with SPSS v.22 package and the level of significance was taken as 0.05.

## RESULTS

Patient demographics and conventional MRI findings are presented in Table 1.

### Grade II Astrocytoma

All of the tumors were T2 hyperintense, homogeneous, and solidly infiltrating in appearance, of which 1/13 was accompanied by a cystic component, 4/13 by contrast enhancement, and 4/13 by peritumoral edema. There was a mass effect in 1/13 patient. Bleeding, necrosis, and calcification were not observed at all (Figure 1).

The three ADC values (minADC, maxADC, and average ADC) were significantly higher than the ADC values from the WM of the contralateral hemisphere ( $p=0.001$  for each).

There was no significant correlation between Grade II tumor ADC values and tumor rCBV ( $p=0.348$ ), Ki-67 ( $p=0.602$ ), and p53 ( $p=0.840$ ) values.

### Glioblastoma

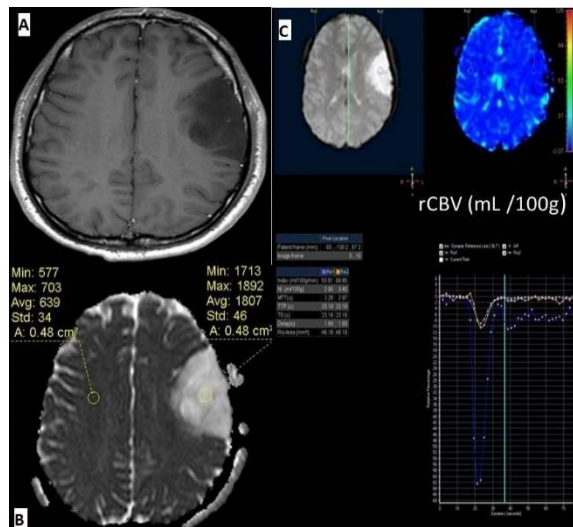
2/11 was accompanied by cystic component, 11/11 by contrast enhancement, 3/11 by bleeding, 10/11 by necrosis in tumor, and 11/11 by peritumoral edema. There was mass effect in 11/11 tumors. All of the tumors were heterogeneous. Calcification was not observed at all (Figure 2).



**Table 1.** Patient demographics and conventional MRI findings

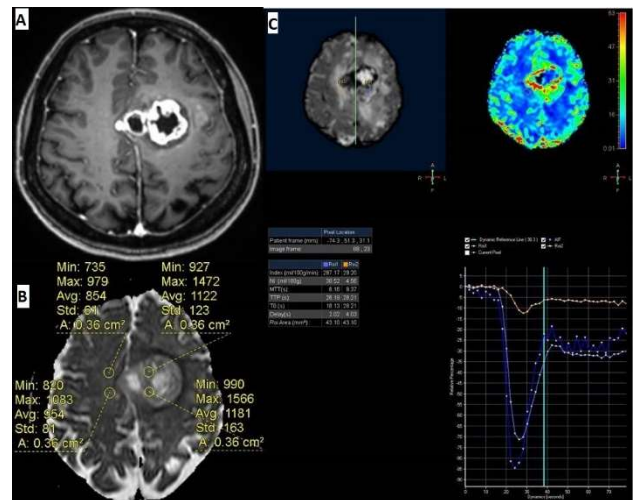
| No | Pathology                          | Age | Gender | Solid component | Cystic component | Hemorrhage | Contrasting | Edema | Necrosis | Heterogeneity | Mass effect |
|----|------------------------------------|-----|--------|-----------------|------------------|------------|-------------|-------|----------|---------------|-------------|
| 1  | DIFFUSE ASTROCYTOMA, WHO GRADE: II | 30  | M      | p               | n                | n          | n           | n     | n        | n             | n           |
| 2  |                                    | 30  | M      | p               | n                | n          | n           | n     | n        | n             | n           |
| 3  |                                    | 30  | F      | p               | n                | n          | n           | p     | n        | n             | n           |
| 4  |                                    | 36  | F      | p               | n                | n          | n           | n     | n        | n             | n           |
| 5  |                                    | 37  | M      | p               | n                | n          | n           | n     | p        | n             | n           |
| 6  |                                    | 31  | F      | p               | n                | n          | n           | n     | n        | n             | n           |
| 7  |                                    | 28  | F      | p               | n                | n          | n           | n     | n        | n             | n           |
| 8  |                                    | 23  | M      | p               | n                | n          | n           | n     | n        | n             | n           |
| 9  |                                    | 8   | F      | p               | n                | n          | n           | p     | p        | n             | n           |
| 10 |                                    | 8   | M      | p               | n                | n          | n           | p     | p        | n             | n           |
| 11 |                                    | 29  | M      | p               | n                | n          | n           | n     | n        | n             | n           |
| 12 |                                    | 35  | F      | p               | p                | n          | n           | p     | n        | n             | n           |
| 13 |                                    | 30  | M      | p               | n                | n          | n           | n     | p        | n             | p           |
| 14 | GLIOBLASTOMA                       | 21  | M      | p               | n                | p          | m           | m     | n        | p             | p           |
| 15 |                                    | 59  | F      | p               | n                | n          | p           | p     | p        | p             | p           |
| 16 |                                    | 68  | F      | p               | n                | n          | n           | p     | p        | p             | p           |
| 17 |                                    | 46  | M      | p               | n                | n          | n           | p     | p        | p             | p           |
| 18 |                                    | 63  | M      | p               | n                | p          | p           | p     | m        | p             | p           |
| 19 |                                    | 61  | F      | p               | n                | n          | n           | p     | p        | p             | p           |
| 20 |                                    | 34  | M      | p               | p                | p          | p           | p     | p        | p             | p           |
| 21 |                                    | 56  | M      | p               | p                | n          | n           | p     | p        | p             | p           |
| 22 |                                    | 53  | M      | p               | n                | n          | n           | p     | p        | p             | p           |
| 23 |                                    | 47  | M      | p               | n                | n          | n           | p     | p        | p             | p           |
| 24 |                                    | 16  | M      | p               | n                | n          | n           | p     | p        | p             | p           |

WHO=World Health Organization; M=male; F=female, p=present, n=none, m=minimal



**Figure 1.** Grade II diffuse astrocytoma.

A, Axial contrast-enhanced T1-W MR image shows a non-enhancing mass in the left frontal lobe. B-C, Apparent diffusion coefficient (ADC) and axial dynamic susceptibility contrast perfusion relative cerebral blood volume (rCBV) map-tissue signal-intensity time curve show hypocellularity and hypoperfusion on the solid portion. One ROI is in the tumor area for measurement of ADC and rCBV values, and another is at a corresponding site in the contralateral normal white matter



**Figure 2.** Glioblastoma.

A, Axial contrast-enhanced T1-W MR image shows an irregular rim enhancing mass with central necrosis in the left frontal lobe. B-C, Apparent diffusion coefficient (ADC) and axial dynamic susceptibility contrast perfusion relative cerebral blood volume (rCBV) map-tissue signal-intensity time curve show heterogeneous cellularity and hyperperfusion on the solid portion. One ROI is in the tumor area for measurement of ADC and rCBV values, and another is at a corresponding site in the contralateral normal white matter. The ROI is placed in the highest perfusing portion of the tumor, not including a dominant central vessel

When ADC values were compared with ADC values of normal WM in the contralateral hemisphere, the min, max, and average ADC values in GBMs were slightly higher than those of the contralateral hemisphere, but not statistically significant. No significant relationship was found between GBM ADC and rCBV values (p=0.894) and Ki-67 (p=0.132) values. There was a moderate negative correlation between p53 and GBM minADC (r=-0.683, p=0.042). There was a strong negative correlation between p53 and the minADC and average ADC of the WM of contralateral hemisphere (r=-0.850, p=0.004; r=-0.767, p=0.016 respectively).

**Grade II Astrocytoma vs. Glioblastoma**

In the comparison of the groups, the tumor average minADC (p=0.032) and tumor mean average ADC (p=0.049) were significantly lower in the GBM group. The tumor average maxADC values were also lower but not statistically significant (p=0.094). A significant negative correlation existed between min and average ADC between WHO Grade II astrocytoma and GBM. Grade II astrocytoma and GBM min, max, and average ADC, rCBV, Ki-67, and p53 values are summarized in Table 2. According to the ROC Analysis, the cutoff value of 767x10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s for the minADC generated the best combination of

**Table 2.** Grade II astrocytoma and GBM min, max, and average ADC, rCBV, Ki-67, and p53 values

|                   | Grade II (n=13)  | GBM (n=11)        | p                |
|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| <b>Min ADCTm</b>  | 1030.00±365.95   | 730.90±213.57     | <b>0.032</b>     |
| <b>Max ADCTm</b>  | 1204.00±381.77   | 954.08±269.81     | 0.094            |
| <b>Avg ADCTm</b>  | 1103.46±352.29   | 832.87±235.45     | <b>0.049</b>     |
| <b>Min ADCNWM</b> | 596.41±74.95     | 629.07±109.69     | 0.405            |
| <b>Max ADCNWM</b> | 762.62±85.11     | 794.07±68.18      | 0.350            |
| <b>Avg ADCNWM</b> | 675.08±71.36     | 706.44±92.72      | 0.369            |
| <b>Rcbv</b>       | 0.47 (0.13-1.87) | 4.49 (2.60-12.30) | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Ki-67</b>      | 2 (1-6)          | 25 (12-50)        | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>p53</b>        | 3 (0-80)         | 45 (2-90)         | <b>0.021</b>     |

GBM=glioblastoma; Min= minimum; Max=maximum; Avg=average; ADCTm=ADC value of tumor; ADCNWM=ADC value of normal brain contralateral to the tumor; rCBV=cerebral blood volume; rCBV, Ki-67 and p53 were given as median (min-max)

sensitivity (70%) and specificity (84.6%) with an accuracy rate of 78.3%. The difference in the grading between the 2 groups classified by using this cutoff value of the minADC was significant (AUC=0.731, p=0.036).

According to the ROC Analysis, the cutoff value of  $876 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  for the average ADC generated the best combination of sensitivity (70%) and specificity (84.6%) with an accuracy rate of 78.3%. The difference in the grading between the 2 groups classified by using this cutoff value of the average ADC was significant (AUC=0.731, p=0.036).

Tumor rCBV (p<0.001), Ki-67 (p<0.001), and p53 (p=0.021) values were all significantly higher in the GBM group than the Grade II astrocytoma group.

According to the ROC Analysis, the cutoff value of 2 for the rCBV generated the best combination of sensitivity (100%) and specificity (100%) with an accuracy rate of 100%. The difference in the grading between the 2 groups classified by using this cutoff value of the rCBV was significant (AUC=1, p<0.001).

According to the ROC Analysis, the cutoff value of 7 for the Ki-67 generated the best combination of sensitivity (100%) and specificity (100%) with an accuracy rate of 100%. The difference in the grading between the 2 groups classified by using this cutoff value of the Ki-67 was significant (AUC=1, p<0.001).

According to the ROC Analysis, the cutoff value of 13 for the p53 generated the best combination of sensitivity (100%) and specificity (100%). The difference in the grading between the 2 groups classified by using this cutoff value of the p53 was significant (AUC=0.792, p=0.021).

In both groups, when the difference between the normal (contralateral) hemisphere and the lesioned hemisphere in the ADC measurements was considered, the minADC value of the lesion was greater in the Grade II group than in the normal hemisphere. However, the values of the lesion and normal hemispheres were closer in the GBM group.

## DISCUSSION

In our study, tumor ADC values in the both groups were increased compared to the white matter of contralateral hemisphere. However, in the GBM group, the ADC values of the lesion and analogous tissue in the normal hemisphere were closer to each other, while the Grade II astrocytoma minADC and average ADC values were much larger and statistically significant than normal hemisphere. This finding can be explained by the fact that most low-grade astrocytomas, without increased cellularity, disrupt normal tissue structure and allow more water diffusion via vasogenic edema compared to normal brain tissue. Our results showed that a significant negative correlation existed between min and average ADC of WHO Grade II astrocytoma and Grade IV GBM. We found a significant difference in the minADC and average ADC values for differentiating the low- and high-grade astrocytomas, though the minADC of each group overlapped (respectively p=0.032, p=0.049). Cutoff value of  $767 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  for the minADC and cutoff value of  $876 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  for the

average ADC provided the best combination of sensitivity (84.6%) and specificity (70%) with an accuracy rate of 78.3% for differentiating tumor grades (p=0.036).

Yamasaki et al. (7) also found that ADC values in low-grade gliomas were higher than those in high-grade gliomas; average ADC values in diffuse astrocytoma were  $1.530 \pm 0.148 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (range:  $1.270-1.776 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), and average ADC values in GBM were  $1.079 \pm 0.154 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (range:  $0.769-1.442 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). In this study, ADC values of diffuse astrocytomas were found to be significantly higher than those of GBM, and an inverse relationship was found between the grade of astrocytic tumors and average ADC.

In some studies, there are findings that are contrary to expectations. For example, Sugahara et al. (8) found minADC values of high-grade gliomas were higher than those of low-grade gliomas. The declining relationship between increased tumor cellularity and ADC values may be complicated by other factors. Cystic changes in tumor and necrosis may potentially lead to an increase in ADC values. ADC values also increase with greater vasogenic edema. Increased edema is more common in high-grade tumors. We performed measurements of solid component of tumor, avoiding cystic and necrotic areas in our study.

