

YIL/YEAR

2019

CİLT/VOLUME

21

SAYI/ISSUE

3

p-ISSN 1302 - 3314
e-ISSN 2148 - 9645

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

The Journal of Kırıkkale University, Faculty of Medicine



Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır
Official Publication of Kırıkkale University, Faculty of Medicine

İÇİNDEKİLER

KLİNİK VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR

- Halil ÇETİNKAYA, Yücel YÜZBAŞIOĞLU, Mehmet Akif KARAMERCAN, Yavuz KATIRCI, Meral TANDOĞAN, Figen ÇOŞKUN* 276-284
EFFECTIVENESS OF ULTRASONOGRAPHY IN IMAGING ASSESSMENT OF PNEUMOTHORAX, RIB FRACTURES, AND HEMOTHORAX IN PATIENTS PRESENTING TO EMERGENCY DEPARTMENT WITH BLUNT CHEST TRAUMA
Acil Servise Künt Toraks Travması ile Başvuran Hastalarda Pnömotoraks, Kosta Kırıkları ve Hemotoraks'ın Değerlendirilmesinde Ultrasonografinin Etkinliği
Derya DEVECİ 285-290
DÜŞÜK VE YÜKSEK OVER REZERVİLİ VAKALARDA VEGF POLİMORFİZM SIKLIĞININ KIYASLANMASI
The Comparison of VEGF Polymorphism Frequency between Cases with Low and High Ovarian Reserve
İbrahim İBİLOĞLU, Mustafa KÖSEM, İsmail YILDIZ 291-301
PARATİROİD ADENOMU VE HİPERPLAZİSİNİN HİSTOPATOLOJİK AYRIMI
Histopathological Differentiation of Parathyroid Adenoma and Hyperplasia
Şahika Burcu KARACA, Rula ŞAHİN, Leman GÜNBEY KARABEKMEZ, Teyfik YETİŞ, Nihal DURAN 302-312
THE MRI FINDINGS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC CARPAL TUNNEL SYNDROME BEFORE AND AFTER TREATMENT
İdiyopatik Karpal Tünel Sendromlu Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası MRG Bulguları
Duygu GÖLLER BULUT, Yıldray ŞİŞMAN 313-324
ASSESSMENT OF BONE MORPHOLOGY AND STATUS OF MAXILLARY SINUS IN THE POSTERIOR MAXILLA: THREE-DIMENSIONAL ANALYSIS FOR IMPLANT THERAPY
Posteriyor Maksillanın Kemik Morfolojisi ve Maksiller Sinüsün Seyri: İmplant Tedavisi için Üç Boyutlu Analiz
Adnan ÖZDEMİR, Mehmet Hamdi ŞAHAN 325-331
ULTRASONOGRAFİ REHBERLİĞİNDE PERKÜTAN KESİCİ KARACİĞER BİYOPSİSİ (PARANKİM VE LEZYON): KLİNİK DENEYİMİMİZ
Ultrasound-Guided Percutaneous Tru-Cut Liver Biopsy (Parenchymal and Lesion): Our Clinical Experience
Gözde SERİNDERE, Ceren AKTUNA BELGİN 332-339
PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF PNEUMATIZED ARTICULAR EMINENCE ON PANORAMIC RADIOGRAPHS: A RETROSPECTIVE STUDY AND LITERATURE REVIEW
Panoramik Radyograflarda Pnömatize Artiküler Eminens Prevalansı ve Özellikleri: Retrospektif Bir Çalışma ve Literatür Taraması
Şahika Burcu KARACA, Nursel DOĞANYİĞİT KUZAN 340-346
DİZ OSTEOARTRİTİ TEDAVİSİNDE KOMBİNE FİZİK TEDAVİ VE KAPLICA TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ
Effectiveness of Combined Physical Therapy and Balneotherapy Treatment on Knee Osteoarthritis
Tuba DEVRİM, Mahi BALCI 347-352
TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİLERİ İLE HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI
Comparison of Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsies and Histopathology Results
Adnan ÖZDEMİR, Yunus YILMAZSOY, Serdar ARSLAN, Faruk PEHLİVANLI 353-358
CLINICAL UTILITY OF RADIOLOGICAL IMAGING IN THE EVALUATION OF GALLSTONE ILEUS
Safra Taşı İleusu Değerlendirmesinde Radyolojik Görüntülemenin Klinik Faydası
Can Ali AĞCA, Mahinur KIRICI, Abdurrahman CAN, Yeşim YUMAK 359-368
5-FLOROURACİL VE RESVERATROL KOMBİNASYONUNUN İNSAN AKCİĞER KANSERİ A549 HÜCRE HATTINDA APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİSİ
The Effect of 5-Flourouracil and Resveratrol Combination on Apoptosis in A549 Human Lung Cancer Cell Line

<i>Fatih ÖZKAYA</i>	369-376
OKUL ÖNCESİ VE OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARDA ŞOK DALGA LİTOTRİPSİ BAŞARISI FARKLI MI?	
<i>Is the Success of Shock Wave Lithotripsy Different in Preschool and School Age Children?</i>	377-387
<i>Ahmet Sinan SARI, Ubeydullah SEVGİLİ, Özgün KARAKUŞ</i>	
LOCKING PLATE VERSUS INTRAMEDULLARY DEVICE FIXATION FOR THE DISTAL METATARSAL CHEVRON OSTEOTOMY IN HALLUX VALGUS: A RETROSPECTIVE STUDY	
<i>Halluks Valgus Cerrahisinde Distal Metatars Chevron Osteotomisinin Kilitli Plak ve İntramedüller Cihaz ile Tespitinin Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Çalışma</i>	
<i>Bahar SAY, Yasemin ÜNAL, Tuğba TUNÇ, Gülnihal KUTLU, Ufuk ERGÜN</i>	388-394
HALLUCINATION AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE	
<i>Parkinson Hastalarında Halusinasyon ve Risk Faktörleri</i>	
<i>Ubeydullah SEVGİLİ, Ahmet Sinan SARI İbrahim Deniz CANBEYLİ</i>	395-405
NİĞDE İLİ CİVARINDA YAŞAYAN SAĞLIKLI BİREYLERDE AYAK BİLEĞİ MORFOMETRİK ANALİZ ÖLÇÜMLERİ	
<i>Morphometric Analysis of Ankle Joint in Niğde Province of Turkey</i>	
<i>Zehra AKGÜN, Aşkın GÜNGÜNEŞ, Şenay DURMAZ</i>	406-416
NONFONKSİYONE ADRENAL İNSİDENTALOMALARDA İNSULİN REZİSTANSI VE YENİ İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER	
<i>Insulin Resistance in Nonfunctioning Adrenal Incidentaloma and New Inflammatory Markers</i>	
<i>Hasanali DURMAZ, Bülent ÖCAL, Erdem BİRGİ, Onur ERGUN, Kemal KESEROĞLU, Emel ÇADALLI TATAR, Baki HEKİMOĞLU, Mehmet Hakan KORKMAZ</i>	417-422
GLOMUS TÜMÖRLERİNİN PREOPERATİF ENDOVASKÜLER EMBOLİZASYONU; GÜVENİLİR VE ETKİN BİR ADJUVANT TEDAVİ SEÇENEĞİ	
<i>Preoperative Endovascular Embolization of Glomus Tumors; A Safe and Efficacious Adjuvant Treatment</i>	
<i>Turgut KÜLTÜR, Gizem SUNA</i>	423-431
İNME, SPİNAL KORD YARALANMASI VE SEREBRAL PALSİ HASTALARINDA ALT EKSTREMİTE ORTEZ KULLANIMINI ETKİLEYEN NEDENLER	
<i>Factors Affecting Lower Extremity Orthotic Use in Stroke, Spinal Cord Injury and Cerebral Palsy Patients</i>	
DERLEME	
<i>Sedat KAYGUSUZ, Emre ÖZDEŞ</i>	432-445
PROF. DR. FUAT SEZGİN VE İSLAM'DA BİLİM, TEKNİK VE TIBBA BAKIŞ	
<i>Prof. Dr. Fuat Sezgin and View of Science, Technology and Medicine in İslam</i>	

EFFECTIVENESS OF ULTRASONOGRAPHY IN IMAGING ASSESSMENT OF PNEUMOTHORAX, RIB FRACTURES, AND HEMOTHORAX IN PATIENTS PRESENTING TO EMERGENCY DEPARTMENT WITH BLUNT CHEST TRAUMA

Acil Servise Künt Toraks Travması ile Başvuran Hastalarda Pnömotoraks, Kosta Kırıkları ve Hemotoraks'ın Değerlendirilmesinde Ultrasonografinin Etkinliği

Halil ÇETİNKAYA¹, Yücel YÜZBAŞIOĞLU², Mehmet Akif KARAMERCAN³,
Yavuz KATIRCI⁴, Meral TANDOĞAN⁵, Figen ÇOŞKUN⁶

¹ Samsun Gazi State Hospital, Emergency Department, SAMSUN, TÜRKİYE

² Health Sciences University Keçiören Health Applications Research Center, Emergency Medicine Dept., ANKARA, TÜRKİYE

³ Gazi University Faculty of Medicine, Emergency Medicine Department, ANKARA, TÜRKİYE

^{4,5} Keçiören Training and Research Hospital, Emergency Medicine Department, ANKARA, TÜRKİYE

⁶ Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Emergency Medicine Department-İZMİR, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: We aimed to determine the effectiveness and appropriate use of ultrasonography (USG) in the diagnosis of pneumothorax, hemothorax, and rib fractures in patients presenting to emergency department with Blunt Chest Trauma (BCT).

Material and Methods: This study was prospectively conducted on patients older than 18 years of age who presented to the Emergency Department of Ankara Training and Research Hospital. Patients with BCT who needed advanced imaging studies were first examined with bedside USG and the results were recorded. Afterwards, patients underwent postero-anterior chest X-Ray (PACXR) and thorax computerized tomography (CT). The data were then statistically analyzed.

Results: A total of 124 patients were enrolled, of which 100 (80.6%) were male. Compared with thorax CT (accepted as the gold standard test), USG had a sensitivity of 84.2%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, and a negative predictive value of 93.5% for pneumothorax; a sensitivity of 92.6%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, and a negative predictive value of 98% for hemothorax; and a sensitivity of 89.8%, a specificity of 96.9%, a positive predictive value of 96.4%, and a negative predictive value of 91.3% for rib fracture. In all groups, USG outperformed PACXR in terms of sensitivity.

Conclusion: Thorax CT is regarded as the gold standard for diagnosing pneumothorax and hemothorax. Our study suggests that, among adults with BCT in settings where thorax CT is not available or difficult-to-access, or when it is not feasible to transfer the patient from emergency department to radiology unit, bedside USG appears as an extremely valuable and highly sensitive alternative to thorax CT.