Perfusion parameters, which can evaluate tumor microvascularities, are a useful method to characterize gliomas. Many studies have shown that MR perfusion metrics have a relationship with tumor grade and histological findings (9-11). Some studies have successfully classified high-grade and low-grade gliomas by using perfusion MR. Hilario et al. (12) found rCBV values to be significantly different between Grade II and IV tumors and between Grade III and IV tumors. In this study, ADC values were also significantly different for each of the 3 grades. In the literature, rCBV values in Grade II tumors were found to be 2.11 by Hilario et al. (12), between 1.01 and 1.21 by Aronen et al. (13), and as  $1.69 \pm 0.5$  by Hakyemez et al. (14). In GBMs, Knopp et al. (15) found rCBV values to be  $4.72 \pm 2.76$  (range: 1.73 to 13.07). Sugahara et al. (8) determined the maximum rCBV value to be 7.32, and Hakyemez et al. (14) determined the average rCBV value as  $6.99 \pm 4.68$ . In our study, the rCBV value in the Grade II tumor group was 0.47 and the lowest was 0.13. The highest was 1.87. The rCBV value in the GBM group was 4.49, with the lowest at 2.6 and highest at 12.3. rCBV values were significantly higher in the GBM group (p<0.001) than in the Grade II tumor group. The cutoff value of 2 for the rCBV ratio provided the best combination of sensitivity (100%) and specificity (100%) for differentiating tumor grades (p<0.001). However, in our study, there was no relationship between rCBV values and ADC values measured in the both groups. Hilario et al. (12) claimed that ADC measurements are better than rCBV values in glioma grade differentiation. In our study, Grade III astrocytic tumors were not evaluated; nevertheless, the accuracy of our cut-off values, especially for rCBV, in terms of Grade II and Grade IV discrimination was higher than that of other studies.

Ki-67 proliferation marker, which is an objective indicator of biological behavior, is a core antigen capable of marking proliferating cells in the phases G1, S, G2 and M (5,6). Several studies have demonstrated that the average Ki-67 value in high-grade tumors was significantly higher than those in low-grade tumors (16,17). In our study, the mean Ki-67 value for Grade II astrocytoma was 2% with a range of 1%-6%. The mean Ki-67 score for GBM was 25%, ranging from 12% to 50%. Ki-67 was significantly higher in the GBM group than in the Grade II tumor group (p<0.001). Our results showed Ki-67 obviously increased with increasing grade of astrocytoma. We found a significant difference in the Ki-67 value for differentiating the low- and high-grade astrocytomas (p<0.001). The cutoff value of 7 for the Ki-67 provided the best combination of sensitivity (100%) and specificity (100%) for differentiating tumor grades (p<0.001). In some studies, an inverse correlation was found between Ki-67, and ADC and perfusion parameters (18). In our study, however, there was no significant correlation between ADC and rCBV values and Ki-67 in either Grade II or Grade IV groups.

p53 gene mutations are the most frequent genetic alterations in astrocytic tumors. p53 is a nuclear phosphoprotein that functions as a negative regulator of cell growth. It can be seen in all low- and high-grade astrocytic tumors. It accumulates in cells after DNA damage. The number of p53 immunopositive cells may be indicative of p53 gene mutation. Although a correlation between the number of p53 immunopositive cells and the malignancy grade has been reported, it is not necessary that the p53 gene changes be correlated with immunohistochemically detected p53 protein. Higher levels of p53 protein can also be present without gene mutation (6). In previous studies, the percentage of p53 expression in GBMs was 38% (19), 49% (20), and 71% (21). Karamitopoulou et al. (22) found that p53 immunoreactivity was 55.6% for GBM and between 26% and 20% for Grade II astrocytoma. Conflicting results have also been reported for low-grade astrocytomas. Barbareschi et al. (23) found that p53 protein expression in low-grade glioma was 50%. Furthermore, Bruner et al. (24) did not detect p53 immunoreactivity in benign astrocytic tumors. In our patient group, the average p53 score in Grade II astrocytomas was 3%, with a broad range, (from 0% to 80%). Similarly, although p53 scores ranged between 2% and 90% in the GBM group, the average p53 score was 45% in the GBM group. p53 scores ( $p=0.021$ ) were significantly higher in the GBM group. The cutoff value of 13 for the p53 provided the best combination of sensitivity (100%) and specificity (100%) for differentiating tumor grades ( $p<0.001$ ). There was a moderate negative correlation between p53 and GBM min ADC ( $r=-0.683$ ,  $p=0.042$ ). As the min ADC value declined in GBMs, that is, as the cellularity increased, the p53 score increased. A strong negative correlation between p53 and the min ADC and average ADC values of GBM in normal white matter of contralateral hemisphere may support the hypothesis that the "normal" white matter is not really normal and that with GBMs a diffuse brain disease exists even in areas that appear normal by conventional imaging. No correlation was found between ADC and rCBV values for Grade II astrocytoma and p53.

#### Limitations

The areas where ADC and rCBV were measured were not exactly compatible with the areas where Ki-67 and p53 were measured because of the retrospective nature of our study. Our sample size was relatively low. We did not address IDH genetic status. In our sample, patients with Grade III anaplastic astrocytomas were not included in the study because of the lack of pre-op MR images and in some cases perfusion data. Our paper did not deal with patient survival and tumor prognosis because of the lack of a follow up study. When follow-up studies are added, the relationship between DWI and perfusion MRI parameters and patient survival or tumor prognosis will be better understood.

#### CONCLUSION

Utilizing rCBV value of 2 to distinguish grade II astrocytomas from grade IV GBM is superior to relying on ADC values to predict grade and it was 100% accurate. Ki-67 and p53 values obviously increased with increasing grade of astrocytoma. As the min ADC value declined, the p53 score increased. Finally, the decline in the ADC values of GBM in the normal WM of the contralateral hemisphere corroborates the notion of a diffuse neoplastic process.

#### REFERENCES

1. Brasil Caseiras G, Ciccarella O, Altmann DR, Benton CE, Tozer DJ, Tofts PS, et al. Low-grade gliomas: six-month tumor growth predicts patient outcome better than admission tumor volume, relative cerebral blood volume, and apparent diffusion coefficient. *Radiology*. 2009;253(2):505-12.
2. Tozer DJ, Jäger HR, Danchavijitr N, Benton CE, Tofts PS, Rees JH, et al. Apparent diffusion coefficient histograms may predict low-grade glioma subtype. *NMR Biomed*. 2006;20(1):49-57.
3. Fudaba H, Shimomura T, Abe T, Matsuta H, Momii Y, Sugita K, et al. Comparison of multiple parameters obtained on 3T pulsed arterial spin-labeling, diffusion tensor imaging, and MRS and the Ki-67 labeling index in evaluating glioma grading. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(11):2091-8.
4. Johannessen AL, Torp SH. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res*. 2006;12(3):143-7.
5. Torp SH. Diagnostic and prognostic role of Ki-67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies. *Clin Neuropathol*. 2002;21(6):252-7.
6. Bouvier-Labit C, Chinot O, Ochi C, Gambarelli D, Dufour H, Figarella-Branger D. Prognostic significance of Ki-67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1998;24(5):381-8.
7. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005;235(3):985-91.
8. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9(1):53-60.
9. Rollin N, Guyotat J, Streichenberger N, Honnorat J, Tran Minh VA, Cotton F. Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic imaging in assessing intra-axial brain tumors. *Neuroradiology*. 2006;48(3):150-9.
10. Kao HW, Chiang SW, Chung HW, Tsai FY, Chen CY. Advanced MR Imaging of Gliomas: An Update. *Biomed Res Int*. 2013;2013:970586.
11. Kim HS, Kim SY. A prospective study on the added value of pulsed arterial spin-labeling and apparent diffusion coefficients in the grading of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(9):1693-9.
12. Hilario A, Ramos A, Perez-Núñez A, Salvador E, Millan JM, Lagares A, et al. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(4):701-7.
13. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: Comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology*. 1994;191(1):41-51.
14. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol*. 2005;60(4):493-502.
15. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging. *Radiology*. 1999;211(3):791-8.
16. Shahmohammadi M, Fazeli MA, Janamiri Z, Gorji RA. Correlation of ADC Map with the Ki-67 Index in Glial Tumor Prognosis in Patients of Stereotaxic Ward. *ICNSJ*. 2017;4(1):18-24.
17. Khalid H, Shibata S, Kishikawa M, Yasunaga A, Iseki M, Hiura T. Immunohistochemical analysis of progesterone receptor and Ki-67 labeling index in astrocytic tumors. *Cancer*. 1997;80(11):2133-40.
18. Yang L, Shi Z, Liu Z, Zhang J, Bi L, Han X, et al. MinADC values predict prognosis in patients with low-grade and high-grade gliomas by 3.0-T MRI. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(11):21490-7.
19. Rasheed BK, McLendon RE, Herndon JE, Friedman HS, Friedman AH, Bigner DD, et al. Alterations of the TP 53 gene in human gliomas. *Cancer Res*. 1994;54(5):1324-30.
20. Haapasalo H, Isola J, Sallinen P, Kalimo H, Helin H, Rantala I. Aberrant p53 expression in astrocytic neoplasms of the brain: Association with proliferation. *Am J Pathol*. 1993;142(5):1347-51.
21. Ellison DW, Gatter KC, Steart PV, Lane DP, Weller RO. Expression of the p53 protein in a spectrum of astrocytic tumours. *J Pathol*. 1992;168(4):383-6.
22. Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I. p53 protein expression in central nervous system tumors: An immunohistochemical study with CM1 polyvalent and DO-7 monoclonal antibodies. *Acta Neuropathol*. 1993;85(6):611-6.
23. Barbareschi M, Iuzzolino P, Pennella A, Allegranza A, Arrigoni G, Dalla Palma P, et al. p53 protein expression in central nervous system neoplasms. *J Clin Pathol*. 1992;45(7):583-6.
24. Bruner JM, Saya H, Moser RP. Immunocytochemical detection of p53 in human gliomas. *Mod Pathol*. 1991;4(5):671-4.

## Sarkoidoz Semptomlarında Cinsiyetler Arası Farklılıklar

### Gender Differences in Symptoms of Sarcoidosis

**Birsen OCAKLI, Sinem GÜNGÖR, Eylem TUNÇAY, Emine AKSOY, Sümeyye ALPARSLAN BEKİR,  
Fatma TOKGÖZ AKYIL, Pakize SUCU, Dilek YAVUZ, Murat YALÇINSOY**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul*

#### ÖZ

**Amaç:** Literatürde “büyük taklitçi” olarak anılan inflamatuvar bir hastalık olan sarkoidoz olgularında semptomlar ve tutulan organlar açısından cinsiyete göre farklılıklar bildirilmiştir. Bu çalışmada sarkoidoz olgularındaki semptom ve bulguların cinsiyete ve hastalığın evrelerine göre farklılıkları araştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif gözlemsel kohort çalışmamızda sarkoidoz tanılı olgular başvuru semptomlarına göre; asemptomatik, pulmoner semptomlar, ekstrapulmoner semptomlar, pulmoner ve ekstrapulmoner semptom birlikteliği olarak gruplandırıldı. Her iki cinsiyet bulguların sıklığı açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 338 hastanın %71’i kadın olup yaş ortalaması 42,5±11,6 idi. Olguların %86’sı başvuru anında semptomatik olup, semptomların %31’i yalnız pulmoner, %23’ü yalnız ekstrapulmoner, %32’sinde ise hem pulmoner hem de ekstrapulmoner semptomlar birlikte idi. Kadın ve erkeklerde öksürük (sırasıyla %45; %42; p=0,620), balgam çıkarma (sırasıyla %9; %11; p=0,535), hemoptizi (sırasıyla %2; %1; p=0,678), ateş (sırasıyla %4; %4; p=0,999) bulguları açısından cinsiyete göre anlamlı farklılık bulunamadı. Dispne kadınlarda erkek olgulara göre anlamlı olarak daha sık izlendi (sırasıyla %33; %22; p=0,048). Kadın hastalarda erkeklere kıyasla göğüs ağrısı anlamlı olarak daha az görüldü (sırasıyla %7; %20; p=0,001). Aşırı terleme erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla görülürken (p=0,004), eritema nodosum kadınlarda erkeklere göre fazla bulundu (p=0,003). Terleme dışındaki konstitüsyonel yakınmalarda cinsiyet farkı izlenmedi.

**Sonuç:** Sarkoidozlu kadınlar daha yaşlıdır ve nefes darlığı ile eritema nodosum, kadınlarda erkeklere göre anlamlı oranda sık bulunmuştur. Erkeklerde ise terleme ve göğüs ağrısı belirgin yüksek tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Sarkoidoz; pulmoner semptomlar; ekstrapulmoner semptomlar; cinsiyet farkı.

#### ABSTRACT

**Aim:** Sarcoidosis is known as the ‘great imitator’ for its versatile manifestations which differ among genders. The objective of this study is to investigate the signs and symptoms and differences in respect to gender and phases of disease.