Keywords: Ultrasonography, pneumothorax, hemothorax

Amaç: Acil Servise Künt Toraks Travmaları (KTT) ile başvuran hastalarda pnömotoraks, hemotoraks ve kosta kırıklarının teşhisinde Ultrasonografi (USG)'nin etkinliğini ve Acil Servislerde bu amaçla kullanımının uygun olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisine 15 Temmuz 2011 – 15 Ocak 2012 tarihleri arasında KTT ile başvuran 18 yaş üzeri hastalarda prospektif olarak yapıldı. KTT olup ileri görüntüleme ihtiyacı olan hastalar önce yatak başı USG ile değerlendirilerek sonuçlar kaydedildi. Daha sonra hastalara supin ön-arka akciğer grafisi (SÖAAG) ve toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT) çekildi. Elde edilen bulguların istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 100'ü (%80.6) erkek, 24'ü (%19.4) kadın toplam 124 hasta dahil edildi. Toraks BT ile karşılaştırıldığında pnömotoraks için; USG'nin duyarlılığı %84.2, özgüllüğü %100, pozitif tahmin değeri %100, negatif tahmin değeri %93.5, hemotoraks için; USG'nin duyarlılığı %92.6, özgüllüğü %100, pozitif tahmin değeri %100, negatif tahmin değeri %98, kosta kırıkları için; USG'nin duyarlılığı %89.8, özgüllüğü %96.9, pozitif tahmin değeri %96.4, negatif tahmin değeri %91.3 idi. Tüm gruplarda USG nin duyarlılığı SÖAAG'den daha fazlaydı.

Sonuç: Çalışmamızda KTT olan erişkinlerde hasta başı yapılan USG'nin pnömotoraks ve hemotoraks tespit etmede altın standard olarak kabul edilen toraks BT'nin olmadığı, ulaşımının zor olduğu veya hastanın toraks BT'ye götürülmesinin uygun olmadığı durumlarda yüksek duyarlılığa sahip, çok değerli bir alternatif olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Ultrasonografi, pnömotoraks, hemotoraks



Correspondence / Yazışma Adresi:

Health Sciences University Keçiören HARC, Emergency Medicine Dept, Keçiören, ANKARA, TÜRKİYE

Phone / Tel: +90 505 5362079

Received / Geliş Tarihi: 21.12.2018

ORCID NO: ¹0000-0002-8847-6809 ²0000-0002-4622-2456

³0000-0002-3895-7989 ⁴0000-0002-8193-9540

⁵0000-0002-5407-7092 ⁶0000-0002-7027-8169

Dr. Yücel YÜZBAŞIOĞLU

E-mail / E-posta: dryuzbasioglu@hotmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 15.12.2019

INTRODUCTION

Trauma is the most common cause of death in the age group of 1-44 years and the third cause of death among all age groups (1). Approximately one fourth of trauma-associated deaths are due to thoracic trauma. It is clear that appropriate and rapid diagnostic approaches and therapeutic interventions for these patients will reduce mortality and morbidity. Although chest X-Ray is used as the first diagnostic method to detect rib fractures, hemothorax, and pneumothorax in emergency departments, it has certain limitations especially for trauma patients. Such as, it could be performed only in supine position until spinal trauma is excluded in trauma patients. On the other hand in many studies, it has been shown that chest X-Ray has low sensitivity, which limited its use in thoracic trauma patients (2-4).

Thorax Computerized Tomography (CT) is considered as gold standard for the diagnosis of pneumothorax, but also hemothorax, and rib fractures, particularly for the former. However, recent studies have shown that ultrasonography (USG) may be used as an effective and alternative diagnostic modality to detect pathological conditions such as pneumothorax and pleural effusion that may occur due to thoracic injuries among emergency service patients (5,6). Additionally, its noninvasive nature and its lacking ionizing radiation, coupled with being easy-to-access and being easily performed as bedside test, increases the value of USG in trauma patients.

We aimed to determine the effectiveness and appropriate use of USG in the diagnosis of pneumothorax, hemothorax, and rib fractures among patients presenting to emergency department with Blunt Chest Trauma (BCT).

MATERIALS AND METHODS

This prospectively designed study was conducted at the Emergency Department of Ankara Training and

Research Hospital. It was approved by the local ethics committee (Date: 03.08.2011; Decision No: 427/3565).

Study Design

Patients older than 18 years of age who presented to the emergency service with BCT and those were deemed to need imaging studies by an emergency physician were enrolled in this prospective study.

Indications for Inclusion in the Chest Imaging Studies

Patients who had respiratory distress, pain in inspiration, hypoxia or cyanosis, pathologic respiratory sounds, subcutaneous emphysema, tracheal deviation, neck vein distension, ecchymosis, tissue loss, deformity or sensitivity on chest examination and altered mental status were included for imaging.

Exclusion Criteria

Patients younger than 18 years, patients who had a history of pulmonary disease such as pleural adhesions, lung fibrosis, ARDS, bullous emphysema and patients in a life-threatening condition such as need for rapid operation, hemodynamic instability were excluded.

Ultrasonography

Examination was performed before X-ray or CT, by Emergency Medicine specialist and resident both of whom were trained in performing USG. A Mindray™ DC-3 USG device with a 7L4A model superficial transducer, which was available at the emergency service, was used for pneumothorax and rib fractures, and a 7L4A model convex transducer was used for hemothorax. The USG interpretation was recorded in the patient form along with the demographics of the study population.

In USG, pneumothorax was assessed by the widely accepted criteria of the absence of pleural shift sign, comet artefact, sea-shore sign, and the presence of the lung point and stratosphere signs.

Supine AP chest X-Ray was taken with a digital Shimatzu™ GSC20025 model X-Ray device. The gold standard thorax CT was taken with a Philips™ MX 16-Slice device. Thorax CT slides were assessed by an experienced radiologist who was unaware of the

patients' emergency department presentations and chest USG results. The radiologist's interpretation was considered as the gold standard test results for the diagnosis of BCT pathologies of the chest.

Statistical Analysis

Descriptive statistics included frequency, mean, standard deviation, median, and minimum-maximum. The comparison of categorical variables was performed with Fisher's exact test and Pearson chi-square test. Performance analysis of the diagnostic tests included sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and AUC (Area Under Curve). A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant. All analyses were done with the SPSS 18.0 software package.

RESULTS

During the study period, a total of 124 patients were enrolled. The mean age of the study population was 41.48±17.18 years. Hundred patients (80.6%) were male and 24 (19.4%) were female. Men had a significantly greater presentation rate than women ($p<0.01$).

All patients underwent chest X-Ray, thorax CT, and chest USG. The mean time from physical examination to USG was 4.52±3.62 minutes. The corresponding figures for AP chest X-Ray and CT were 14.38±4.2 minutes and 57.89±28.12 minutes, respectively. Excluding USG performed to detect rib fractures, the mean duration of chest USG examination was 3.41±0.93 minutes. Table 1 presents mean times to radiological imaging studies.

Considering thorax CT as the gold standard, 38 (30.65%) patients were found to have pneumothorax, 27 (30.65%) hemothorax, and 59 (47.58%) rib fractures. Of the 38 pneumothorax cases, 32 (84.2%)

were diagnosed by chest USG and 22 (57.8%) by supine AP chest X-Ray.

For pneumothorax, chest USG had a sensitivity of 84.2%, a specificity of 100%, a negative predictive value of 93.5%, and a positive predictive value of 100%. The corresponding figures for supine AP chest X-Ray were 57.9%, 100%, 84.31%, and 100%, respectively (Table 2).

Considering thorax CT as the gold standard, USG had a better performance than direct radiography for detecting pneumothorax ($p=0.011$) (Table 3).

The rates of the signs of pneumothorax on chest USG, namely the absence of pleural shift sign, sea-shore sign, and comet artefact, and the presence of lung point sign and stratosphere sign, are given in Table 4.

Of the 27 hemothorax cases by diagnosed thorax CT, 25 were detected by USG and 7 by supine AP chest X-Ray. Chest USG had a sensitivity of 92.6%, a specificity of 100%, a negative predictive value of 98%, and a positive predictive value of 100% for detecting hemothorax, while supine AP chest X-Ray had a sensitivity of 25.9%, a specificity of 100%, a negative predictive value of 82.9%, and a positive predictive value of 100% for the same condition (Table 5).

Considering thorax CT the gold standard, USG had a better diagnostic performance than AP chest X-Ray for detection of hemothorax ($p<0.001$).

Thorax CT detected rib fractures in 59 (47.58%) patients. A total of 62 (50%) rib fractures were detected, of which two fractures could not be detected by thorax CT but were detected by USG and one fracture could not be detected by thorax CT and detected by USG (2.4%).

Table 1. Time to radiological imaging studies (in minutes)

	N	Min	Max	Med	Mean	SD
Time to USG examination	124	2	9	4	4.52	3.62
USG examination time	124	2	7	3	3.41	0.93
Time to AP chest X-Ray	124	7	25	14	14.38	4.28
Time to CT examination	124	18	180	50	57.89	28.12

Table 2. Performance of chest USG and PA chest X-Ray relative to thorax CT

			Pneumothorax in thorax CT				Total	
			No		Yes			
			n	%	n	%	n	%
Pneumothorax in USG	No		86	100	6	15.78	92	74.2
	Yes		0	0	32	84.22	32	25.8
	Total		86	100	38	100	124	100
Pneumothorax in AP chest X-Ray	No		86	100	16	42.2	102	82.25
	Yes		0	0	22	57.8	22	17.75
	Total		86	100	38	100	124	100

Table 3. Comparison of the performances of USG and radiography for detection of pneumothorax

	AUC	95% CI	p
Pneumothorax in radiography	0.789	0.707-0.858	0.011
Pneumothorax in USG	0.921	0.859-0.962	

Among 59 rib fractures diagnosed with the gold standard modalities in 124 patients, 53 (89.83%) were diagnosed with chest USG and 32 (54.2%) with supine AP chest X-Ray. Chest USG had a sensitivity of 89.8%, a specificity of 96.9%, a negative predictive value of 91.3%, and a positive predictive value of

96.4% for detection of rib fractures. The corresponding figures for AP chest X-Ray were 54.2%, 98.5%, 70.3%, and 98.5%. When thorax CT was regarded as the gold standard, USG (AUC=0.934) had a superior performance than plain radiography (AUC=0.763) in detecting rib fractures (p<0.001).

Table 4. Comparison of the absence of the pleural shift sign and comet artefact and the presence of the lung point and stratosphere signs in chest USG with thorax CT

		Pneumothorax in thorax CT				Total	
		No		Yes		n	%
		n	%	n	%		
Pleural shift	No	86	100	6	15.78	92	74.2
	Yes	0	0	32	84.22	32	25.8
	Total	86	100	38	100	124	100
Comet artefact	No	86	100	6	15.78	92	74.2
	Yes	0	0	32	84.22	32	25.8
	Total	86	100	38	100	124	100
Stratosphere sign	No	86	100	6	15.78	92	74.2
	Yes	0	0	32	84.22	32	25.8
	Total	86	100	38	100	124	100
Absence of seashore sign	No	86	100	6	15.78	92	74.2
	Yes	0	0	32	84.22	32	25.8
	Total	86	100	38	100	124	100
Lung point	No	86	100	10	26.3	96	77.41
	Yes	0	100	28	73.7	28	22.6
	Total	86	100	38	100	124	100

Table 5. Assessment of chest USG and AP chest X-Ray relative to thorax CT in detection of hemothorax

		Hemothorax in thorax CT				Total	
		No		Yes		n	%
		n	%	n	%		
Hemothorax in chest USG	No	97	100	2	7.4	99	79.84
	Yes	0	0	25	92.6	25	20.16
	Total	97	100	27	100	124	100
Hemothorax in Supine AP chest X-Ray	No	97	100	20	74.1	117	94.4
	Yes	0	0	7	25.9	7	5.6
	Total	97	100	27	100	124	100

DISCUSSION

Thoracic trauma is the most common among men and under the age of 50 years (7). Studies executed in Turkey have reported an age range of 38-43 years for thoracic trauma victims (8-10). In a study of 109 chest trauma victims, 63% of whom were male, Soldati et al. reported a mean age of 41.4±20 years (11). Similarly, in our study the mean age was 41.48±17.18 years. The reason for thoracic trauma to be commonly seen in men and in the first four decades of life is that men in this age group more commonly work in jobs risking accidents, and that men more actively take part in social and commercial life.

All patients in our study group underwent chest USG, AP chest X-Ray, and thorax CT. Zhang et al reported a time to chest USG of 2.3±2.9 minutes, 12.4±6.7 minutes for AP chest X-Ray, and 16.3±7.8 minutes for chest CT (12). Time to USG and AP chest X-Ray examinations in our study are in agreement with the literature. However, the average time to thorax CT was 57.89±28.12 minutes (18-180 minutes), which was longer than what has been previously reported. This may be due to several reasons like our emergency service's crowdedness and availability of only a single CT unit. Therefore, we suggest that the CT unit was occupied, and the radiologist was busy when a CT was requested.

Blaivas et al., in a study of 176 patients with BCT, compared USG and AP chest X-Ray by taking thorax CT as gold standard. They found USG to be 98.1% sensitive, 99.2% specific, and it had a positive predictive value of 98.1% and a negative predictive value of 99.2%. AP chest X-Ray had a sensitivity of 75.5%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, and a negative predictive value of 90.4% (13). Zhang et al. studied 135 multitrauma patients and detected pneumothorax in 86.2% of 29 (21.5%) patients by using USG. They reported false negative cases in 4 patients and false positive cases in 3 patients. They reported a sensitivity of 86.2%, a

specificity of 97.2%, a positive predictive value of 89.3%, and a negative predictive value of 96.3% for USG in diagnosing pneumothorax. They also reported that AP chest X-Ray had a sensitivity of 27.6%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, and a negative predictive value of 83.5% (12). In a 109 patient study of thoracic and multiorgan trauma, Soldati et al identified 23 (92%) of 25 patients with pneumothorax. They detected two false negatives and one false positive. AP chest X-Ray could detect pneumothorax in 13 (52%) patients. They reported a sensitivity of 92%, a specificity of 99.4%, a positive predictive value of 95.8%, and a negative predictive value of 98.9% for USG to detect pneumothorax and a sensitivity of 52%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, and a negative predictive value of 94.1% for AP chest X-Ray for the same condition (11). A meta analysis performed by Stauba et al. revealed that USG had a sensitivity of 0.81 (95%CI, 0.71-0.88) and a specificity of 0.98 (95%CI, 0.97-0.99) for detection of pneumothorax (14). Similar results have been reported in several other studies in the literature (11,15). The sensitivity, specificity, and negative and positive predictive values of chest USG and AP chest X-Ray for detecting pneumothorax were in agreement with those reported in the previous studies. This study suggests us that USG has a high sensitivity and specificity for detection of pneumothorax and can be used as an alternative to thorax CT for the diagnosis of pneumothorax among patients with BCT.

Many studies performed to date have reported that the absence of pleural shift and comet artefacts are diagnostic of pneumothorax (14,16,17). In a meta analysis performed by Stauba et al comprising 19 studies, the absence of pleural shift and comet signs were accepted as diagnostic for pneumothorax in 13 studies that had a combined sensitivity of 0.81 (0.71-0.88) and a combined specificity of 0.98 (0.97-0.99). A study that investigated the lung point sign found a

sensitivity of 0.73 (0.56-0.86) and a specificity of 1 (0.92-1) (14).

We investigated the diagnostic accuracy of the sea-shore sign, stratosphere sign, and lung point sign in addition to pleural shift and comet signs. The absence of the sea-shore sign and the presence of the stratosphere sign both had equal sensitivity, specificity, positive and negative predictive values as those for the pleural shift sign, which was consistent with literature reports. Based on these findings, we suggest that sea-shore sign and stratosphere signs could be used as good alternatives to the absence of pleural shift and comet signs in the diagnosis of pneumothorax.

Lung point sign had a sensitivity of 0.73 and a specificity of 1 in a report by Mümtaz et al. and a sensitivity of 66% and a specificity of 100% in another report by Lichtenstein et al (17,18). In agreement with the literature reports, our study showed a lower sensitivity for pneumothorax compared to other signs defined for the latter. We consider that a low sensitivity results from the absence of the lung point sign in near-total pneumothoraces, but as it has a specificity of nearly 100%, it almost definitely confirms the diagnosis of pneumothorax when seen, and thus it may be of use in equivocal cases.

Brooks et al. reported that USG had a sensitivity of 92%, specificity of 100%, negative predictive value of 98%, and positive predictive value of 100% when compared with the gold standard CT (19). In a meta-analysis Stauba et al. reported that USG had a sensitivity of 0.60 (95%CI, 0.31-0.86) and a specificity of 0.98 (95%CI, 0.94-0.99) (14). In another study USG had a sensitivity of 96.2%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, and a negative predictive value of 99.5% (20). These findings were consistent with our study results. Sisley et al. found that chest X-Ray had a sensitivity of 92.5%, a specificity of 99.7% for detecting trauma-induced hemothorax (21). In our study, AP chest X-Ray had a considerably lower sensitivity than those reported

previously in the literature. We believe that this results from the fact that chest X-Rays were all taken with the patients in the supine position (at least 175 ml fluid is required to visualize hemothorax). The amount of hemothorax of the majority of patients was below 175 ml. In that study, USG examination time was shorter than that needed for supine chest X-Ray, and USG could detect trace amount of pleural fluid.

Rib fractures are one of the most common pathological conditions associated with BCT. Kara et al. reported that USG detected rib fractures in about 40% of patients with minor blunt chest trauma and without any rib fracture identifiable by plain radiograms (22). Similarly, in a prospective study on 14 patients suspected of having rib fractures, Hurley et al. reported that USG was marginally more sensitive than plain X-Ray for detecting rib fractures (23). Performance of USG for detection of rib fractures in our study was similar to those in other studies. Despite being more sensitive than AP chest X-Ray in detecting rib fractures, we consider chest USG being not very useful in the emergency department as it takes a long time for examination and the fractures in the retroscapular region cannot be visualized. But it may still be used in equivocal cases in the similar setting.

There is a limitation of our study. No standardization has been done between emergency medical professionals and assistants performing ultrasound.

In conclusion, we determined that bedside USG has acceptable sensitivity and high specificity rates than AP chest X-Ray taken in supine position for detection of rib fractures, pneumothorax, and hemothorax among adult blunt chest trauma cases. We recommend the use of transthoracic USG in managing chest trauma patients as part of the primary survey performed on all chest and multiple trauma patients in the emergency department.

Acknowledgments: None

Funding/Support: None declared.

Conflict of Interest: None.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Preventional Control. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) Fatal Injury Data 2016. Date of acces: 18 January 2019:
<https://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/mortrate.html>.
- Rahimi-Movaghar V, Yousefifard M, Ghelichkhani P, Baikpour M, Tafakhori A, Asdy H et al. Application of ultrasonography and radiography in detection of hemothorax; a systematic review and meta-analysis. *Emergncy (Tehran)*. 2016;4(3):116-26.
- Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, Caldito G. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(5):R208. Doi:10.1186/cc13016. PubMed PMID:24060427.
- Harris JH, Harris WH. Chest. In: Harris JH, ed. *The Radiology of Emergency Medicine*. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 2000:497-581.
- Ebrahimi A, Yousefifard M, Kazemi HM, Rasouli HR, Asady H, Jafari AM et al. Diagnostic accuracy of chest ultrasonography versus chest radiography for identification of pneumothorax: a systematic review and meta-analysis. *Tanaffos*. 2014;13(4):29-40.
- Yousefifard M, Baikpour M, Ghelichkhani P, Asady H, Nia KS, Jafari MA et al. Screening performance characteristic of ultrasonography and radiography in detection of pleural effusion: a meta-analysis. *Emerg (Tehran)*. 2016;4(1):1-10.
- Jones KW. Thoracic trauma. *Surg Clin North Am*. 1980;60:957-81.
- Kaya H, Basol N, Ayan M, Altunkas A, Tas U. Evaluation of diagnostic radiation doses due to computerize tomography in adult blunt trauma patients in emergency department. *Acta Medica Mediterranea*. 2013;3(29):503-8.
- Leblebici Hİ, Kaya Y, Koçak AH. Göğüs travmalı 302 olgunun analizi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;13(4):392-6
- Tekinbaş C, Eroğlu A, Kürkçüoğlu İC, Türkyılmaz A, Yekeler E, Karaoglanoglu N. Toraks travmaları: 592 olgunun analizi. *Ulus Travma Derg*. 2003;9(4):275-80.
- Soldati G, Testa A, Sher S, Pignataro G, La Sala M, Silveri NG. Occult traumatic pneumothorax: diagnostic accuracy of lung ultrasonography in the emergency department. *Chest*. 2008;133(1):204-11.
- Zhang M, Liu ZH, Yang JX, Gan JX, Xu SW, You XD. Rapid detection of pneumothorax by ultrasonography in patients with multiple trauma. *Crit Care*. 2006;10(4):R112.
- Blaivas M, Lyon M, Duggal S. A prospective comparison of supine chest radiography and bedside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax. *Acad Emerg Med*. 2005;12(9):844-9.
- Stauba LJ, Biscarob RRM, Kaszubowskie E, Mauricic R. Chest ultrasonography for the emergency diagnosis of traumatic pneumothorax and hemothorax: A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2018;49(3):457-66.
- Kirkpatrick AW, Sirois M, Laupland KB, Rowan K, Ball. CG, Hameed SM. Hand-held thoracic sonography for detection post-traumatic pneumothoraces: The Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma (EFAST). *J Trauma*. 2004;57(2):288-95.
- Lichtenstein D, Mezière G, Lascols N, Biderman P, Courret JP, Gepner A et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1231-8.

17. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A.
The 'lung point': an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med.* 2000;26(10):1434-40.
18. Mumtaz U, Zahur Z, Chaudhry MA, Warraich RA.
Bedside ultrasonography: a useful tool for traumatic pneumothorax. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016;26(6):459-62.
19. Brooks A, Davies B, Smethhurst M, Connolly J.
Emergency ultrasound in the acute assessment of haemothorax. *Emerg Med J.* 2004;21(1):44-6.
20. Ma OJ, Mateer JR. Trauma ultrasound examination versus chest radiography in the detection of hemothorax. *Ann Emerg Med.* 1997;29(3):312-6.
21. Sisley AC, Rozycki GS, Ballard RB, Namias N, Salomone JP. Rapid detection of traumatic effusion using surgeon-performed ultrasound. *J Trauma.* 1998;44(2):291-7.
22. Kara M, Dikmen E, Erdal HH, Simsir I, Kara SA.
Disclosure of unnoticed rib fractures with the use of ultrasonography in minor blunt chest trauma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(4):608-13.
23. Hurley M, Keye G, Hamilton S. Is ultrasound really helpful in the detection of rib fractures. *Injury.* 2004;35(6):562-6.

DÜŞÜK VE YÜKSEK OVER REZERVLI VAKALARDA VEGF POLİMORFİZM SIKLIĞININ KIYASLANMASI

*The Comparison of VEGF Polymorphism Frequency between Cases with Low and
High Ovarian Reserve*

Derya DEVECİ¹

¹ Fırat Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ELAZIĞ, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), overyan anjiogenezde kilit rol oynayan bir sitokindir. Biz de çalışmamızda düşük ve yüksek over rezervli infertil kadınlarda VEGF gen polimorfizminin over rezervi ile olası ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya, polikistik over sendromlu (PCOS) 64 kadın ile prematür overyan yetmezlikli (POF) 30 kadın dahil edildi. Periferik venöz kan örneklerinden elde edilen DNA'da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile VEGF geni-2578 C/A tek nükleotid polimorfizmi (SNP) incelendi. İstatistik analiz SPSS 16.0 programı ile yapıldı.

Bulgular: PCOS ve POF gruplarının ortalama yaş, vücut kitle indeksi, TSH ve prolaktin seviyeleri yönünden anlamlı bir fark yoktu. PCOS grubu için genotip dağılımı %56.2 CC, %26.6 CA ve %17.2 AA iken, POF grubu için ise %26.7 CC %53.3 CA ve %20 AA idi. Gruplar arasında genotip frekansları bakımından farklılık saptandı (p = 0.018). Mutant A allelinin, over rezervini minimal azaltıcı etkisi olduğu gözlemlendi (95%CI= 0.12-0.22, OR: 0.5, p<0.01).

Sonuç: Çalışmamızda gözlediğimiz VEGF -2578 C/A polimorfizmindeki mutant A allelinin over rezervi üzerine olan etkisini tartışmak için genişletilmiş popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: VEGF, polimorfizm, prematür overyan yetmezlik, polikistik over sendromu

Objective: Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a cytokine playing key role in ovarian angiogenesis. We aimed to investigate the possible relation between VEGF gene polymorphism and ovarian reserve in infertile women suffering from either low or high ovarian reserve.

Material and Methods: This study was conducted on 64 women suffering from polycystic ovary syndrome (PCOS) and 30 women suffering from premature ovarian failure (POF). VEGF-2578 C/A single nucleotide polymorphism (SNP) was investigated with polymerase chain reaction (PCR) method on DNA extracted from peripheral venous blood sample. Statistical analyses were done using SPSS 16.0 programme.

Results: There was no significant difference between PCOS and POF groups for age, body mass index, TSH and prolactin levels. The genotype frequencies of PCOS and POF groups were respectively 56.2% CC, 26.6% CA, 17.2% AA and 26.7% CC, 53.3% CA, 20% AA. There was a significant difference between groups for genotype frequencies (p=0.018). We observed minimal negative influence of mutant A allele on ovarian reserve (95%CI= 0.12-0.22, OR: 0.5, p<0.01).

Conclusion: We observed a minimal negative influence of VEGF-2578 C/A polymorphism on ovarian reserve. New and expanded population studies are needed to discuss our results.

Keywords: VEGF, polymorphism, premature ovarian failure, polycystic ovary syndrome



Yazışma Adresi / Correspondence:

Fırat Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, 23119, ELAZIĞ, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905053983218

Geliş Tarihi / Received: 08.03.2019

ORCID NO: 0000-0002-9867-0867

Dr. Derya DEVECİ

E-posta / E-mail: ddeveci38@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2019

GİRİŞ

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), vasküler geçirgenlik ve angiogenezde görev yapan bir proteindir (1). Aylık overyan döngüde folliküler ve stromal angiogenezde rol oynadığı gösterilmiştir (2). Perifolliküler kan akımının ve intrafolliküler oksijen düzeyinin idamesi ve kontrolü için VEGF önemli bir rol üstlenmektedir (3). Overyan primordial follikül havuzundan aylık ovulasyon döngüsüne girecek antral follikül (AF) sayısını belirleyen mekanizma günümüzde hala net olarak bilinmemektedir (4). Over rezervinin temel belirteçlerinden olan AF sayısı kimi kadında yüksek iken kimi kadında düşük olmaktadır (5). Yüksek AF sayısı polistik over sendromu (PCOS) riskine, düşük AF sayısı ise prematür overyan yetmezlik (POF) riskine işaret etmektedir (6). Araştırmacıların bir kısmı VEGF geni tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) ile PCOS arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirirken; bir kısmı da PCOS ile VEGF arasında bir ilişki gözlemediklerini rapor etmişlerdir (1,7,8). POF, 40 yaş altı kadınlarda follikül stimulan hormon (FSH) düzeyinin 40 IU/L üzerine çıkması, estradiol düzeyinin düşmesi ve sekonder amenore ile kendini gösteren bir tablodur (9). Araştırmacılar VEGF polimorfizmi ile POF arasında ilişki gözlediklerini bildirmişlerdir (10).

Bu çalışmada yüksek over rezervli kadınlar ile düşük over rezervli kadınların VEGF geni SNP sıklığı açısından karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi'ne Haziran 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında başvuran PCOS tanısı konulan 64 infertil kadın ve POF tanısı konulan 30 infertil kadın lokal etik kurul onayı sonrası (Tarih:10.05.2012; Karar No: 09/04) dahil edildi. Over rezerv belirteci olarak AF kullanıldı. Menstrüel siklusun 3. günü yapılan transvajinal ultrasonografide tek overde AF sayısı 5 altında olanlar düşük over rezervli, tek overde AF

sayısı 10 üzerinde olanlar yüksek over rezervli olarak kabul edildi. PCOS tanısı Rotterdam 2003 kriterlerine göre yapıldı. Oligoanovulasyon, hiperandrojenizm ve ultrasonografide tek overde periferik dizilimli 12'den fazla AF varlığı kriterlerinden en az ikisini taşıyan 64 kadın hasta PCOS grubuna dahil edildi. POF grubuna ise 30 yaş altında en az iki kez adet 3. günü (D3) bakılan FSH düzeyi 40 IU/L ve üzerinde çıkan, karyotip analizleri 46-XX olan ve overde AF izlenmeyen 30 kadın hasta dahil edildi. Tiroid gland disfonksiyonu, diabetes mellitus ve hiperprolaktinemi olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Tüm hastaların boy-kilo ölçümleri, D3 FSH, estradiol, tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin düzeyleri; PCOS hastaların ise bunlara ek olarak açlık glukoz ve insulin seviyeleri kaydedildi.

Genotipleme ve SNP Seçimi

Ön kol antekubital venlerinden alınan yaklaşık 5ml periferik venöz kan örneği antikoagülanlı tüplere konularak çalışılma vaktine kadar -80 °C'de saklandı. Çözdürme sonrası periferik venöz kan örneklerinden Wizard Genomik DNA Ekstraksiyon Kiti (Promega, ABD) üreticisinin belirttiği klavye göre DNA elde edildi. Elde edilen DNA'da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi (Applied Biosystem GeneAmp PCR System 9700, USA) ile VEGF geni-2578 C/A tek nükleotid polimorfizmi (SNP) araştırıldı. Primer dizileri;

F: 5'-GGATGGGGCTGACTAGGTAAGC-3'

R: 5'-AGCCCCCTTTTCTCCAAC-3'

PCR 94°C'de 5dk, 94°C'de 35 siklus 30 sn, 61°C'de bağlanma, final basamak 72°C'de 10 dk olarak gerçekleşti. 324 bp'lik PCR ürünü, Bgl II restriksiyon enzimi ile 37°C'de kesildi. Kesim ürünleri etidyum bromidli %3'lük agaroz jelde yürütülerek C alleli için 324 bp, A alleli için 202+122 bp'lik bantlar görüntülendi (11).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 16.0 program ile yapıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenler yönünden fark

olup olmadığına datanın dağılım özelliğine göre student t test veya Mann Whitney U testi ile bakılırken nominal verilerdeki fark yerine göre ki-kare veya Fisher exact test ile değerlendirildi. Polimorfizm ile over rezervi arasında ilişki olup olmadığına regresyon analizi ile bakıldı. Allel doz etkisi için 0, 1, 2 şeklinde mutant allelin kopya sayısına göre kodlama yapıp, yaş ve vücut kitle indeksine (VKI) göre düzeltme yapıldıktan sonra lineer regresyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta gruplarına ait demografik veriler Tablo 1’de karşılaştırılmış olup, gruplar arasında D3 FSH düzeyi dışında fark saptanmadı.

Tablo 1: Vakaların demografik özellikleri

	PCOS	POF	
	Ortalama± SS	Ortalama± SS	p
Yaş (yıl)	27.8±4.8	29.5±6.5	0.09
VKI (kg/m ²)	26.8±5.2	24.4±4.6	0.48
D3 FSH (IU/L)	5.4±1.9	61.7±31.2	0.02
D3 Östradiol (pg/mL)	53.4±29.5	25.4±20.9	0.14
TSH (mIU/L)	1.8±1.1	2.2±1.5	0.35
Prolaktin (ng/mL)	13.6±10.1	11.9±7.2	0.12

VKI= Vücut kitle indeksi; FSH: Follikül stimulan hormon; TSH= Tiroid stimulan hormon; D3= Menstrüel siklusun üçüncü günü

PCOS grubu için genotip dağılımı CC %56.2 (36/64), CA %26.6 (17/64) ve AA %17.2 (11/64); POF grubu için ise CC %26.7 (8/30), CA %53.3 (16/30) ve AA

%20 (6/30) şeklinde idi. PCOS grubunda C allelinin frekansı %69, A allelinin frekansı %31 iken; POF grubunda C allelinin frekansı %53 ve A allelinin frekansı %47 idi. PCOS grubunda dominant olan genotip CC iken, POF grubunda dominant olan genotip CA idi. Gruplar arasında genotip frekansları bakımından farklılık saptandı ($p = 0.018$).