**Material and Methods:** This cohort study includes patients with sarcoidosis classified as asymptomatic, with pulmonary symptoms only, extrapulmonary symptoms only and those with both together. The frequency, prevalence, and severity of the signs and symptoms were compared between gender identities.

**Results:** This study enrolled 338 patients, of which 71% were female, and mean age was 42.5±11.6. Most patients (86%) were symptomatic on presentation, and pulmonary symptoms were noted in 31%, extrapulmonary symptoms in 23% and both in 32%. There were no significant differences between genders regarding cough (45% in women, 42% in men, p=0.620), sputum (9%, 11%, respectively, p=0.535), hemoptysis (2%, 1%, respectively, p=0.678), fever (4%, 4%, respectively, p=0.999). Dyspnea was reported significantly more common in women (33% and 22%, respectively, p=0.048) whilst chest pain was more common in men (7%, and %20 respectively, p=0.001). Excessive perspiration was significantly more common in men, and erythema nodosum in women (p=0.004 and p=0.003, respectively). Frequencies of constitutional symptoms other than perspiration did not differ between sexes.

**Conclusion:** Women with sarcoidosis were older than men and dyspnea and erythema nodosum were seen more commonly in women. Frequencies of other symptoms were similar between sexes.

**Keywords:** Sarcoidosis; pulmonary symptoms; extrapulmonary symptoms; gender difference.

## GİRİŞ

Sarkoidoz birçok pulmoner hastalıkta olduğu gibi klinik sunumda cinsiyet farklılıkları gösterir. Nüfus tabanlı epidemiyolojik hava yolu hastalığı çalışmaları, cinsiyeti demografik veri olarak sorgulamaya değer bir belirleyici değil, değişmez bir standart değişken olarak kabul etmiştir (1). Etyolojisi bilinmeyen, vücudun hemen her organını etkileyebilen sistemik bir inflamatuvar hastalık olan sarkoidozda da belirtiler ve prognoz sadece organ tutulumuna değil, aynı zamanda yaş ve cinsiyete de bağlıdır (2).

Sarkoidoz, özellikle 50 yaş üstü kadınlarda daha yaygındır. En sık tutulan organlar arasında akciğerler, lenf düğümleri, deri ve gözler bulunur (2,3). Sarkoidozun klinik etkisi sadece spesifik organ bulgularından ve bununla ilişkili semptomlardan (pulmoner veya ekstrapulmoner) değil, aynı zamanda etkilenen hastalar tarafından farklı şiddette algılanan konstitüsyonel nonspesifik semptomlardan da kaynaklanır (4). Yakınmasız olgularda rastlantsal olarak çekilen bir akciğer grafisinde tespit edilebileceği gibi ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtiler veya tutulan organ sistemine ait spesifik semptom ve bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Cinsiyetin sarkoidozun epidemiyolojisi ve klinik tabloları üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır (5). Bu çalışmanın amacı sarkoidozun sistemik, pulmoner semptom ve klinik belirtilerini, cinsiyete bağlı farklılıklar temelinde incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Tanımlar ve Hasta Seçimi

Bu retrospektif olgu kohort çalışması, Ocak 1994 ile Nisan 2014 yılları arasında Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılmıştır. Belirtilen dönemde ayaktan kontrole gelen sarkoidoz tanısı doğrulanmış hastaların demografik verileri, yakınmaları, ekstrapulmoner belirtileri, radyografik evreleri hastaların tıbbi kayıtlarından elde edilmiştir. Kadın ve erkek cinsiyet farklılıkları açısından evre ve semptomlar analiz edilmiştir. Çalışma, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (12.07.2018/047) tarafından onaylanmış olup, çalışmanın retrospektif yapısı gereği hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınamamış, etik komite tarafından kimlik bilgileri saklı kalmak koşuluyla tıbbi verilerinin kullanılması onaylanmıştır.

### Sarkoidoz Tanısı

Hastalara, bir ya da birden fazla organ sisteminde nekrozuz epitelioid hücreli granülomların histolojik kanıtı ve granümatöz hastalığa neden olduğu bilinen diğer hastalıkların dışlanması ile sarkoidoz tanısı konuldu. Olası mikobakteriel ve mantar enfeksiyonları doku boyamaları ve spesifik kültürler kullanılarak dışlandı.

Biyopsi örneğinde klinik ve radyolojik verilerle desteklenmeyen granülomların varlığı ile granümatöz inflamasyonun ayırıcı tanıları dışlanarak sarkoidoz tanısı konuldu (3). Löfgren sendromu geçiren ve/veya histolojik tanı için biyopsiye izin vermeyen hastalarda sarkoidoz, Galium sintigrafisi ve bronkoalveolar lavaj (BAL) gibi klinik, radyolojik, laboratuvar uygunluğu ile teşhis edilmiş ve diğer hastalıklar dışlanmıştır.

Löfgren sendromu, eritema nodozumun (EN) bilateral hiler lenfadenopati (BHL) ve/veya sağ paratrakeal lenfadenopati ile pulmoner infiltratlı veya pulmoner infiltrasyon içermediği sendrom olarak tanımlanmıştır (3).

### Hasta Seçimi

Sarkoidozun radyolojik sınıflandırması Siltzbach sınıflamasına göre yapıldı (6).

Derece 0: Normal Göğüs Radyografisi.

Derece 1: Bilateral hiler lenfadenopati.

Derece 2: Bilateral hiler lenfadenopati ile birlikte parankimal tutulum.

Derece 3: Bilateral hiler lenfadenopati olmayan parankimal tutulum.

Derece 4: Pulmoner fibroz.

Pulmoner ve ekstrapulmoner sarkoidoz arasındaki ayırım için ekokardiyografi, abdominal ultrasonografi, oftalmolojik ve dermatolojik inceleme yapıldı.

Tüm hastaların retrospektif olarak demografik verileri karakterize edildi (cinsiyet, yaş, boy, kilo ve sigara alışkanlıkları), şikayetleri ve semptomları kaydedildi. Sarkoidoz olgular semptomlarına göre; asemptomatik olgular, sadece pulmoner semptomu olanlar, sadece ekstrapulmoner semptomu olanlar, pulmoner ve ekstrapulmoner semptom birlikteliği olanlar şeklinde dört klinik gruba ayrıldı. Bilinen kronik bir enfeksiyon, diyabet, arteriyel ve pulmoner hipertansiyon, karaciğer veya böbrek hastalığı, bağ dokusu hastalığı ya da pulmoner veya ekstrapulmoner malignite olan, geriye dönük tüm kayıtlarına ulaşılamayan sarkoidoz olguları analize dahil edilmedi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Jamovi project (2018). Jamovi (Version 0.9.1.11) [Computer Software]. (Retrieved from <https://www.jamovi.org>) (açık kaynak) programı ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak dikkate alındı. Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 338 olgudan %71,3'ü (n=241) kadın olguydu. Tüm hastaların yaş ortalaması 42,57±11,63 olup kadınların yaş ortalaması 45,15±11,09 iken erkeklerin ise 36,18±10,48 olarak tespit edilmiştir (p=0,043). Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları

|                                | n (%)       |
|--------------------------------|-------------|
| <b>Cinsiyet</b>                |             |
| Kadın                          | 241 (71,3)  |
| Erkek                          | 97 (28,7)   |
| <b>Evre</b>                    |             |
| 0                              | 14 (4,14)   |
| 1                              | 221 (65,38) |
| 2                              | 83 (24,56)  |
| 3                              | 20 (5,92)   |
| <b>Yakınma</b>                 |             |
| Yok                            | 9 (2,66)    |
| Var                            | 292 (86,39) |
| Taramada tesadüfen             | 37 (10,95)  |
| <b>Pulmoner/Ekstrapulmoner</b> |             |
| Semptom yok                    | 46 (13,61)  |
| Pulmoner                       | 104 (30,77) |
| Ekstrapulmoner                 | 79 (23,37)  |
| Pulmoner+Ekstrapulmoner        | 109 (32,25) |
| Öksürük                        | 150 (44,38) |
| Balgam                         | 33 (9,76)   |
| Dispne                         | 103 (30,47) |
| Hemoptizi                      | 7 (2,07)    |
| Göğüs ağrısı                   | 39 (11,54)  |
| Ateş                           | 14 (4,14)   |
| Kilo kaybı                     | 31 (9,17)   |
| İştahsızlık                    | 24 (7,10)   |
| Halsizlik                      | 54 (15,98)  |
| Eklem ağrısı                   | 24 (7,10)   |
| Eklemlerde şişme               | 23 (6,80)   |
| Terleme                        | 29 (8,58)   |
| Baş ağrısı                     | 5 (1,48)    |
| Kemik ağrısı                   | 3 (0,89)    |
| Sırt ağrısı                    | 42 (12,43)  |
| Eritema nodozum                | 38 (11,24)  |
| Cilt bulgusu                   | 30 (8,88)   |
| Göz bulgusu                    | 9 (2,66)    |

Sarkoidozun semptomları ve klinik bulgularının cinsiyet ile ilişkisine ait veriler Tablo 2’de özetlenmiştir. Olguların %86’sı başvuru anında semptomatik olup, semptomların %31’i yalnız pulmoner, %23’ü yalnız ekstrapulmoner, %32’si ise hem pulmoner hem de ekstrapulmoner semptomlar birlikte idi. Kadın ve erkeklerde öksürük (sırasıyla %45; %42; p=0,620), balgam (sırasıyla %9; %11; p=0,535), hemoptizi (sırasıyla %2; %1; p=0,678), ateş (sırasıyla %10; %4; p=0,999) bulguları açısından cinsiyete göre anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo 2). Ayrıca kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, eklem ağrısı, eklemelerde şişme, baş ağrısı, kemik ağrısı, sırt ağrısı görülme sıklığı açısından anlamlı fark yoktu.

Pulmoner semptomlardan dispne ve göğüs ağrısı ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Dispne kadınlarda erkek olgulara göre anlamlı olarak daha sık izlendi (sırasıyla %33; %22; p=0,048). Kadın hastalarda erkeklere kıyasla göğüs ağrısı anlamlı olarak daha az görüldü (sırasıyla %7; %20; p=0,001). Ekstrapulmoner semptomlardan aşırı terleme erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla görüldü (sırasıyla %5,8; %15,4; p=0,004). EN ise tersine, kadınlarda erkeklere göre fazla bulundu (sırasıyla %14,5; %3,0; p=0,003; Tablo 2). Terleme dışındaki konstitüsyonel yakınmalarda cinsiyet farkı izlenmedi.

**Tablo 2.** Hastaların semptomlarının cinsiyete göre dağılımı

|                                | Kadın<br>(n=241) | Erkek<br>(n=97) | P             |
|--------------------------------|------------------|-----------------|---------------|
| <b>Yakınma</b>                 |                  |                 |               |
| Yok                            | 7 (2,90)         | 2 (2,06)        |               |
| Var                            | 212 (87,97)      | 80 (82,47)      | 0,227*        |
| Taramada tesadüfen             | 22 (9,13)        | 15 (15,46)      |               |
| <b>Pulmoner/Ekstrapulmoner</b> |                  |                 |               |
| Semptom yok                    | 28 (11,62)       | 18 (18,56)      |               |
| Pulmoner                       | 77 (31,95)       | 27 (27,84)      | 0,403*        |
| Ekstrapulmoner                 | 57 (23,65)       | 22 (22,68)      |               |
| Pulmoner+Ekstrapulmoner        | 79 (32,78)       | 30 (30,93)      |               |
| Öksürük                        | 109 (45,23)      | 41 (42,27)      | 0,620*        |
| Balgam                         | 22 (9,13)        | 11 (11,34)      | 0,535*        |
| Dispne                         | 81 (33,61)       | 22 (22,68)      | <b>0,048*</b> |
| Hemoptizi                      | 6 (2,49)         | 1 (1,03)        | 0,678#        |
| Göğüs ağrısı                   | 19 (7,88)        | 20 (20,62)      | <b>0,001*</b> |
| Ateş                           | 10 (4,15)        | 4 (4,12)        | 0,999#        |
| Kilo kaybı                     | 18 (7,47)        | 13 (13,4)       | 0,087*        |
| İştahsızlık                    | 18 (7,47)        | 6 (6,19)        | 0,678*        |
| Halsizlik                      | 38 (15,77)       | 16 (16,49)      | 0,869*        |
| Eklem ağrısı                   | 17 (7,05)        | 7 (7,22)        | 0,958*        |
| Eklemelerde şişme              | 19 (7,88)        | 4 (4,12)        | 0,214*        |
| Terleme                        | 14 (5,81)        | 15 (15,46)      | <b>0,004*</b> |
| Baş ağrısı                     | 3 (1,24)         | 2 (2,06)        | 0,627#        |
| Kemik ağrısı                   | 3 (1,24)         | 0 (0,00)        | 0,560#        |
| Sırt ağrısı                    | 31 (12,86)       | 11 (11,34)      | 0,701*        |
| Eritema nodozum                | 35 (14,52)       | 3 (3,09)        | <b>0,003*</b> |
| Cilt bulgusu                   | 21 (8,71)        | 9 (9,28)        | 0,869*        |
| Göz bulgusu                    | 8 (3,32)         | 1 (1,03)        | 0,455#        |

\*Pearson Chi-Square test; #Fisher’s Exact test; Tanımlayıcı istatistikler sayı (%)

## TARTIŞMA

Bu çalışmada sarkoidozun semptom ve bulguları ortaya konarak bunların cinsiyete göre farklılıkları incelenmiş ve kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre daha yüksek insidansa sahip olduğu, daha ileri yaşta oldukları ayrıca dispne ve EN’a daha çok eğilim gösterdiği bulunmuştur. Hastalıkları cinsiyet farklılıkları ile inceleyen “gender medicine” olarak ifade edilen cinsiyet tıbbi, modern tıpta son yıllarda kabul gören bir yaklaşımdır (7,8).

Değişik akciğer hastalıkları ile ilgili de cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir (9). Olgu kohortumuzda sarkoidoz olgularının kadın erkek oranı 3:1 bulunmuştur. Bu gözlem, genellikle kadınlarda biraz daha yüksek bir insidansa dikkat çeken önceki çalışmalara benzerdir (3).

Çalışmamızda kadın olguların tanı anındaki yaş ortalaması erkeklerle göre daha yüksekti (57’ye karşı 45). Buna benzer yaş farkı diğer çalışmalarda da gözlenmiştir (10,11). ACCESS (A case control etiologic study of sarcoidosis) çalışma grubunun (12) yaptığı çok merkezli araştırmada 736 sarkoidoz tanılı hasta değerlendirilmiştir. Sarkoidoz pik yaşının 35-45 olup, olguların 1/3’nün 50 yaş ve üzerinde olduğu bildirilmiştir. Sarkoidoz prezentasyonunun cinsiyet, ırk ve yaşla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Yine ACCESS çalışma grubunca (13) 2004’de yayınlanmış çok merkezli bir çalışma da olguların %64’ü kadın, ortanca yaş 42,1 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadın olgular erkeklere göre daha ileri yaştaydılar.

Öncelikle akciğerleri ve intratorasik lenf nodunu etkileyen, ekstratorasik tutulumunda eşlik ettiği kronik granümatöz multisistemik bir hastalık olan sarkoidozun doğası tüm teknolojik gelişmelere rağmen tam olarak anlaşılammıştır (14). Etiyoloji için bazı nedenler ortaya atılmış ancak henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (3,15). Örneğin bir olgu kontrol çalışmasında sarkoidoz ile çeşitli mesleki ve çevresel maruziyetler arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (13).

Teknolojik ilerlemeler tıbbın birçok alanında olduğu gibi sarkoidoz tanısında da değişimlere yol açmıştır. Endoskopik örnekleme yöntemi ile transbronşial biopsi alınması tanıda en yararlı araç olarak gösterilmektedir (14). Çağdaş literatür gelişmiş bronkoskopik stratejiler, endosonografi, yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi, iğne biyopsi uygulamalarının en yüksek tanılabilirliğe sahip olacağını belirtmektedir.

İnsanın yaşamı süresince solunum fizyolojisi ve klinik belirtilerinde cinsiyetler arasında farklılıklar olduğu bilinmektedir. Bu farklılıklarda biyolojik nedenlerin yanında sosyokültürel nedenler de rol oynar (16). Kadınların daha uzun süre yaşadığı evsel iç ortam, hava yollarında hasara neden olma potansiyeline sahip çeşitli ajanlara maruziyet ile sonuçlanır. Devam eden veya nüks sarkoidozlu hastaların evlerinde mantar hücreleri kütlelerini gösteren bir enzim olan N-acetylhexosaminidase (NAHA) aktivitesinin daha yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur (17).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada kadınlarda çevresel biyomas duman maruziyetinin akciğer histopatolojisine olan kronik etkilerini incelediği bir 42 kişilik olgu serisinde %9 oranında sarkoidoz teşhisi bildirilmiştir (18). Dolayısıyla iç ortamda daha fazla vakit geçirmenin, mantar hücreleri kütleleriyle birlikte pişirme yakıtlarına maruziyet sonucu özellikle kadınlarda hastalık riskini artırabileceği düşünülmektedir (17,18).

Sarkoidozda etnisitenin hastalığın epidemiyoloji ve klinik bulgular üzerine etkisi iyi çalışılmış ancak cinsiyet ile ilgili kesin veriler sunan çalışmalar çok fazla değildir. Sarkoidoz sıklıkla siyah kadınlarda beyazlara göre yaklaşık 4 ila 10 kat daha fazla görülür (19).

Pietinalho (19)’nun da belirttiği gibi, tüm dünyada her iki cinste, tüm ırklarda ve her yaş grubunda görülebilen bir hastalık olan sarkoidozda görülme sıklığı, tutulum şekilleri, şiddeti ve klinik gidişi toplumlara göre değişmektedir. Sarkoidozun sigara içmeyenlerde, kadınlarda ve Afro-Amerikalılarda daha fazla bulunması diğer akciğer hastalıklarının epidemiyolojisinden büyük oranda farklılaşmaktadır, bu da hekimi semptomlar varlığında alert edebilecek bir özelliktir (20).

Sarkoidoz hem organa özgü hem de konstitüsyonel belirtileri içerebilir. Hastaların %50’si asemptomatiktir ve genellikle rastlantısal çekilen göğüs radyografisinde fark edilir (14). Bizim çalışmamızda da hastaların %13,6’sı asemptomatik olarak kaydedilmiş, bunun yanında hem pulmoner ve diğer organlara spesifik, hem de konstitüsyonel belirtilerin görülme sıklığında cinsiyete özgü anlamlı farklar tespit edilmiştir.

**Pulmoner Semptomlar ve Cinsiyet Farklılıkları**

En yeni çalışmalarda da pulmoner tutulumun sarkoidoz mortalitesini en fazla etkileyen değişken olduğu bildirilmektedir (14). Literatürde nefes darlığı ve kadın cinsiyet algısı arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (21). Kauffmann ve Becklake (22), herhangi bir FEV1 değeri için kadınların erkeklerden daha fazla nefes darlığı yaşadığını göstermiştir. Ayrıca, kadınlar belirli bir uyarana karşı daha hassas bir öksürük refleksine sahipti (23). Bu bilgilere dayanarak, bazı yazarlar, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınların solunum semptomları, özellikle nefes darlığı konusunda algılarının daha duyarlı olduğunu iddia etmişlerdir. Biz de çalışmamızda, sarkoidoz semptomlarında cinsiyet farklılıklarını incelemiş ve kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre pulmoner semptomlardan özellikle dispne algısının anlamlı olarak daha baskın olduğunu tespit ettik.

Yine çalışmamızda erkek cinsiyette göğüs ağrısı yakınması baskın semptom olarak bulunmuştur. ABD’de yapılan toplum tabanlı bir çalışmada göğüs ağrısı, dispne ve öksürük dahil olmak üzere pulmoner semptomlar, erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha sık tespit edilmiştir (24). Kadınlarda daha sık dispne ifadesi anksiyete ile de ilişkili olabilir.

Kadında dispne şikâyeti balgam çıkarma şikâyetine göre, sosyokültürel anlamda maskelenmez ve rahatlıkla ifade edilir. Aksine kadınlar arasında daha az raporlanan balgam çıkarma şikâyeti kadınlarda daha yüksek orandadır. Kauffmann ve Becklake (22) çalışmasında “yutulmuş balgam” sorulan kadınlar erkekler göre daha yüksek oranda raporlanmıştır (%41’e karşı %15). Buna paralel olarak Norveç’te yapılan bir çalışmada erkeklerde balgam ve öksürük semptomlarının daha baskın olduğu bildirilmiştir (25). Ancak bizim çalışmamızda öksürük ve balgam çıkarma semptomlarının sıklığında cinsiyete dayalı farklılık izlenmemiştir.

Ülkemizden yapılan çalışmalarda da sarkoidozun klinik sunumunda cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir. Demirkok ve arkadaşlarının (26) 38 yıllık takipte 275 sarkoidoz hastasının özelliklerini sundukları çalışmalarında Türk kadın sarkoidoz olgularında konstitüsyonel semptomlar, evre 2 hastalık ve cilt tutulumu ön planda bildirilmiştir.

**Diğer Organlara Spesifik Bulgular, Konstitüsyonel Semptomlar ve Cinsiyet Farklılıkları**

Sarkoidoz şüphesi olan herhangi bir hastada, sistemlerin tam olarak gözden geçirilmesi esastır. Organ-spesifik tutulumda birçok cinsiyet farklılığı tanımlanmıştır. En sık karşılaşılan deri bulguları, bacağın ön yüzünde kırmızı, hassas şişlik veya nodüllerden oluşan EN, kadınlarda üç ile altı kez daha sık olduğu tahmin edilmektedir (27). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadınlarda erkekler göre daha yüksek oranda EN görülmüştür. Kadınlarda artmış sarkoidoz insidansının hormonal etki le ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (28). Kadınların farklı yaşam evreleri sırasında hormonal değişiklikler nedeniyle birçok otoimmün hastalık gibi sarkoidoz gelişmesi daha olası olabilir. Sarkoidozun genel belirtileri arasında yorgunluk, gece terlemeleri, kilo kaybı, artralji ve egzersiz intoleransı sayılabilir (29). Olgu kohortumuzda konstitüsyonel semptomlar açısından kadın ve erkek hastalar arasında yalnızca terleme erkeklerde daha sık not edilmiştir.

Cinsiyet farklılıkları genetik ile ilişkili olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Yakın zamanda yapılan bir Brezilya çalışmasında, belirli HLA-DRB1\*14 allelinin sarkoidozlu siyahlarda bulunma olasılığı daha yüksek tespit edilmiştir (30). Retrospektif ve tek merkezli olmasına rağmen bu çalışmanın başlıca güçlü yönleri, referans sarkoidoz polikliniği kabul edilen bir merkezde tüm sarkoidoz vakalarının tanımlanmasına olanak tanıyan bir popülasyona dayalı bir çalışma olmasıdır. Bu çalışmada sarkoidoz tanısı genellikle tanı kodlarına dayanan idari veri tabanlı çalışmaların aksine, bireysel tıbbi kayıt ve histopatoloji raporu incelemesi ile doğrulandığı için yanlış sınıflandırma riski de en aza indirilmiştir.

Sonuç olarak; Sarkoidozun gelişiminde değil, ancak klinik yakınma ve bulgulara cinsiyete göre farklılıklar vardır. Dünyada ve ülkemizde yürürlükteki sağlık politikaları, kadın üreme sağlığı hariç, cinsiyete ve toplumsal cinsiyete duyarlı sağlık hizmetlerini henüz kurumsallaştırmış değildir. Bu çalışmada sarkoidozlu kadınlar daha yaşlı olma eğilimindedir ve erkekler göre daha fazla dispne semptomu ve EN ilişkili cilt tutulumu göstermiştir. Bu durum sarkoidozda klinik belirtilerin şekillenmesinde cinsiyetin önemli olduğunu, farklılıkların sarkoidozun değişken seyrine bağlı olabileceğini göstermektedir. Sarkoidoz olgularının tanı, tedavi ve takip aşamalarında bu değişken gidış ve toplumsal cinsiyete özgü yaklaşımların uygulanması gerektiği akıld tutulmalıdır. Gelecekte cinsiyet perspektifinden yapılacak olan sarkoidoz çalışmalarında cinsiyete özel verilerdeki farklar, sarkoidoz yönetimine katkı sağlayabilir.

**Teşekkür:** Bu makalede incelenen çeşitli konularda öneri ve yardımları için Dr. Esen Akkaya’ya teşekkür ederiz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması/çakışması olmadığını beyan ederler.

**Finansman:** Finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryel ve/veya teknik yardım alınmamıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Casimir GJ, Lefèvre N, Corazza F, Duchateau J. Sex and inflammation in respiratory diseases: A clinical viewpoint. *Biol Sex Differ*. 2013;4:16.
2. Semenzato G. ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005;22(2):83-6.
3. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16(2):149-73.
4. Liang NC, Truong KT, Afshar K. Key management considerations in sarcoidosis from the American Thoracic Society 2016 Conference. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 7):S569-72.
5. Lill H, Kliiman K, Altraja A. Factors signifying gender differences in clinical presentation of sarcoidosis among Estonian population. *Clin Resp J*. 2016;10(3):282-90.
6. Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma OP, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med*. 1974;57(6):847-52.
7. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: A task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(4):713-27.
8. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health: Science & Society Series on Sex and Science. *EMBO reports*. 2012;13(7):596-603.
9. Pinkerton KE, Harbaugh M, Han MK, Jourdan Le Saux C, Van Winkle LS, Martin WJ, et al. Women and Lung Disease. Sex Differences and Global Health Disparities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):11-6.
10. Musellim B, Kumbasar OO, Ongen G, Cetinkaya E, Turker H, Uzaslan E, et al. Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2009;103(6):907-12.
11. Brito-Zerón P, Sellarés J, Bosch X, Hernández F, Kostov B, Sisó-Almirall A, et al. Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: Age, gender and ethnicity-related differences. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):380-8.
12. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;15(164):1885-9.

13. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossmann MD, Barnard J, Frederick M, et al. ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;15;170(12):1324-30.
14. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):389-402.
15. James DG. Clinical picture of sarcoidosis. In: Schwarz MI, King Jr TE, editors. *Interstitial lung disease.* 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1993. p.159-78.
16. Becklake MR. Gender differences in airway behaviour (physiology) over the human lifespan. In: Buist S, Mapp CE, editors. *Respiratory diseases in women.* 25th ed. Sheffield: ERS Journals Ltd; 2003. p.8-25.
17. Terčelj M, Salobir B, Harlander M, Rylander R. Fungal exposure in homes of patients with sarcoidosis-an environmental exposure study. *Environ Health.* 2011;10(1):8.
18. Gunbatar H, Sertogullarından B, Ozbay B, Avcu S, Bulut G, Kosem M. Chronic effects of environmental biomass smoke on lung histopathology in Turkish non-smoking women: a case series. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2012;63(3):357-65.
19. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O, Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest.* 2002;121(1):24-31.
20. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: A review for the internist. *Intern Emerg Med.* 2018;13(3):325-31.
21. Brand PL, Rijcken B, Schouten JP, Koëter GH, Weiss ST, Postma DS. Perception of airway obstruction in a random population sample: Relationship to airway hyperresponsiveness in the absence of respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(2):396-401.
22. Kauffmann F, Becklake M. Maladies obstructives pulmonaires: un paradigme de la complexité des différences de santé entre hommes et femmes. *Med Sci (Paris).* 1996;12(2):209-33. (French).
23. Dicipinigitis PV, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest.* 1998;113(5):1319-21.
24. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):183-8.
25. Stavem K, Sandvik L, Erikssen J. Breathlessness, phlegm and mortality: 26 years of follow-up in healthy middle-aged Norwegian men. *J Intern Med.* 2006;260(4):332-42.
26. Demirkok SS, Basaranoglu M, Akinci ED, Karayel T. Analysis of 275 patients with sarcoidosis over a 38 year period; a single-institution experience. *Respir Med.* 2007;101(6):1147-54.
27. Yanardağ H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med.* 2003;97(8):978-82.
28. Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Wise LA, Rosenberg L. Reproductive and hormonal factors in relation to incidence of sarcoidosis in US Black women: The Black Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(7):635-41.
29. Marcellis RG, Lenssen AF, Elfferich MD, De Vries J, Kassim S, Foerster K, et al. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2011;38(3):628-34.
30. da Costa CH, Silva VL, Fabricio-Silva GM, Usnayo M, Rufino R, Porto LC. HLA in a cohort of Brazilian patients with sarcoidosis. *Hum Immunol.* 2013;74(10):1326-32.



## Düzensiz Romatoid Artrit Tedavisi Alan Hastada Alevlenme Sonucu Oluşan Plevral Efüzyon

The Pleural Effusion Occurred by Exacerbation of Irregularly Treated Rheumatoid Arthritis Patient

Pınar YILDIZ GÜLHAN<sup>1\*</sup>, Muhammet GÜLHAN<sup>2</sup>, Oya YILDIZ<sup>3</sup>, Hüsnü BAYKAL<sup>4</sup>, Erol ŞENTÜRK<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Düzce; <sup>2</sup>Tosya Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları, Kastamonu;

<sup>3</sup>Başkent Üniversitesi Göğüs Cerrahisi AD, Ankara; <sup>4</sup>Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Ankara;

<sup>5</sup>Kastamonu Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları, Kastamonu

### ÖZ

Romatoid artrit (RA) simetrik, poliartiküler eklem tutulumu olan sistemik bir hastalıktır. RA'lı hastalarda plevral efüzyon genellikle hastalık başladıktan bir kaç yıl sonra ortaya çıkar ve sıklıkla hastalık alevlenmesi olarak kabul edilir. RA akciğer tutulumu olarak; plevral efüzyon, plörit, hava yolu hastalığı, romatoid nodül ve interstisyel akciğer hastalığı görülür. Plevral sıvı aseptik eksuda karakterindedir ve sıvıda düşük pH, düşük glukoz ve yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri görülür. Tanı genellikle diğer plevral sıvı nedenlerinin dışlanması sonucu konulur. Bu çalışmada, 6 ay önce RA tanısı konan ve düzensiz tedavi alan 52 yaşındaki hasta, düzensiz RA tedavisi alan hastalarda plevral sıvı gelişebileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur. Hastada daha önce tanı konulmamış kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) mevcuttu ve hastanın KOAH tedavisi de düzenlendi. Düzensiz RA tedavisi alan olgularda RA'ya bağlı olarak plevral efüzyon gelişebileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** KOAH; plevral sıvı; romatoid artrit.

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic disease with symmetrical, polyarticular joint involvement. In patients with RA, pleural effusion usually occurs a few years after the onset of the disease and is often considered as a disease exacerbation. RA may cause pleural effusion, interstitial lung disease, pleuritis, airway disease and rheumatoid nodule in the lungs. Aseptic exudative pleural effusions with low pH, low glucose and high lactate dehydrogenase (LDH) values might be seen in RA. Diagnosis is usually made by exclusion of other pleural fluid causes. In this study, a 52-year-old patient who was diagnosed as RA 6 months ago and treated irregularly was presented to emphasize that pleural effusion may develop in patients with irregular RA. The patient had previously undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the patient's COPD treatment was also regulated. It should not be forgotten that pleural effusion may develop among RA patients with irregular treatment.

**Keywords:** COPD; pleural effusion; rheumatoid arthritis.

### GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) simetrik, poliartiküler eklem tutulumu olan sistemik bir hastalıktır. Yaygınlığı % 0,5 ile 2 arasında değişmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sıkken akciğer, plevra tutulumu erkeklerde daha sıktır (1,2). RA'lı hastalarda plevral efüzyon genellikle hastalık başladıktan bir kaç yıl sonra ortaya çıkar ve sıklıkla RA hastalık alevlenmesinin belirtilerinden biri olarak kabul edilir (3).

Klinik olarak RA'ya bağlı plevral efüzyon %3-5 oranında görülürken, otopsi çalışmalarında RA tanısı olan hastaların %35-73'ünde plevral tutulum tespit edilmiştir (4). Plevrada biriken sıvı genellikle tek taraflı ve az miktarda olup semptomatik ya da asemptomatik olabilir. Ancak bazen masif plevral efüzyon görülür ki bu ciddi nefes darlığına yol açar. Plevral sıvı aseptik eksuda karakterindedir ve düşük pH, düşük glukoz, yüksek LDH değerleri görülür. Adenozin deaminaz (ADA) yüksekliği gözlenir. Bu özellikte plevral sıvı tespit edildiğinde ayırıcı tanıya bakteriyel ampiyem, tüberküloz ve malignite girer (3).

### OLGU SUNUMU

Altı ay önce RA tanısı konan 52 yaşındaki erkek hasta acil servise 2 gündür başlayan nefes darlığı, sağ yan ağrısı şikayeti ile başvurdu. Hasta sağlık güvencesi olmadığı için RA tedavisini düzensiz olarak almaktaydı. Öksürük, balgam şikayeti mevcut değildi. 60 paket/yıl

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Pınar YILDIZ GÜLHAN, pinaryildiz691@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 15.05.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 03.07.2018

sigara öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede sağ alt zonda solunum sesleri alınmıyordu ve her iki akciğerde dağımık ronküsleri mevcuttu. Çekilen posteroanterior akciğer (PA AC) grafisinde sağ kostofrenik sinüs kapalı, sağ alt zonda heterojenite ve sol alt zonda fibrotik çekintiler mevcuttu (Resim 1). Solunum fonksiyon testinde Forse Ekspiratuar Akımın 1. Saniyedeki Volümü (FEV1): 1,60 L (%69), Forse Vital Kapasite (FVC): 1,71 L (%63), %FEV1: 94, Zirve Ekspiratuar Akım (PEF): 180 (%50), Maksimal Midekspiratuar Akım (MEF): 2,34 (%74) idi. Hastanın oda havasında O2 saturasyonu %83 idi. Laboratuvar tetkiklerinde; kan glukoz düzeyi: 125 mg/dl, total protein: 6,2 g/dl, LDH: 169 U/L, sedimantasyon: 105, Romatoid Faktör (RF): 202, Cytric Cytrullinated Peptide (CCP): (+) idi. İki gündür başlayan sağ yan ağrısı, nefes darlığı olan, hipoksemi gelişen ve D-Dimer değeri 2250 (normal: 0-500) idi. Hastaya toraks BT anjiyografi çekildi, emboli lehine bulgu saptanmadı. Torasentez mayisinden yapılan tetkiklerinde; glukoz: 23 mg/dl, total protein: 4,4 g/dl, LDH: 990 U/L, Romatoid faktör (RF): 220 olup sıvı eksuda vafındaydı. Plevra sıvı sitolojisinde özellik yoktu. Balgamda 3 kez ve plevral sıvıda 1 kez bakılan tüberküloz kültüründe üreme olmadı. Üç kez gönderilen balgam ARB sonucu negatif geldi. Dış merkezde yapılan bronkoscopisinde endobronşial lezyon izlenmedi. RA'ya bağlı plevral efüzyon düşünülen hastaya, Romatoloji bölümüne danışılarak RA tedavisi düzenlendi. Hastaya 40 mg metilprednizolon tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci haftasında PA AC grafisinde ve semptomlarında belirgin regresyon izlendi. Sağ kostofrenik sinüs açık izlendi (Resim 2). Solunum fonksiyon testinde orta derecede obstrüksiyonu olan hastaya bronkodilatatör tedavi başlandı.



Resim 1. Başvurudaki posteroanterior akciğer grafisi



Resim 2. Tedavinin 2. haftasında posteroanterior akciğer grafisi

## TARTIŞMA

RA, etyolojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren, özellikle kronik olarak eklemeleri tutan ve şekil bozuklukları ile seyreden otoimmün bir hastalıktır (5). Akciğerlerin içerdiği yoğun bağ dokusu ve damarlanması nedeni ile RA hastalığında akciğerde tutulum olur. RA akciğer tutulumu olarak; plevral efüzyon, plörit, hava yolu hastalığı, romatoid nodül, pulmoner vaskülit interstisyel pulmoner fibrozis, bronşiyolit, obliterans organize pnömoni, obliteratif bronşiyolit, foliküler bronşiyolit, lenfositik interstisyel pnömoni hastalığı görülür. RA'da plevral efüzyon eksüda özelliğinde olup %80 olguda glukoz 30 mg/dL altında, LDH 700 mg/dL üzerindedir (1,4,6,7). Bizim olgumuzda da glukoz: 23 mg/dl ve LDH: 990 olup bu değerler ile uyumluuydu. Artritin ağır seyrettiği, subkutan nodül ve yüksek titrede RF'nin bulunduğu olgularda plörezi daha sıktır (1). Bizim olgumuzda da RF değeri 220 olup yüksek seviyede idi ve subkutan nodülleri mevcuttu. Plevral sıvının RA'ya bağlı olduğunu söylemeden önce diğer efüzyon nedenlerinin dışlanması gereklidir. Çünkü RA'ya sekonder plevral efüzyonun kesin tanı testi bulunmamaktadır. Hastamızdan alınan torasentez mayisinde sitoloji ve kültür sonuçları normal gelmiş, yapılan bronkoscopi işleminde herhangi bir patoloji saptanmamış olup metilprednizolon tedavisi ile dramatik regresyon izlenmiştir. RA'ya bağlı plevral efüzyon tedavisinde amaç kronikleşip fibroze gidişi engellemektir. Bu amaçla klasik RA tedavi ilaçları olan nonsteroid anti-enflamatuarlar, kortikosteroidler ve diğer immün supresifler kullanılabilir (8,9). Bizim olgumuzda iki hafta 40 mg/gün metilprednizolon tedavisi başlanmış ve regresyon izlendikten sonra romatoloji bölümünün önerisi ile düşük doz (4 mg/gün) metilprednizolon tedavisine devam edilmiştir.

Hastaların semptomları masif efüzyon olmadığı sürece genellikle şiddetli değildir. Hastamızın KOAH'a bağlı semptomlarının olması ile birlikte sağ yan ağrısının oluşu semptomlarını şiddetlendirmiştir. Düzensiz RA tedavisi alan olgularda RA'ya bağlı olarak plevral efüzyon gelişebileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Hoca NT, Yurdakul AS. Kollajen doku hastalıklarında akciğer tutulumu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2004;52(2):189-98.
2. Korkmaz C. Kollajen doku hastalıklarında akciğer. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editörler. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul: Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi; 2010. s.2353-71.
3. Beş C, Gül Ş, Onaran H, Çetinkaya E, Özgül MA. Romatoid artrit'e bağlı plevral efüzyon. toraks.org.tr [Internet]. [Erişim tarihi: 10.01.2017]. Erişim adresi: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/462013105334-1415.pdf>. doi: 10.5152/pb.2013.04.
4. Döngel İ, Bayram M, Hayta E, Yıldırım S, İmamoğlu H, Duksal F. Plevral efüzyonla prezente olan romatoid artrit. Cumhuriyet Tıp Dergisi. 2012;34(4):500-3.
5. Aydın M, Erkan M, Bulur S, Yazıcı S, Alemdar R, Çağlar S. Romatoid artritli bir hastada atriöventriküler tam blok. Konuralp Tıp Dergisi. 2011;3(3):26-8.
6. Bulcun E, Ekici M, Ekici A, Şentürk E, Tireli G, Altınkaya V, ve ark. Romatoid artrit'e bağlı plevral ve perikardiyal efüzyonlu olgu. Solunum Hastalıkları Dergisi. 2009;20(2):60-3.
7. Assayag D, Lee JS, King TE Jr. Rheumatoid arthritis Associated interstitial lung disease: A Review. Medicina (B Aires). 2014;72(2):158-65.
8. Baççioğlu A, Kalpaklıoğlu F, Güngör Ö, Çimen D. Bilateral plevral efüzyon sonrası tanı alan romatoid artrit olgusu. toraks.org.tr [Internet]. [Erişim tarihi: 10.01.2017]. Erişim adresi: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1832014154752-147.pdf>. doi: 10.5152/PB.2014.004.
9. Ozdemir-Kumbasar O. Kollajen vaskuler hastalıklara bağlı plevral efüzyonlar. Gozu O, Kokturk O, editörler. Plevra hastalıkları. İstanbul: Turgut yayıncılık; 2003. s.199-206.