PCOS grubunun açlık glukoz ve insulin düzeyleri sırasıyla 89.7 ± 18.1 mg/dL ve 15.1 ± 11.4 mcU/mL idi. Açlık glukoz ve açlık insulin düzeyleri ile hesaplanan HOMA indeksi 2.5 değerinin üzerinde geldiğinde insülin direncinin (IR) bir göstergesidir. Ortalama HOMA-IR değeri 3.5 idi. Biz de PCOS hastalarını kendi içinde HOMA-IR değerine göre 2.5 altında olanlar ve $2.5 \leq$ ve üstünde olanlar şeklinde iki gruba ayırdığımızda VEGF polimorfizm genotip frekanslarında farklılık saptamadık ($p=0.28$). VEGF-2578 C/A SNP’sindeki mutant A allelinin over rezervi üzerindeki etkisi incelendiğinde; mutant allelin over rezervini minimal azaltıcı etkisi olduğu saptandı. (95%CI= 0.12-0.22, OR: 0.5, $p < 0.01$).

TARTIŞMA

Çalışmamız Türk kadın popülasyonunda VEGF-2578 C/A tek nükleotid polimorfizmi ile over rezervi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. VEGF-2578 C/A SNP frekansının PCOS ve POF grupları arasında anlamlı fark gösterdiğini tespit ettik. POF grubunda VEGF-2578 CA (heterozigot mutant) ve AA (homozigot mutant) genotiplerinin, PCOS grubunda da CC genotipinin daha yüksek frekansta olması dikkat çekici idi. Popülasyonumuzda VEGF-2578 C/A SNP’nin over rezervini azaltıcı yönde minimal bir etkisi olduğunu da gözledik. Güney Kore’de yapılan bir çalışmada 135 POF vakası kadın ile en az bir canlı doğum yapmış 120 sağlıklı kadında VEGF genine ait dört SNP (-2578 C/A, -1154G/A, -634G/C, 936C/T) frekansları araştırılmıştır. VEGF-1154 G/A polimorfizmi ile POF riski arasında anlamlı bir ilişki

olduğu belirtilmiştir (9). VEGF-2578 C/A polimorfizminin, 1154 G/A ve 936 C/T polimorfizmleri ile ayrı ayrı birlikteliğinin POF gelişimi için anlamlı risk teşkil ettiği rapor edilmiştir (10). Biz de çalışmamızda VEGF -2578 C/A polimorfizminde mutant A allelinin over rezervine etkisi olduğunu gözledik.

VEGF oosit maturasyonunda ve implantasyonda önemli rol oynamaktadır (12). Bir meta-analizde VEGF gen polimorfizminin beyazlarda ve asyalılarda tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (13). Boudjenah ve ark. tüp bebek uygulanan 428 kişilik bir kohortta VEGF +405 G/C polimorfizminin fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranlarını etkilediğini bildirmiştir (14). Bir başka çalışmada tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan 41 kadın hasta ile 130 sağlıklı gebelik eldesi olan kadında VEGF +405 G/C polimorfizm frekansları karşılaştırılmış. Mutant CC genotip frekansı tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır (15). Over dokusundaki VEGF ekspresyon değişikliği folliküler gelişimle yakından ilişkilidir (16). Kong ve ark. yaptıkları hayvan deneyinde, VEGF ile muamele sonrası transplante edilen over dokusunda folliküler kaybın daha az olduğunu bildirmişlerdir (17). Araştırmacılar ratlarda preantral follikülden antral folliküle geçiş sürecinin VEGF ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (18). Almawi ve ark. 382 PCOS tanılı kadın ile 393 sağlıklı kadında VEGF genindeki 12 SNP frekanslarını karşılaştırmışlar. Sadece rs3025020 SNP minör allel frekansının PCOS grubunda anlamlı yüksek olduğunu gözlemişlerdir (7). Tunus'ta yapılan bir başka çalışmada 118 PCOS tanılı kadın ile 150 sağlıklı kadında VEGF polimorfizmi araştırılmıştır. rs3025039 (C/T) polimorfizminde CT genotipi ile PCOS fenotipi arasında ilişki gözlenmiştir (19). Hindistan'da yapılan bir başka çalışmada ise VEGF geni +405G/C polimorfizminde GG genotip ve G allel frekansları PCOS'lu kadınlarda kontrol vakalarından anlamlı

yüksek saptanmıştır (20). Biz çalışmamızda PCOS grubunda 2578 C/A SNP'sinde CC genotipi ve C allelinin frekansını daha yüksek gözledik. Vural ve ark. 137 PCOS vakasında VEGF -2578 C/A SNP'sini çalışmıştır. AA taşıyıcıları ile kıyaslandığında, C alleli taşıyanlarda glukoz/insulin oranının daha yüksek ve HOMA-IR'nin daha düşük olduğu bildirilmiştir (21). Bizim PCOS popülasyonumuzda insulin direnci olanlar ile olmayanlar arasında VEGF -2578 C/A polimorfizm frekansı açısından bir farklılık gözlemedik. Bizim sonucumuzun, Vural ve ark. yaptığı çalışmanın sonucundan farklı olması popülasyonumuzun küçüklüğünden ileri gelebilir.

Arteriyel hipertansiyon ve obezitesi olan 95 perimenopozal kadın ile 20 sağlıklı perimenopozal kadında VEGF 634 G/C tek nükleotid polimorfizmi çalışılmış. GG genotipi arteriyel hipertansiyon ve obezitesi olan premenopozal kadınlarda, arteriyel hipertansiyonu ve obezitesi olan menopozal kadınlardan daha yüksek frekansta gözlenmiş. Perimenopozal hipertansif obez kadınlarda GG genotipinin kardiovasküler risk için bir belirteç olabileceği düşünülmüş (22). Wei ve ark. yaptıkları meta-analizde VEGF 405 G/C polimorfizmindeki C allelinin Asya ırkında immün aracılı inflamatuvar hastalıklar için koruyucu rol oynarken, beyaz ırk için risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir (23). Chen ve ark. yaptıkları meta-analizde Asya ırkında VEGF 634 G/C polimorfizmi ile otoimmün hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır (24). POF vakalarında %4-30 oranında otoimmün mekanizmalar patogeneizde rol oynamaktadır (25). Romatoid artritli hastalarda VEGF -2578 A/C polimorfizmindeki C allelinin kontrol vakalarından daha düşük bir frekans gösterdiği saptanmıştır (26). İlginç olarak VEGF polimorfizmi ırklara göre değişik sonuçlar doğurmaktadır. İtalyan ırkında -2578 AA genotipi tip1 diabetes mellitusun gelişimini hızlandırırken; Finlandiya popülasyonunda -1154 GG genotipi ise tip1 diabetes mellitusun ortaya çıkmasına karşı geciktirici ve koruyucu etki

göstermektedir (27). Biz de Türk popülasyonumuzda VEGF -2578 CA ve AA genotiplerinin POF ile ilişkili olduğunu gözledik.

Çalışmamızda hem PCOS hem POF gibi otoimmün alt yapısı olduğu düşünülen iki overyan patolojide VEGF polimorfizmini araştırdık. VEGF -2578 C/A polimorfizminin over rezervi üzerine negatif etkisi olduğunu gözledik. Çalışmamızdaki limitasyonlar kontrol grubunun olmaması ve PCOS grubunun sayı olarak az olmasıdır. Sonuçlarımızın daha sağlıklı tartışılabilmesi için kontrol grubu katılarak yapılacak genişletilmiş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Bu çalışmada yazar için herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür: Bu çalışmada emekleri geçen Dr. Zehra Sema ÖZKAN'a ve Dr. Raşit İLHAN'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Lee EJ, Oh B, Lee JY, Kimm K, Park JM, Baek KH. Association study between single nucleotide polymorphisms in the VEGF gene and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1751-9.
1. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril*. 2000;74(3):429-38.
2. Van Blerkom J, Antczak M, Schrader R. The developmental potential of the human oocyte is related to the dissolved oxygen content of follicular fluid: association with vascular endothelial growth factor levels and perifollicular blood flow characteristics. *Hum Reprod*. 1997;12(5):1047-55.
3. Sukur YE, Kivançlı IB, Ozmen B. Ovarian aging and premature ovarian failure. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014;15(3):190-6.
4. Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(4):486-96.
5. Monniaux D, Clément F, Dalbiès-Tran R, Estienne A, Fabre S, Mansanet C, et al. The ovarian reserve of primordial follicles and the dynamic reserve of antral growing follicles: what is the link? *Biol Reprod*. 2014;90(4):85.
6. Almawi WY, Gammoh E, Malalla ZH, Al-Madhi SA. Analysis of VEGFA variants and changes in VEGF levels underscores the contribution of VEGF to polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165636.
7. Vural P, Kusku-Kiraz Z, Dogru-Abbasoglu S, Cil E, Karadag B, Akgül C et al. Vascular endothelial growth factor -2578 A/C, -460 T/C and +405 G/C polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147(1):57-60.
8. Shelling AN. Premature ovarian failure. *Reprod*. 2010;140(5):633-41.
9. Jeon YJ, Choi Y, Shim SH, Choi YS, Ko JJ, Yoon TK et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in Korean patients with premature ovarian failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):138-42.
10. Qing Liu, Yan Li, Jian Zhao, Dong-Lan Sun, Ya-Nan Duan, Na Wang et al. Association of polymorphisms 21154G/A and 22578C/A in the vascular endothelial growth factor gene with decreased risk of endometriosis in Chinese women. *Hum Reprod*. 2009;24 (10):2660-6.
11. Chen X, Li A, Chen W, Wei J, Fu J, Wang A. Differential gene expression in uterine endometrium during implantation in pigs. *Biol Reprod*. 2015;92(2):52.
12. Sun Y, Chen M, Mao B, Cheng X, Zhang X, Xu C. Association between vascular endothelial growth factor polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:169-76.
13. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Boitrelle F, Taieb S, Dos Santos E et al. Associations between individual and combined polymorphisms

- of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing in vitro fertilization (IVF) programs. *PLoS One*. 2014;9(9):e108287.
14. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Wainer R, de Mazancourt P, Selva J, Vialard F. The vascular endothelial growth factor (VEGF) +405 G/C polymorphism and its relationship with recurrent implantation failure in women in an IVF programme with ICSI. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(12):1415-20.
15. Yang M, Wang L, Wang X, Wang X, Yang Z, Li J. IL-6 Promotes FSH-induced VEGF expression through JAK/STAT3 signaling pathway in bovine granulosa cells. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(1):293-302.
16. Kong HS, Lee J, Youm HW, Kim SK, Lee JR, Suh CS, Kim SH. Effect of treatment with angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor on the quality of xenografted bovine ovarian tissue in mice. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184546.
17. Torres-Ortiz MC, Gutiérrez-Ospina G, Gómez-Chavarín M, Murcia C, Alonso-Morales RA, Perera-Marín G. The presence of VEGF and Notch2 during preantral-antral follicular transition in infantile rats: Anatomical evidence and its implications. *Gen Comp Endocrinol*. 2017;249:82-92.
18. Ben Salem A, Megdich F, Kacem O, Souayah M, Hachani Ben Ali F, Hizem S et al. Vascular endothelial growth factor (VEGFA) gene variation in polycystic ovary syndrome in a Tunisian women population. *BMC Genomics*. 2016;17(9):748.
19. Guruvaiah P, Govatati S, Reddy TV, Lomada D, Deenadayal M, Shivaji S et al. The VEGF +405 G>C 5' untranslated region polymorphism and risk of PCOS: a study in the South Indian Women. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(10):1383-9.
20. Vural P, Kusku-Kiraz Z, Dogru-Abbasoglu S, Cil E, Karadag B, Uysal M. Vascular endothelial growth factor +405 G/C, -460 T/C and -2578 A/C polymorphisms are not associated with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Int J Immunogenet*. 2010;37(4):239-43.
21. Iaresko M, Kolesnikova E. The role of polymorphism 634 G/C (rs2010963) of VEGF-A gene in the development of hypertension and obesity in premenopausal women. *Georgian Med News*. 2016;256:33-7.
22. Wei N, Chen Z, Xue Z, Zhu Y. Polymorphism of VEGF gene in susceptibility to chronic immune-mediated inflammatory diseases: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015;35(8):1351-60.
23. Chen H, Zhang T, Gong B, Cao X. Association between VEGF -634G/C polymorphism and susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis. *Gene*. 2015;558(2):181-6.
24. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(8):461-72.
25. Paradowska-Gorycka A, Pawlik A, Romanowska-Prochnicka K, Haladyj E, Malinowski D, Stypinska B et al. Relationship between VEGF gene polymorphisms and serum VEGF protein levels in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160769.
26. Del Bo R, Scarlato M, Ghezzi S, Maestroni A, Sjö Lind L, Forsblom C et al. VEGF gene variability and type 1 diabetes: evidence for a protective role. *Immunogenetics*. 2006;58(2-3):107-12.

PARATIROID ADENOMU VE HİPERPLAZİSİNİN HİSTOPATOLOJİK AYRIMI

Histopathological Differentiation of Parathyroid Adenoma and Hyperplasia

İbrahim İBİLOĞLU¹, Mustafa KÖSEM², İsmail YILDIZ³

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR, TÜRKİYE

²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, SAKARYA, TÜRKİYE

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, DİYARBAKIR, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazisinin ayırımında kullanılan histopatolojik bulgular, bu iki patolojiyi ayırmada her zaman yeterli olamamaktadır. Paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazilerinin birbirinden ayrımı tedavi farklılıkları nedeni ile önemlidir. Bu çalışmada, paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazisinin histopatolojik ayrımı araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubu, 60 paratiroid adenomu, 35 paratiroid hiperplazisi ve 20 normal paratiroid bezi olgusundan meydana gelmekte olup bu gruplar arasında 18 ana histolojik parametre ile 27 alt histolojik parametre araştırıldı.

Bulgular: Histopatolojik incelemede, kenarda normal paratiroid bezi varlığı, paratiroid adenomlarının %71.6'sında görülürken, paratiroid hiperplazilerinin hiçbirinde gözlenmedi. Belirgin (+++) kapsül kalınlığı, paratiroid adenomlarının %28.3'ünde izlenirken, paratiroid hiperplazilerinin hiçbirinde yoktu. Paratiroid hiperplazilerinin %48.6'sında ve paratiroid adenomlarının %10'unda (+) kapsül kalınlığı izlendi. Orta derece ve belirgin yağ hücresi varlığı (++) ve (+++) paratiroid adenomu vakalarının toplam %6.6'sında, paratiroid hiperplazisi vakalarının %48.6'sında görüldü. Paratiroid adenomlarında (+) yağ hücresi varlığı %93.3 iken, paratiroid hiperplazilerinde %51.4 oranında, (++) yağ hücresi varlığı paratiroid adenomlarında %6.7, paratiroid hiperplazilerinde %42.8 oranında, (+++) yağ hücresi varlığı paratiroid adenomlarında izlenmez iken paratiroid hiperplazilerinde %8.6 olguda izlenmiştir. Dizilim paternlerinden nest formasyonu paratiroid adenomlarının %8.3'ünde, paratiroid hiperplazilerinin %22.8'inde mevcuttu. Lenfosit infiltrasyonu paratiroid adenomlarının %26.7'sinde mevcut iken paratiroid hiperplazilerinin %8.6'sında izlendi. Fibröz bant varlığı, kist formasyonu, nest formasyonu hariç dizilim paternleri, nekroz, dejenerasyon, kanama, kolloid benzeri materyal, hücre tipi, lenfosit infiltrasyonu hariç inflamasyon, nükleer pleomorfizm, nükleer şekil, nükleer kromatin, intranükleer inklüzyon, ve mitoz bakımından paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazisi arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Paratiroid adenomu ile paratiroid hiperplazisinin ayırımında kenarda normal paratiroid bezi varlığı, belirgin kapsül kalınlığı (+++), az miktarda yağ hücresi oranı (+) ve lenfosit infiltrasyonu paratiroid adenomu lehine anlamlı bulundu. Nest formasyonu, paratiroid hiperplazilerinde paratiroid adenomlarına göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi.

Anahtar Kelimeler: Paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazisi, histopatoloji

Objective: The histopathological findings are not always sufficient for differentiating parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia. The differentiation is important due to treatment modalities. In this study, we investigated the histopathological differentiation of parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia.

Material and Methods: Sixty parathyroid adenoma, 35 parathyroid hyperplasia and 20 normal parathyroid gland cases were included to the study. Eighteen main histological parameters with 27 sub-histological parameters were investigated among these groups.

Results: In the histopathological examination, a statistically significant entity of normal parathyroid tissue was seen in 71.6% of parathyroid adenomas but was not present in any of the parathyroid hyperplasia cases. A remarkable (+++) capsule thickening was observed in 28.3% of parathyroid adenomas, whereas none of parathyroid hyperplasia revealed such thickening. The presences of (+), (++) and (+++) fat cells were seen in 93.3%, 6.7% and none of the parathyroid adenomas and were seen 51.4%, 42.8% and 8.6% of parathyroid hyperplasia cases respectively. Nest formation was observed in 8.3% of parathyroid adenomas, 22.8% of parathyroid hyperplasia cases. Lymphocyte infiltration was observed in 26.7% of parathyroid adenomas and 8.6% of parathyroid hyperplasias. No significant difference was observed between parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia in terms of fibrous band, cyst formation, cell line patterns except nest formation, necrosis, degeneration, bleeding, presence of colloid-like material, cell type, inflammation except lymphocyte infiltration, nuclear form, nuclear chromatin structure, presence of intranuclear inclusion.

Conclusion: It was determined that normal parathyroid tissue in the rim, remarkable (+++) capsule thickening, small amount of fat cell (+), lymphocyte infiltration were seen much more frequently in parathyroid adenoma than in parathyroid hyperplasia and the difference was found statistically significant. The presences of nest formation, (+) capsule thickening and remarkable fat cell (++) and (+++) were found to be significantly higher in parathyroid hyperplasia than in parathyroid adenomas.

Keywords: Parathyroid adenoma, parathyroid hyperplasia, histopathology



Yazışma Adresi / Correspondence:

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.D., Kıtılbil Mahallesi, 21280, Sur, DİYARBAKIR, TÜRKİYE

Tel / Phone: +904122411011(4227)

Geliş Tarihi / Received: 18.03.2019

ORCID NO: ¹0000-0002-8407-2583, ²0000-0002-2347-0940

Dr. İbrahim İBİLOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.D., Kıtılbil Mahallesi, 21280, Sur, DİYARBAKIR, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: iibiloglu@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2019

ORCID NO: ³0000-0001-5505-838X

GİRİŞ

Hiperparatiroidizm (HPT)'in klinik belirtileri ve tedavisi uzun yıllardır yavaş yavaş gelişmektedir ve şu anda bile paratiroid adenomu (PtA) ve paratiroid hiperplazisi (PtH)'nin ayrımı ile ilgili gelişmeler oldukça yetersizdir. Farklı paratiroid (Pt) patolojilerinin ayrımında kullanılan histolojik kriterler çok azdır. Bu yüzden patologlar büyük bir güvenle tanı koyamamaktadırlar (1,2). Primer hiperparatiroidizm (PHPT), insanlarda diabetes mellitus ve hipertiroidizmden sonra, en sık görülen üçüncü endokrin hastalıktır. Pt bezlerinin en sık görülen hastalığı HPT'dir. PHPT ve sekonder hiperparatiroidizmin (SHPT) patogenezi tamamen farklıdır (3). PHPT kadınlarda erkeklere göre daha fazla (3-4/1) görülür. Birçok seride yaş ortalaması 45-55 arasındadır (4). PHPT, hiperkalsemiye neden olan parathormonun aşırı salgılanması ile karakterizedir. Birçok klinik belirtisi vardır. En sık olarak belirgin osteoporoz, nefrolitiazis, safra kesesi taşları, peptik ülser ve mental değişiklikler görülür. Teşhis, artmış serum kalsiyumu ve parathormon seviyeleri ile bunlara eşlik eden yüksek üriner kalsiyum atılımına dayanır (5). PHPT'e, PtA'ları (%80-85), PtH'leri (%10-15), multibl adenomlar (%4), ardından atipik adenomlar ve nadiren Pt karsinomları (%1) neden olmaktadır (6). PHPT'e tek bir adenomun mu yoksa paratiroid bezlerinin hiperplazisinin mi neden olduğunun bilinmesi önemlidir. Çünkü tedavisi cerrahi yöntemleri gerektirir. PtA ve PtH'nin histopatolojik ayrımı bu iki antite arasında spesifik bulgular olmadığı zaman güçtür (5). Erişkinlerde Pt bezi esas hücreler ve oksifil hücrelerden oluşur. Fibröz stroma ince ve narindir ve değişen miktarlarda yağ dokusu içerir (7). Normal erişkinde yağ hücre oranı 50/50 iken hormonal disfonksiyonu olmayan otopsi vakalarında yapılan birçok çalışmada stroma yağ oranları %50'nin çok daha altında, %10 oranında bulunmuştur (8-11). Dufour ve Wilkerson, ayrıca Decker ve arkadaşlarının

yaptıkları çalışmalarda, normal erişkinde Pt bezinde yağ oranı %17 olarak bulunmuştur (9,11,12). Dansitometrik ölçümler parankimal hücre miktarının Pt ağırlığının %74'ünü oluşturduğunu göstermiştir (13). Normal Pt'in epitelyal hücrelerini, esas (chief) hücreler, oksifil hücreler ve berrak (clear) hücreler oluştururlar (9).

Benign ve malign tümörleri sadece histopatolojik özellikleri ile ayırt etmek, özellikle de endokrin neoplazm vakalarında bazen güçtür. Bunlara Pt tümörleri de dahildir. Ayrıca PtA ve PtH'lerinin histopatolojik ayrımı da sıklıkla güçlükler gösterir (14-16).