## Perinatal Outcome of a Fetus Presenting with an Isolated Umbilical Cyst

İzole Umbilikal Kist ile Prezente olan bir Fetusun Perinatal Sonuçları

Gülşah İLHAN\*, Elif YILDIZ, Ayça KUBAT KÜÇÜKYURT, Fatma Ferda VERİT ATMACA

*Süleymaniye Maternity and Children Hospital Obstetrics and Gynecology Department, İstanbul*

### ABSTRACT

The widespread use of high-resolution obstetric ultrasound has allowed extensive evaluation not only of the fetus, but also of the placenta and umbilical cord. Most of the available data on complication rates and clinical course of fetuses with umbilical cord cysts are limited and is in the form of case reports and small case series. We aimed to present the outcome of a fetus with an isolated umbilical cord cyst on the third trimester. The fetus was delivered by cesarean section because of fetal distress and died three days later following the operation due to perinatal asphyxia. It should be remembered that large umbilical cysts may cause fetal distress by pressure on the cord vessels in case of rapid growth. It is vital to consider the ultrasonographic examination of the umbilical cord as one of the important parts of the examination.

**Keywords:** Umbilical cyst; fetal anomaly; umbilical cord.

### ÖZ

Yüksek çözünürlüklü obstetrik ultrasonun yaygın kullanımı ile sadece fetusun değil, aynı zamanda plasenta ve umbilikal kordun geniş çaplı değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Umbilikal kord kistleri olan fetusların klinik seyri hakkındaki mevcut verilerin çoğu sınırlıdır, daha çok komplikasyon oranları ile ilgilidir ve vaka raporları ve küçük vaka serileri biçimindedir. Bu vaka sunumunda; üçüncü trimesterde izole umbilikal kord kisti ile prezente olan bir fetusun sonucunu sunmayı amaçladık. Fetüs, fetal distres nedeniyle sezaryen ile doğurtuldu ve operasyondan üç gün sonra perinatal asfiksi nedeniyle exitus oldu. Büyük umbilikal kistlerin hızlı büyüme durumunda kordon damarları üzerinde baskı ile fetal sıkıntıya neden olabileceği unutulmamalıdır. Umbilikal kordun ultrasonografik incelemesinin, muayenenin önemli kısımlarından biri olarak kabul edilmesi hayati önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Umbilikal kist; fetal anomali; umbilikal kord.

### INTRODUCTION

The umbilical cord is a vital connection between placenta and fetus. It maintains a stable connection of maternal-fetal interface. Umbilical cord allows the fetal mobility, growth and neuromotor development (1). The widespread use of high-resolution obstetric ultrasound has allowed extensive evaluation not only of the fetus, but also of the placenta and umbilical cord.

The finding of an umbilical cord cyst in a pregnant woman raises a question about the clinical significance of this finding. Since the details on affected pregnancies are based mainly on the findings of case reports, the prognosis and outcome for fetuses with this cord anomaly remain unclear. We herein aimed to present the outcome a fetus with an isolated umbilical cord cyst on the third trimester.

### CASE PRESENTATION

A gravida 2, para 1 woman aged 22 years old applied obstetrics and gynecology emergency unit with a complaint of decrease of fetal movements. She was 33w 4d gestational age according to her last menstrual period. Her obstetric history was unremarkable. The patient had not wanted to have first and second trimester screening tests and was not attending her pregnancy follow-ups regularly. Her physical examination and vital signs were uneventful. Current sonographic examination of the fetus revealed a cystic mass with a diameter of 64x54 mm originating from umbilical cord insertion at the umbilicus, containing two arteries and one vein. Polyhydramnios was also observed.

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülşah İLHAN, gulsah.keskin.84@hotmail.com*

*Geliş Tarihi / Received: 07.06.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 13.07.2018*

The fetal biometric measurements were compatible with 33-34 weeks of gestation and no additional abnormality was observed. In cardiotocography fetal heart beat revealed bradycardia. Fetal heart rate was between 100 and 110 beats per minute. Cardiotocographic and ultrasonographic appearance of the fetus were shown in Figure 1 and 2. The woman was hospitalized for close fetal monitorization and perinatology consultation. Perinatology consultation confirmed umbilical cyst diagnosis and offered cordocentesis. The patient refused invasive procedure. Cesarean section was performed due to fetal distress on the second day of hospitalization. The newborn died three days later following the operation due to perinatal asphyxia. Postmortem genetic analysis revealed 46, XY karyotype.

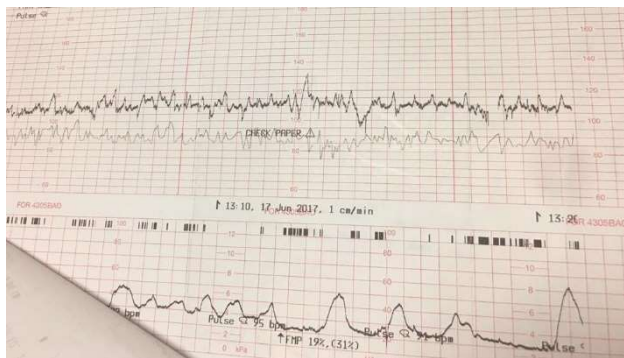


Figure 1. Cardiotocography of the fetus



Figure 2. Ultrasonographic appearance of umbilical cord cyst

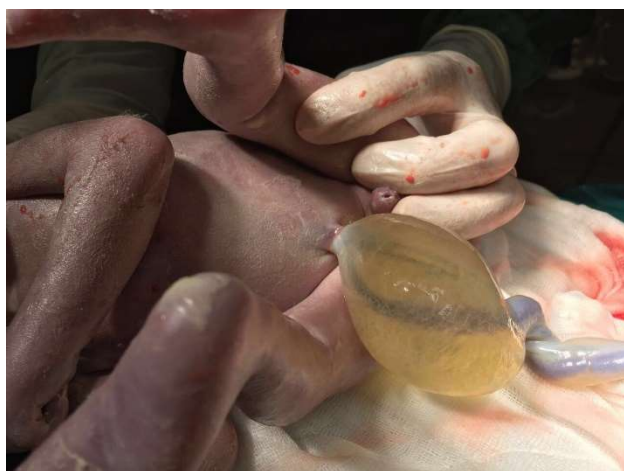


Figure 3. Umbilical cord cyst of the newborn

## DISCUSSION

The etiology of umbilical cord cyst is unknown. Umbilical cord cyst can be easily recognized by ultrasonography at various stages of gestation (2). The prevalence in the first trimester is 0.4% to 3.4%. The second and third trimester prevalence is unknown (3).

There is a difference in the clinical significance and the prognosis between first and second-third trimester umbilical cord cysts. Many first trimester cysts disappear by the second trimester (4). Since the presence of umbilical cord cysts on second and third trimester sonography has been associated with chromosomal abnormalities including trisomy 13 and 18 as well as structural defects such as vertebral defects, omphalocele, tracheo-esophageal fistula, imperforate anus, and angiomyxoma of the cord (5-9); cases of umbilical cord cysts should be followed up by detailed investigation for additional malformations.

Both Smith et al. (10) and Sepulveda et al. (11) concluded that there were additional fetal anomalies in 80-85% of the cases. Ross et al. (12) reported 100% correlation between fetal anomalies and persistent second trimester cysts. Shipp et al. (13) reported fetal anomalies in 38% of the cases. In the study of Zangen et al. (14), the umbilical cord cyst was the only abnormal finding in the seven of the 10 cases. In our case; although the patient had not wanted to have first and second trimester screening tests and was not attending her pregnancy follow-ups regularly, her last ultrasonographic evaluation did not reveal any additional fetal anomaly.

Umbilical cord cysts are categorized into true and pseudocysts. Pseudocysts are more common and not surrounded by epithelium. They are formed by liquefaction of Wharton's jelly and localized edema (15). True cysts are composed of allantois and omphalomesenteric canal residues. It is not usually possible to differentiate the true and pseudocysts by ultrasonography (14). In our case; although umbilical cyst could not be categorized into true or pseudocyst in prenatal ultrasonography, the result of pathologic examination was pseudocyst.

Some studies have shown that there is a relationship between morphological structures of the cord cysts and chromosomal anomalies. It has been suggested that fetuses with small and numerous cord cysts are more often associated with chromosomal anomalies than fetuses with single large cysts (16). Sepulveda et al. (11) showed a correlation between small multiple cysts and aneuploidy. Ross et al. (12) suggested that those close to fetal or placental insertion sites are correlated with fetal aneuploidy and also concluded that smaller cysts had a better prognosis than larger cysts. Ghezzi et al (9) found that multiple umbilical cord cysts were more frequently associated with an increased risk of aneuploidy and miscarriage. In the presented case; the fetus had a single large umbilical cyst with a diameter of 64x54 mm originating from umbilical cord insertion at the umbilicus. Cordocentesis was advised for prenatal genetic diagnosis, but the patient denied invasive procedure. Postmortem genetic analysis of the newborn revealed 46, XY karyotype.

The outcome for fetuses with cord anomaly remain unclear. However, there are a few series reporting the outcome of pregnancies with umbilical cord cysts. In a study of Shipp et al. (13) presented a series of 13 cases of umbilical cord cyst that were detected during the second and third trimesters. They stated that overall, 12 of the 13 newborns survived and the vast majority had a favorable outcome. Sepulveda et al. (11) reported the outcome of 13 fetuses with umbilical cord cysts in the second and third trimesters of pregnancy. Eleven of the cases had additional sonographic findings. Prenatal karyotype testing was carried out in 10 of these fetuses. Aneuploidy was noted in seven cases. In the 3 cases with normal karyotype, isolated omphalocele in one and multiple anomalies were found in two cases. Two chromosomally normal fetuses with associated multiple structural defects and all chromosomally abnormal fetuses died in utero or during the neonatal period. Smith et al. (10) reported the outcome of 3 cases with umbilical cord cysts. One, in which

a transient cyst was detected at the end of the first trimester. This case had a normal outcome. Two other cases in which the cyst was detected at 23 and 39 weeks of gestation, were diagnosed as having trisomy 18. Hannaford et al (17) compared patients with umbilical cord cysts to those with normal umbilical cords and they did not find an association with umbilical cord cysts in the first trimester and pregnancy complications. They expressed umbilical cord cysts in the first trimester may in fact be physiologic findings in the development of a normal umbilical cord. They suggested that first-trimester umbilical cord cysts should not be considered markers of poor pregnancy outcomes if they resolve by the start of the second trimester. Ruiz Campo et al. (18) revealed that the prognosis of this finding seems to be favorable when isolated and there is no relation between prognosis and gestation weeks at diagnosis. In the presented case, the umbilical cyst was detected in the third trimester. Patient was presented with fetal bradycardia. Any accompanying fetal anomaly was encountered. The cyst was single, located near the umbilical cord insertion, with a diameter of 64x54 mm and containing two arteries and one vein (Figure 2 and 3). Cesarean section was performed due to fetal distress. Fetal bradycardia and fetal distress seemed to be as a result of compression of umbilical vessels. The physical examination and appearance of the newborn was compatible with perinatal asphyxia. There was no syndromic stigmata. The newborn died three days later following the operation due to asphyxia. Postmortem genetic analysis of the newborn revealed 46 XY.

We herein presented a case with umbilical cord cyst. Most of the available data on complication rates and clinical course are limited and is in the form of case reports and small case series. We believe that it is vital to consider the ultrasonographic examination of the umbilical cord as one of the important parts of the examination. It should also be remembered that large umbilical cysts may cause fetal distress by pressure on the cord vessels in case of rapid growth.