Bu çalışma ile literatürde yeterli çalışma bulunmayan ve ayırıcı tanıları konusunda kesin kriterleri belirlenememiş olan PtA ve PtH'lerinin histopatolojik ayrımı konusunda daha sağlıklı bulgulara ulaşılması ve bu yöntemlerin birbirlerine üstünlüklerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Patoloji arşiv kayıtları taranarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalları Laboratuvarları'na 1997-2014 tarihleri arasında gönderilen ve PtA'ı tanısı alan 60, PtH tanısı alan 35 olgu ile, tiroidektomi materyallerinde tesadüfen bulunan 20 normal Pt bezi olmak üzere toplam 105 Pt dokusu inceleme için ayrıldı. Olguların lam arşivinden çıkarılan preparatları, yeniden gözden geçirilerek tanıları kontrol edildi. 60 adet PtA, 35 adet PtH ve 20 adet normal paratiroid bezi (NPt)'ne ait dokulardan en uygun birer blok seçildi. Bloklardan hazırlanan kesitler H&E ile boyandı.

PtA, PtH ve NPt vakalarına ait H&E ile boyalı kesitlerde aşağıda belirtilen 18 farklı ana histolojik parametre, 27 farklı alt histolojik parametre araştırıldı. Kenarda normal veya baskılanmış Pt dokusunun varlığı (var/yok); kapsül kalınlığı: 0-10 µ arası (+), 11-20 µ arası (++) , 21 µ ve üstü (+++); dokuda yağ hücresi

oranı %10'dan daha az (+)/%10-50 arası (++)/%50'den fazla (+++); kaba fibröz bantların varlığı (+)/yokluğu (-); kistik formasyonunun varlığı (+)/yokluğu (-); dizilim paternleri: glandüler /nest formasyonu /trabeküler ormasyon /diffüz /folliküler /psödopapiller; nekroz: var (+)/yok (-); dejenerasyonlar: hyalin dejenerasyon ve müsinöz dejenerasyon: var (+)/yok (-); kanama (eritrosit ekstrasvazasyonu): var (+)/yok (-) (bir alanda dahi izlenen kanama odağı pozitif kabul edildi); kolloid benzeri materyal (miktar ve büyüklüklerine bakılmaksızın): var (+)/yok (-); hücre tipi: esas hücre/oksifil hücre/berrak hücre tiplerinden her birine bakılarak tek tek veya birlikte olan hücre tiplerinin varlığı; inflamasyon varlığı: (lenfosit, nötrofil lökosit, histiyosit gibi iltihap hücrelerinin sayılarına bakılmaksızın ekstrasvaze olanlar pozitif kabul edildi); nükleer pleomorfizm olup olmasına göre: var (+)/yok (-); nükleer şekil (yuvarlak, oval ve düzensiz olmak üzere üç başlık altında, baskın olan form kabul edildi); nükleer kromatin tipi (dokudaki baskın kromatin tipi (veziküler/ hiperkromatik)); intranükleer inklüzyon (tüm dokuda bir veya daha fazla intranükleer inklüzyon (+) kabul edildi); mitoz varlığı (tüm dokuda bir veya daha fazla mitoz (+) kabul edildi) şeklinde değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplar arası üçlü karşılaştırılmasında Pearson Chi-kare (χ^2) ve ikili karşılaştırılmasında Fisher's Exact Chi-kare (χ^2) analizi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

Araştırma için Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Tarih: 18.04.2019; Karar No: 21364033/110)

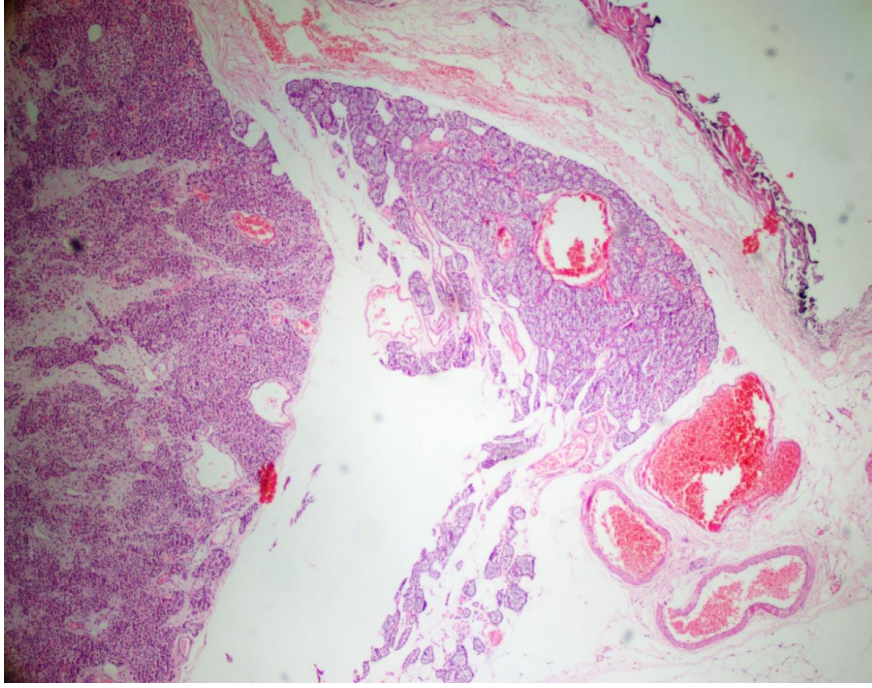
BULGULAR

Kenarda Pt dokusunun varlığı (perinodüler rim), PtA vakalarının 43'inde (%82.7) mevcut iken, PtH ve NPt vakalarının hiçbirinde izlenmedi. İstatistiksel olarak kenarda Pt dokusunun varlığı belirgin derecede anlamlı idi (Resim 1) ($p=0.000$). Kapsül kalınlığı, PtA olgularında 6 vakada (%10.3) (+), 35 vakada (%60.3) (++) , 17 vakada (%29.3) (+++) idi (Resim 2). PtH olgularında 17 vakada (%48.5) (+), 15 vakada (%46.9) (++) idi. PtH olgularında (+++) kapsül kalınlığı izlenmedi. NPt olgularında kapsül kalınlığı 14 vakada (%70) (+), 6 vakada (%30) (++) idi. NPt olgularının hiçbirinde (+++) kapsül kalınlığı mevcut değildi. PtA olgularında, yağ hücresi varlığı 56 vakada (%93.3) (+), 4 vakada (%6.6) (++) olarak izlendi. PtA olgularında (+++) yağ hücresi varlığı görülmedi. PtH olgularında yağ hücresi varlığı 18 vakada (%51.4) (+), 15 vakada (%42.8) (++) , üç vakada (%8.6) (+++) olarak gözlemlendi (Resim 3). (++) ve (+++) yağ hücresi varlığı PtA'da, PtH ve NPt'ne göre anlamlı olarak düşüktü. Kaba fibröz bantlar, PtA olgularının 3'ünde (%5), PtH olgularının 5'inde (%18.2) izlendi. NPt olgularının hiçbirinde fibröz bant varlığı gözlemlenmedi. Kist formasyonunun varlığı NPt ile karşılaştırıldığında PtA lehine anlamlı idi ($p=0.007$) (Resim 4). Hücrelerin dizilim paternleri; folliküler formasyon, PtH olgularının hiçbirinde izlenmedi. Glandüler, trabeküler ve psödopapiller formasyon NPt olgularından hiçbirinde izlenmedi. Bu dizilim paternlerinden glandüler formasyon oranı PtA olgularında NPt olgularına göre, anlamlı olarak daha fazla olup; PtH olgularında NPt olgularına göre, anlamlı olarak daha fazla idi (sırası ile $p=0.000$; 0.000). Kanama varlığı bakımından PtA ile PtH arasında anlamlı farklılık izlenmez iken, NPt'de PtA'na göre, kanama anlamlı olarak düşüktü (sırası ile $p=0.750$; 0.011).

Olgularda kombine hücre tiplerine sahip olanlarda, esas hücre izlenen vakaların hepsinde, esas hücre hakimiyeti dikkati çekti. Tek başına oksifil hücre içeren olgu yoktu. Bu gruplarda, PtA ile PtH olguları arasında istatistiksel farklılık izlenmedi ($p>0.05$). İnflamasyon varlığında, lenfosit infiltrasyonu, PtA'da 16 (%26.6), PtH'de 3 (%8.6) ve NPt'de 3 (%15) olguda gözlemlendi.

Lenfosit infiltrasyon bakımından PtA'larında NPt olgularına göre fazlalık anlamlı izlendi ($p=0.033$). Mitoz varlığı, olguların hiçbirinde izlenmedi.

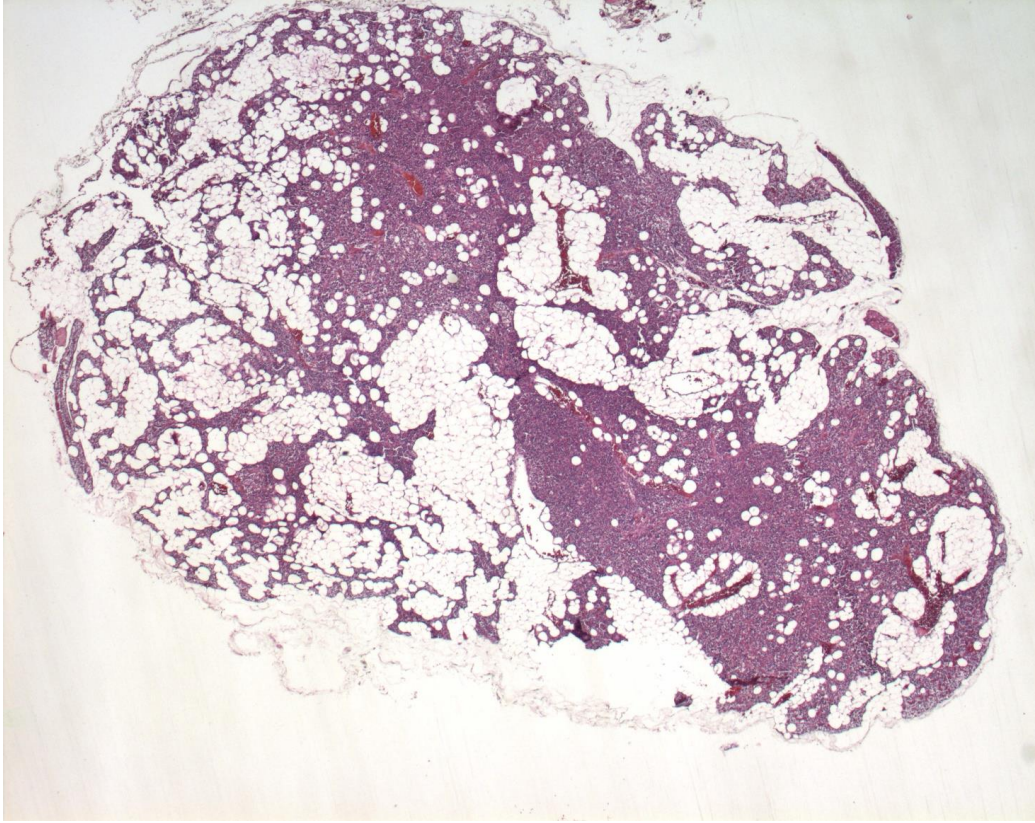
PtA, PtH ve kontrol grubu olarak NPt'in histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de, istatistiksel değerler Tablo 2'de verildi.