## REFERENCES

1. Rezende G, Júnior E. Prenatal diagnosis of placenta and umbilical cord pathologies by three-dimensional ultrasound: pictorial essay. *Med Ultrason*. 2015;17(4):545-9.
2. Sepulveda W, Sebire NJ, Harris R, Nyberg DA. The placenta, umbilical cord and membranes. In: Nyberg DA, Mc Gahan JP, Pretorius DH, Pulu G, editors. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.85-132.
3. Zangen R, Yaffe H. Umbilical cord cyst- should it concern us. *Harefuah*. 2009;148(7):436-40.
4. Moshiri M, Zaidi SF, Robinson TJ, Bhargava P, Siebert JR, Dubinsky TJ, et al. Comprehensive imaging review of abnormalities of the umbilical cord. *Radiographics*. 2014;34(1):179-96.
5. Fink IJ, Filly RA. Omphalocele associated with umbilical cord allantoic cyst: sonographic evaluation in utero. *Radiology*. 1983;149(2):473-6.
6. Chen CP. Thoraco-omphalopagus conjoined twins associated with omphalocele and an umbilical cord cyst. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007;46(2):183-4.
7. Ratan SK, Ratan KN, Kalra R, Maheshwari J, Parihar D, Ratan J. Omphalomesenteric duct cyst as a content of omphalocele. *Indian J Pediatr*. 2007;74(5):500-2.
8. Managoli S, Chaturvedi P, Vilhekar KY. Umbilical cord allantoic cysts in a newborn with VACTERL association. *Indian J Pediatr*. 2004;71(5):419-21.
9. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Cromi A, Dürig P. Single and multiple umbilical cord cysts in early gestation: two different entities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(3):215-9.
10. Smith GN, Walker M, Johnston S, Ash K. The sonographic finding of persistent umbilical cord cystic masses is associated with lethal aneuploidy and/or congenital anomalies. *Prenat Diagn*. 1996;16(12):1141-7.
11. Sepulveda W, Gutierrez J, Sanchez J, Be C, Schnapp C. Pseudocyst of the umbilical cord: prenatal sonographic appearance and clinical significance. *Obstet Gynecol*. 1999;93(3):377-81.
12. Ross JA, Jurkovic D, Zosmer N, Jauniaux E, Hackett E, Nicolaides KH. Umbilical cord cysts in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997;89(3):442-5.
13. Shipp TD, Bromley B, Benacerraf BR. Sonographically detected abnormalities of the umbilical cord. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;48(2):179-85.
14. Zangen R, Boldes R, Yaffe H, Schwed P, Weiner Z. Umbilical cord cysts in the second and third trimesters: significance and prenatal approach. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(3):296-301.
15. Iaccarino M, Baldi F, Persico O, Palagianò A. Ultrasonographic and pathologic study of mucoid degeneration of umbilical cord. *J Clin Ultrasound*. 1986;14(2):127-9.
16. Sepulveda W, Pryde PG, Greb AE, Romero R, Evans MI. Prenatal diagnosis of umbilical cord pseudocyst. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4(2):147-50.
17. Hannaford K, Reeves S, Wegner E. Umbilical cord cysts in the first trimester: are they associated with pregnancy complications? *J Ultrasound Med*. 2013;32(5):801-6.
18. Ruiz Campo L, Savirón Cornudella R, Gámez Alderete F, Martínez-Payo C, Pérez Pérez P, Garrido Fernández P, et al. Prenatal diagnosis of umbilical cord cyst: Clinical significance and prognosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(5):622-7.

## Ateşli Silah Yaralanmasına Bağlı Gecikmiş Femoral Arter Tamiri ve Sonrasında Gelişen Akut Kompartman Sendromunda Uygulanan Negatif Basıncılı Yara Tedavisi: Olgu Sunumu

Negative Pressure Wound Therapy Applied in Acute Compartment Syndrome Following Delayed Femoral Artery Repair after Gunshot Injury: A Case Report

Hakan ÇOMAKLI, Özgür ALTINBAŞ\*, Ata Niyazi ECEVİT

Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Konya

### ÖZ

Akut kompartman sendromu (AKS), fasiyal kompartmanların açılmasını gerektiren acil bir cerrahi durumdur. Bu tabloda, dokulardaki perfüzyon basıncı, metabolik talebi karşılamak için yetersizdir ve hipoksik hücre hasarı oluşabilir. Fasyotomi ile yeterli doku perfüzyonu için gerekli olan vasküler basınç gradiyenti yeniden oluşturulur. AKS sonrası açık fasyotomi takibinde negatif basınçlı yara tedavisinin (NBYT) etkili ve güvenli bir tedavi olarak kullanılabilceğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bazı durumlarda kullanılması önerilmemektedir. NBYT süngeri açıkta bulunan damar, sinir, organ ve anastomoz alanlarına temas etmemelidir. Bu çalışmamızda, ateşli silah yaralanması sonucu vasküler tamir yapılan ve AKS gelişen hastada; arteriyel sistemi koruyucu-kapatıcı bir pansuman, tedavi modunun modifikasyonu ve yakın takip ile NBYT uygulama deneyimimizi paylaştık.

**Anahtar kelimeler:** Ateşli silah yaralanması; akut kompartman sendromu; negatif basınçlı yara tedavisi; vasküler yaralanma.

### ABSTRACT

Acute compartment syndrome (ACS) is an urgent surgical condition that requires the opening of the facial compartments. In this situation, the perfusion pressure in the tissues is insufficient to supply the metabolic demand and hypoxic cell damage may occur. The vascular pressure gradient required for adequate tissue perfusion is reconstructed with fasciotomy. There are a number of studies showing that negative pressure wound therapy (NPWT) can be used as an effective and safe treatment following open fasciotomy after ACS. However, in some cases it is not recommended to use it. NPWT sponges should not touch exposed veins, nerves, organs and anastomosis areas. In this study, we shared our experience with NBYT with a protective-occlusive dressing of the arterial system, modification of the treatment modality and close follow-up in the patient who underwent vascular repair and developed ACS after gunshot injury.

**Keywords:** Gunshot injury; acute compartment syndrome; negative pressure wound therapy; vascular injury.

### GİRİŞ

Ateşli silahlar günümüzde savaş alanlarından sivil bölgelere kaymış olup bunlardan özellikle av tüfeklerinin taşınması ve bulundurulması giderek artmaktadır. Av tüfekleri ile yakın mesafe yaralanmalarında geniş doku travması ve ciddi vasküler yaralanmalar görülmekte ve bu durumlar mortalite ve morbidite ile seyredebilmektedir (1). Ateşli silah yaralanmalarında, vasküler yaralanmaya genellikle kas-iskelet sistemi yaralanmaları da eşlik eder. Özellikle yüksek hızlı mermilerde patlama etkisine ve çevre dokular tarafından absorbe edilen enerjiye bağlı olarak kaslarda parçalanmalar görülür ve fasyotomi ihtiyacı gerektirebilecek kompartman sendromu gelişebilir (2). Negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT) fasyotomiden sonra yaranın daha hızlı kapanmasına olanak sağlar ve yara yönetimindeki yararlı etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Bu sistem; yara çevresinde oluşan ödemi ve kronik yara eksudasını uzaklaştırarak, yarada bulunan bakteriyel kolonizasyonu azaltarak, yaraya kan akımını arttıracak yeni kan damarlarının oluşumuna yardımcı olarak ve hücre sel çoğalmayı hızlandırarak yara yatağında granülasyon dokusunu arttırmaktadır. Yaranın boyutunu ve kapanma zamanını kısaltarak iyileşme sürecine katkı sağlar (3-5). NBYT klinikte plastik cerrahi, genel cerrahi, kardiyovasküler cerrahi, pediatrik cerrahi, travmatoloji gibi geniş bir alanda başarı ile uygulanmakta ve bu yöntem için hala yeni uygulama imkanları olduğu tecrübe edilmektedir.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özgür Altınbaş, ozgur\_altinbas@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 06.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 27.08.2018

Bu çalışma, 14. Uluslararası Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahide Yenilikler Kongresi (05-08 Nisan 2018, Antalya) poster olarak sunulmuştur.

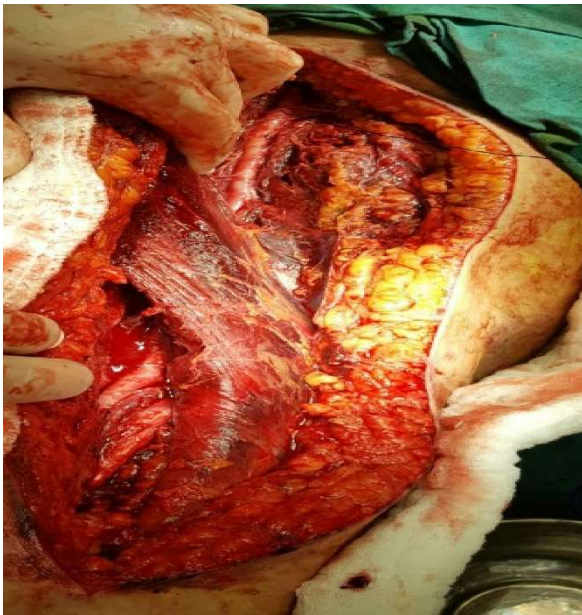
**OLGU SUNUMU**

Ateşli silah yaralanmasına bağlı alt ekstremité injürisi olan 38 yaşında erkek hasta olaydan yaklaşık sekiz saat sonra acil servise getirildi. Acil servisteki muayenesinde genel durum orta-iyi, bilinç açık, kooperasyon tamdı. Sağ bacak uyluk ön medial ve lateral tarafta çok sayıda saçma giriş delikleri mevcuttu. Ekstremitéde yaygın kas içi hematoma, belirgin gerginlik ve çap farkı mevcuttu. Vasküler doppler ultrasonografide ana ve yüzeysel femoral arterlerde (SFA) trombus, popliteal arter ve distalinde monofazik akım saptandı. Ana femoral ven ve popliteal vende trombus görüldü.

Ortopedi ve plastik cerrahi konsültasyonları tamamlanan hasta acil operasyona alındı. Spinal anestezi altında sağ inguinal bölgeden vertikal kesi ile ana femoral arter bulunarak, SFA anatomik seyri boyunca popliteal fossaya kadar eksplere edildi. SFA'nın ön yüzünde multipl saçma tanelerine bağlı hematoma ve kanama odakları mevcuttu. Heparinizasyon sonrası (100 IU/kg) fogarty kateteri ile trombektomi yapıldı ve yaralanan tüm segmentler 7/0 prolenle primer tamir edildi. Femoral venin anatomik seyri boyunca bütünlüğü korunmuş ve kanaması yoktu. Derin ven trombozunun gecikmiş arteriyel damar onarımı ve yaygın kas içi hematoma bağlı gelişen kompartman sendromuna sekonder olduğu düşünüldü (Resim 1).

Uyluk ön yüzündeki yaklaşık 40 cm uzunluğundaki cerrahi insizyon ve lateral uyluk bölgesindeki 30 cm uzunluğundaki açık fasyotomi insizyonunun negatif basınçlı yara bakım süngeri ile kapatılmasına karar verildi. SFA ile VAC sisteminin poliüretan köpük süngeri arasına yara bakım örtüsü çift kat olarak bariyer görevi görecekti biçimde konuldu. Cihaz, aralıklı mod ve düşük basınçta (50 mmHg) ayarlanarak kalp ve damar cerrahisi yoğun bakımında yakın takibe alındı. Cihazın kolektörüne ilk 24 saatte 300 cc serohemorajik sıvı toplandı ve aktif kanama saptanmadı. Cerrahi işlem sonrası antikoagülasyona düşük molekül ağırlıklı heparin ile devam edildi. Mannitol infüzyonu ve bacak elevasyonu ile kompartman sendromu geriledi. 48 saatte bir VAC süngeri değiştirildi ve hastanın ikinci pansumanında vasküler yapının etrafı kas dokusu ile örtüldüğü görüldü. Yara bakım örtüsü ile bariyer oluşturma gereği kalmadı (Resim 2).

Fasyotomi, postoperatif 15. günde yara yeri enfeksiyonu olmaksızın kapatıldı. Warfarin sodyum ile taburcu edilen hastanın birinci aydaki kontrol doppler ultrasonunda derin ven trombusu bulgusu saptanmadı ve sağ alt ekstremité arteriyel sistemde akım trifazikti.



**Resim 1.** Ateşli silah yaralanması sonucu gecikmiş vasküler tamir ve gelişen kompartman sendromunun intraoperatif görüntüsü: inguinal bölgeden hunter kanalı çıkışına kadar süperfişyal femoral arterin eksplere edilmiş, embolektomisi ve primer tamiri yapılmış durumu



**Resim 2.** Hastanın fasyotomi insizyonlarının ve ateşli silah saçma yaralanmalarının negatif basınçlı yara tedavisi altındaki postoperatif görüntüsü

**TARTIŞMA**

Periferik vasküler yaralanmanın yeri, oluş şekli, eşlik eden yaralanmaların varlığı ve zamanında cerrahi müdahalenin yapılabilmesi morbidite ve mortaliteyi belirleyen önemli faktörlerdir. Ekstremitenin iskemiyi maruz kalma süresi ne kadar kısa ise morbidite o kadar az olmaktadır. Hastada hipotansiyon ve şok bulgusu ekstremitéyi kurtaracak bir cerrahi müdahaleye endikasyon koydurur (6,7).

Fasyal kompartmanlardaki basınç artışı olarak tanımlanan kompartman sendromunda postkapiller venlerin kompresyonu sonucu venöz basınç artışı ve arteriovenöz gradiyente azalma görülür. Sonuç olarak doku perfüzyonu bozulur, kas ve sinirlerde iskemi, dejenerasyon ve nekroz gelişebilir (8).

Kompartman sendromu vasküler ve nonvasküler olarak sınıflandırılabilir. Akut bacak iskemisi sonrası reperfüzyon hasarı, arteriyel ve venöz sistem yaralanmaları ve fasyal kompartmanlara kanama vasküler nedenler olarak sınıflandırılırken vasküler olmayan nedenler arasında kemik kırığı, ezilme travması, iyatrojenik nedenler ve büyük hacimdeki sıvının kompartmana ekstrasvazasyonu sayılabilir.

Gecikmiş iskemi ve reperfüzyonla sonuçlanan vasküler yaralanmalara kas-iskelet sistemi travmaları da eklendiğinde kompartman sendromu kaçınılmazdır. Kompartman sendromunda 60 yaş ve üzerinde total iskemi zamanı altı saatten veya genç insanlarda dört saatten uzunsa fasyotomi önerilir. Geniş doku travmasıyla beraber olan vasküler yaralanmalarda nontravmatik akut arteriyel oklüzyonlara oranla fasyotomiye daha sık ihtiyaç olmaktadır.

Negatif basınçlı yara tedavisi fasyotomiden sonra yaranın daha hızlı kapanmasına olanak sağlar. NBYT; poliüretan köpük sünger, bağlantı tüpü, toplama kabı ve negatif basıncı ayarlayan vakum uygulama aracından oluşmaktadır (9). Vakum uygulama aracı 50-200 mmHg arasında negatif basınç uygulayabilen, aralıklı ve devamlı basınç modları bulunan bir cihazdır (10). Karaca ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada fasyotomi yarası kapanana kadar geçen sürede NBYT ile konservatif tedavi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada negatif basınçlı yara tedavisinin, konservatif tedaviye üstünlüğü gösterilmiştir (3).

Fasyotomi komplikasyonları, esasen prosedürün kendisinden ziyade gecikmesinden kaynaklanır. Negatif basınçlı yara bakım sistemleri, fasyotomi komplikasyonu olan yara yeri enfeksiyonunun ve interstisyel alandaki ödemin azaltılmasında düşük maliyetli etkin bir tedavi seçeneği sunmaktadır.

Negatif basınçlı yara tedavisi, fasyotomi yaralarında ekstrasellüler matriks ödemi ortadan kaldırarak mikro dolaşımı artırır, lokal kan akımını iyileştirir ve proinflatuar sitokinleri uzaklaştırarak yarada granülasyon dokusu artışı sağlar. Ayrıca NBYT pansumanları yara yeri enfeksiyon riskini azaltarak hastanede kalış süresinin azalmasında rol oynar (11,12).

Sonuç olarak, ateşli silah travmalarına bağlı vasküler yaralanma ve kompartman sendromunda, vasküler yapılar tamir edildikten ve koruyucu bir katmanla örtüldükten sonra fasyotomi yarasında negatif basınçlı yara bakım tedavisi güvenli bir şekilde kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Kayacıoğlu I, Konuralp C, İdiz M, Ünal M, Yangel M. An interesting case of pseudoaneurysm caused by gunshot injury. *J Turkish Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;9(1):59-61.
2. Fackler ML. Wound ballistics. A review of common misconceptions. *JAMA.* 1988;259(18):2730-6.
3. Saziye K, Mustafa C, Ilker U, Afksendiyos K. Comparison of vacuum-assisted closure device and conservative treatment for fasciotomy wound healing in ischaemia-reperfusion syndrome: Preliminary results. *Int Wound J.* 2011;8(3):229-36.
4. Yang CC, Chang DS, Webb LX. Vacuum-assisted closure for fasciotomy wounds following compartment syndrome of the leg. *J Surg Orthop Adv.* 2006;15(1):19-23.
5. Zannis J, Angobaldo J, Marks M, DeFranzo, David L, Molnar J, et al. Comparison of fasciotomy wound closures using traditional dressing changes and vacuum-assisted closure device. *Ann Plast Surg.* 2009;62(4):407-9.
6. Yılmaz AT, Arslan M, Demirkiliç U, Ozal E, Kuralay E, Tatar H, et al. Missed arterial injuries in military patients. *Am J Surg.* 1997;173(2):110-4.
7. Graham AN, Barros D'Sa AA. Missed arteriovenous fistulae and false aneurysms in penetrating lower limb trauma: Relerning old lessons. *Injury.* 1991;22(3):179-82.
8. Duckworth AD, Mitchell SE, Molyneux SG, White TO, Court-Brown CM, McQueen MM. Acute compartment syndrome of the forearm. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(10):e63.
9. van den Boogaard M, de Laat E, Spauwen P, Schoonhoven L. The effectiveness of topical negative pressure in the treatment of pressure ulcers: a literature review. *Eur J Plast Surg.* 2008;31(1):1-7.
10. Lee BY. The wound management manual. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2005.
11. Morykwas MJ, David LR, Schneider AM, Whang C, Jennings DA, Cauty C, et al. Use of subatmospheric pressure to prevent progression of partial-thickness burns in a swine model. *J Burn Care Rehabil.* 1999;20(1 Pt 1):15-21.
12. Morykwas MJ, Howell H, Bleyer AJ, Molnar JA, Argenta LC. The effects of externally applied subatmospheric pressure on serum myoglobin levels after a prolonged crush/ischemia injury. *J Trauma.* 2002;53(3):537-40.



## YAZARLARA BİLGİLENDİRME

### BİLİMSEL SORUMLULUK

Bilimsel yayıncılık standartları açısından gönderilecek yazılar, Uluslararası Tıbbi Dergi Editörler Kurulu (ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Birliği (WAME) ve Yayın Etik Kurulu (COPE) kriterlerine uygun olarak hazırlanmalıdır.

- Gönderilecek yazılarda araştırma ve yayın etiği kurallarına uyulması zorunludur. Yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir.
- Yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce hiç bir yerde yayınlanmamış olması veya yayınlanmak üzere başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmaması gerekir.
- Değerlendirme sürecinin başlaması için gönderilecek yazılar, tüm yazarlar tarafından imzalanmış Telif Hakkı Devir Formu ile birlikte gönderilmelidir.
- Dergi ile yazışmaları yapan sorumlu yazar, tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

### ETİK SORUMLULUK

- “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri’ne uygunluk (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesi aranır. Bu tip çalışmaların varlığında yazarların, GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde çalışmayı bu prensiplere uygun olarak yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (informed consent) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarların, GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<http://www.nap.edu/catalog/5140.html>) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan “Bilgilendirilmiş olur” (informed consent) alınmalıdır.
- Etik kurul aldığı bilgisinin GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümünde kurul adı, tarih ve sayı ile birlikte belirtilmesi gerekmektedir.
- Eğer yazıda direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Çalışma ile ilgili taraf olabilecek kişisel ve tüm finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Yazının başvurusu veya değerlendirmesi ile ilişkili herhangi bir çıkar çatışması olup olmadığının açıkça beyan edilmesi gerekmektedir.

### BAŞVURU DOSYALARI

Yazılar aşağıda belirtilen şekilde ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir.

**Editöre Sunum Sayfası:** Gönderilen yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.

**Kapak Sayfası:** Yazının başlığını (Türkçe ve İngilizce), 40 karakteri geçmeyen kısa başlık, yazarların adlarını, akademik unvanlarını, çalıştıkları kurumları, e-posta adreslerini, yazışmaların yapılacağı sorumlu yazarın adını, yazışma adresini, telefon numarasını, e-posta adresini içermelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

**Metin:** Kör hakemlik ilkesine uygun olarak hazırlanmalıdır. Yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), Öz ve Abstract, Ana Metin (gönderilen yazının türüne uygun olarak bölümlere ayrılmış), Kaynaklar, Tablolara ve Şekil açıklamaları yer almalıdır. Kör hakemlik ilkesinin korunması açısından yazarlar ve kurumlara ait bilgiler yer almamalı, kör hakemlik ilkesine uygun olmayan kurum vb. isimler varsa bunlar “XXXXXX” şeklinde yazılmalı, bu bilgiler dergi editörlüğüne ayrıca bildirilmelidir.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Başvuru aşamasında sistemden alınacak Telif Hakkı Devir Formu tüm yazarlar tarafından ve dergiyle iletişim görevini yapacak sorumlu yazar tarafından ayrıca imzalanmalıdır.

Not: Yazıda şekil, resim veya fotoğraf bulunması halinde bunların da ayrı birer dosya olarak yüklenmesi gerekmektedir.

### YAZI TÜRÜNE GÖRE KULLANILMASI GEREKEN BÖLÜMLER

Yazının türüne göre metin aşağıda belirtilen şekilde bölümlere ayrılmış olmalıdır.

#### Araştırma Makalesi

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, GEREÇ ve YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA, SONUÇ, KAYNAKLAR  
ÖZ (ABSTRACT) 200-250 kelime arasında olmalıdır.

ÖZ (ABSTRACT) "Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results), Sonuç (Conclusion)" şeklinde yapılandırılmalıdır.

#### Derleme

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, Konu ile İlgili Alt Başlıklar, SONUÇ, KAYNAKLAR  
ÖZ (ABSTRACT) 150-200 kelime arasında olmalıdır.

#### Olgu Sunumu

ÖZ (Türkçe ve İngilizce), GİRİŞ, OLGU SUNUMU, TARTIŞMA, KAYNAKLAR  
ÖZ (ABSTRACT) 100-150 kelime arasında olmalıdır.

#### Diğer

Bu üç temel yazı türü dışındaki (editöre mektup, editöryel yorum/tartışma vb.) yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerli olup bu tür yazılarda; Başlık ve öz bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye ithaf olduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazarları tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

### YAZIM KURALLARI

- Yazılar Microsoft Word ® belgesi olarak hazırlanmalıdır.
- Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır.
- Sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir.
- Times New Roman karakteri kullanılarak 12 punto ve çift satır aralığı ile sola hizalanmış olarak yazılmalıdır.
- Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü (<http://www.tdk.org.tr>), ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

### ANAHTAR KELİMELELER

- Anahtar kelime sayısı en az 2 olmalı, kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır.
- Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne (<http://www.bilimterimleri.com>), İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) uygun olarak verilmelidir.

### İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

- Tüm araştırma makaleleri biyoistatistik açıdan değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Bu yazılarda, GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak "İstatistiksel Analiz" başlığı olmalıdır.
- Bu bölümde çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler ne amaçla kullanıldığı da belirtilerek yazılmalı, istatistiksel analiz için kullanılan paket programlar ve sürümleri belirtilmelidir.
- p değerleri ondalık üç basamağı açık olacak şekilde ( $p=0,038$ ;  $p=0,810$  gibi) tam olarak verilmelidir.
- Gönderilecek yazıların biyoistatistik açıdan uygunluğunun kontrolü için ek bilgi [www.icmje.org](http://www.icmje.org) adresinden temin edilebilir.

### KISALTMALAR

- Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır.
- Uluslararası kullanılan kısaltmalar için Bilimsel Yazım Kurallarına uygun şekilde kısaltma yapılmalıdır.

### TABLO ve ŞEKİLLER

- Metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlelerin sonunda (Tablo 1) ve/veya (Şekil 1) şeklinde belirtilmeli, tablo ve şekiller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her biri ayrı bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı metnin sonuna eklenmelidir. Tablo ve şekillerde kısaltma/sembol kullanılmış ise altında dipnot olarak açıklanmalıdır.
- Tablo başlıkları tablo üstünde (Tablo 1. Tablo başlığı), şekil açıklamaları ise şeklin altında (Şekil 1. Açıklayıcı metin), ilk harfleri büyük olacak şekilde yazılmalıdır.
- Şekiller ve fotoğraflar, .png, .jpg vb. formatta ve görüntü kalitesi ayrıntıları görülecek derecede (en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme ayrı birer dosya olarak yüklenmelidir. Şekil ve fotoğraf alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla verilmelidir.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo, grafik vb. kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.

### TEŞEKKÜR

- Eğer çıkar çatışması/çakışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryel (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, bu bölümde KAYNAKLAR bölümünden hemen önce belirtilmelidir.

### KAYNAKLAR

- Kaynaklar, kullanım sırasına göre numaralandırılarak metin içinde ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla (1) veya (1,2) veya (3-5) şeklinde verilmelidir.
- Kaynaklar dizini, metin içinde kaynakların verildiği sıraya göre oluşturulmalıdır.
- Kaynak yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 yazar belirtildikten sonra "et al." (Türkçe makaleler için "ve ark.") eklenmelidir.
- Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilmemelidir.
- DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

#### Dergi:

Al-Habian A, Harikumar PE, Stocker CJ, Langlands K, Selway JL. Histochemical and immunohistochemical evaluation of mouse skin histology: comparison of fixation with neutral buffered formalin and alcoholic formalin. J Histotechnol. 2014;37(4):115-24.

Aho M, Irshad B, Ackerman SJ, Lewis M, Leddy R, Pope T, et al. Correlation of sonographic features of invasive ductal mammary carcinoma with age, tumor grade, and hormone-receptor status. J Clin Ultrasound. 2013;41(1):10-7.

#### Kitap:

Buckingham L. Molecular diagnostics: fundamentals, methods and clinical applications. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 2012.

#### Kitapta bölüm:

Altobelli N. Airway management. In: Kacmarek R, Stoller JK, Heuer AJ, editors. Egan's fundamentals of respiratory care. 10th ed. St. Louis: Saunders Mosby; 2013. p.732-86.