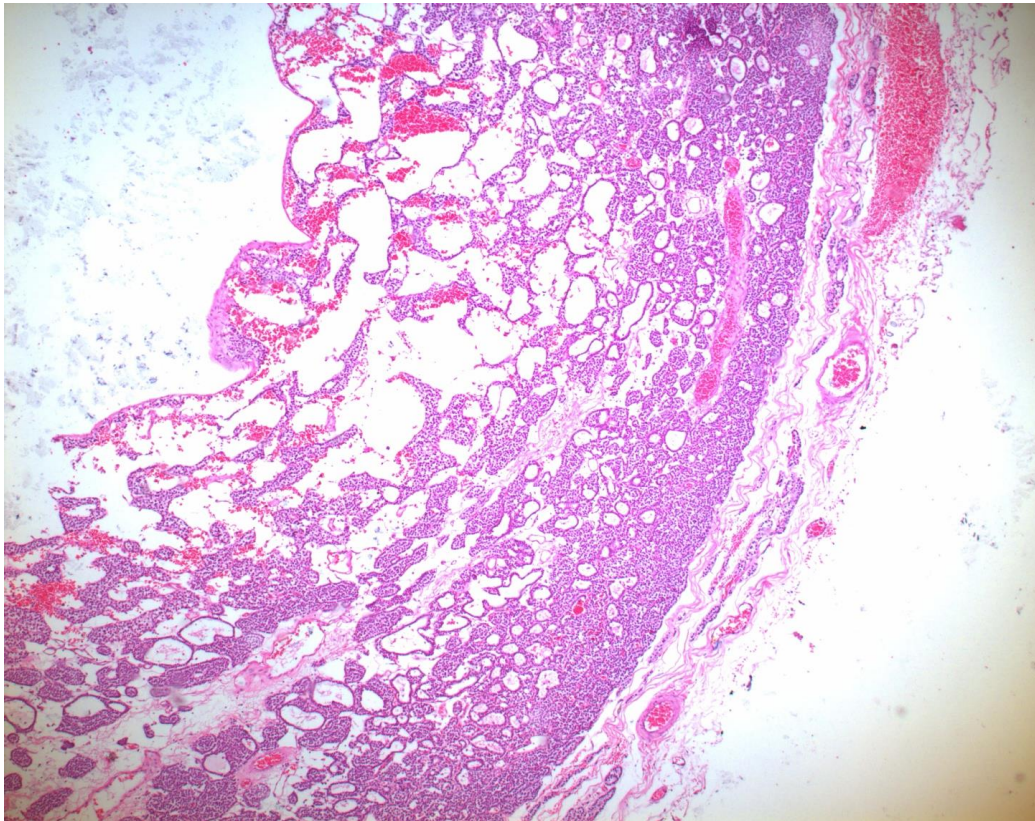
Resim 1: Paratiroid adenomunda perinodüler rim varlığı (H&E X 40).



Resim 2: Paratiroid adenomunda (+++) kapsül kalınlığı (H&E X 100).



Resim 3: Paratiroid hiperplazisinde (+++) yağ hücre varlığı (H&E X 10).



Resim 4: Paratiroid adenomunda kistik dejenerasyon (H&E X 10).

Tablo 1: Paratiroid adenomu ve hiperplazisi olgularının histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametreler	Paratiroid adenomu		Paratiroid hiperplazisi		Normal paratiroid		P değeri
	POS	POY	POS	POY	POS	POY	
Kenarda PtD varlığı	43	71.6	0	0	0	0	0.000
Kapsül varlığı	58	96.6	32	93.7	20	100	0.278
Kapsül kalınlığı							
0-10 µ arası (+)	6	10.3	17	53.1	14	70	0.000
11-20 µ arası (++)	35	60.3	15	46.9	6	30	0.064
21 µ ve üstü (+++)	17	29.3	0	0	0	0	0.000
Yağ hücre oranı							
%10'dan az (+)	56	93.3	18	51.4	6	30	0.000
%10-50 arasında (++)	4	6.6	14	40	10	50	0.000
%50'den fazla (+++)	0	0	3	8.6	4	20	0.004
Fibröz bant varlığı	3	5	6	17.1	0	0	0.093
Kist formasyonu	17	28.3	4	11.4	0	0	0.008
Dizilim paterni							
Glandüler formasyon	31	51.6	18	51.4	0	0	0.000
Nest formasyonu	5	8.3	8	22.8	5	25	0.077
Trabeküler formasyon	2	3.3	1	2.8	0	0	0.716
Diffüz formasyon	19	31.6	7	20	14	70	0.001
Foliküler formasyon	2	3.3	0	0	1	5	0.470
Psödopapiller formasyon	1	1.6	1	2.8	0	0	0.736
Nekroz	4	6.6	1	2.8	0	0	0.392
Dejenerasyon							
Hyalin dejenerasyon	19	31.6	8	22.8	3	15	0.296
Müsinöz dejenerasyon	7	11.6	5	14.2	0	0	0.225
Kanama varlığı	43	71.6	23	65.7	8	40	0.032
KB materyal varlığı	29	48.3	17	48.5	5	25	0.159
Hücre tipi							
Esas hücre	27	45	13	37.1	1	5	0.005
Berrak hücre	1	1.7	1	2.8	0	0	0.736
Esas, Berrak hücre	8	13.3	4	11.4	3	15	0.913
Esas, Oksifil hücre	17	26.6	12	34.3	5	25	0.674
Esas, Berrak, Oksifil hücre	7	11.6	5	14.3	11	55	0.000
İnflamasyon							
Nİ varlığı	3	5	2	5.7	0	0	0.569
Lİ varlığı	16	26.7	3	8.5	3	15	0.084
Hİ varlığı	0	0	1	2.8	0	0	0.316
Nükleer pleomorfizm	5	8.3	1	2.8	0	0	0.263
Nükleer şekil							
YN hakimiyeti	23	38.3	13	37.1	11	55	0.411
ON hakimiyeti	14	23.3	10	28.6	4	20	0.749
DN hakimiyeti	23	38.3	12	34.3	5	25	0.554
Nükleer kromatin							
Hiperkromazi hakimiyeti	32	53.3	14	40	8	40	0.359
VK hakimiyeti	28	46.7	21	60	12	60	0.359
İİ varlığı	7	11.7	8	22.8	1	5	0.141
Mitoz varlığı	0	0	0	0	0	0	-

POS: Pozitif olgu sayısı, POY: Pozitif olgu yüzdesi, PT: Paratiroid dokusu, KB: Kolloid benzeri, Lİ: Lenfosit infiltrasyonu, Nİ: Nötrofil infiltrasyonu, Hİ: Histiyosit infiltrasyonu, İİ: İntranükleer İnklüzyon, VK: Veziküler kromatin, YN: Yuvarlak nükleus, ON: Oval nükleus, DN: Düzensiz nükleus.

Tablo 2: İstatistiksel olarak anlamlı bulunan histopatolojik bulguların karşılaştırılması

Parametreler	Paratiroid Adenomu		Paratiroid Hiperplazisi		Normal Paratiroid		p Değerleri		
	Vaka	%	Vaka	%	Vaka	%	PtA-PtH	PtA-NPt	PtH-NPt
Kenarda PtD varlığı	43	71	0	0	0	0	0.000*	0.000*	0.128
Kapsül kalınlığı									
0-10 µ arası (+)	6	10	17	48.6	14	70	0.000*	0.000*	0.123*
11-20 µ arası (++)	35	60.3	15	46.8	6	30	0.145	0.028*	0.345
21 µ ve üstü (+++)	17	28.3	0	0	0	0	0.001*	0.007*	-
Yağ hücre oranı									
%10'dan az (+)	56	93.3	18	51.4	6	30	0.000*	0.000*	0.123
%10-50 arasında (++)	4	6.6	15	42.8	10	50	0.000*	0.000*	0.609
%50'den fazla (+++)	0	0	3	8.6	4	20	0.021*	0.000*	0.221
Kist formasyonu varlığı	17	28.3	4	11.4	0	0	0.055	0.007*	0.116
Dizilim paternleri									
Gland formasyonu	31	51.7	19	54.2	0	0	0.805	0.000*	0.000*
Nest formasyonu	5	8.3	8	22.8	5	25	0.047*	0.051	0.857
Diffüz formasyon	19	22.8	7	20	14	70	0.219	0.003*	0.000*
Kanama varlığı	43	71.6	24	65.7	8	40	0.0750	0.011*	0.039*
İnflamasyon									0.033
Lİ varlığı	16	26.7	3	8.6	3	15	0.033*	0.288	0.462

PtA: paratiroid adenomu, PtH: Paratiroid hiperplazisi, NPt: Normal paratiroid, Lİ: Lenfosit infiltrasyonu.

*: Anlamlı p değerleri.

TARTIŞMA

PHPT sık bir endokrinolojik hastalıktır. PHPT'in yıllık insidansı yüzbinde 25-30 arasındadır (17). PtA ve PtH, PHPT'in en önemli iki sebebidir. PtA, PHPT'in yaklaşık %85'ini, PtH ise yaklaşık %15'ini oluştururlar (17,20). PtH birden fazla Pt bezinde gözlenirken, PtA genellikle tek bir Pt bezinde görülmekle birlikte, bazı yayınlarda çift adenom varlığı öne sürülmüştür (18-22). Her iki patolojide de cerrahi tedavi tek seçenek olmasına rağmen, uygulanacak cerrahi prosedürler farklı olduğundan bu iki patolojinin birbirinden sağlıklı bir şekilde ayırt edilmeleri gerekmektedir.

PtA vakalarının %90'ında tek gland eksizyonu yeterli iken, farkına varılmayan ve eksize edilmeyen PtH

vakalarında tek gland eksizyonu yetersiz olabilir (23). PtA ve PtH ayırımında çeşitli çalışmalar yapılmakla birlikte, hala kesin ayırıcı kriterler ortaya konamamıştır. Kenarda normal Pt dokusu izlenmeyen vakalarda, çoğunlukla büyümüş gland sayısı ayırımında ön planda tutulmaktadır (21,24).

Literatürde PtA ve PtH'nin ayırımında yapısal ve hücresel özellikleri ortaya koyan az sayıda çalışma vardır (7,25-27).

Akerstrom ve ark. PtA olgularının %50'sinde kenarda normal PtD (perinodüler rim) izlemişlerdir (7). Çalışmamızda, PtA vakalarının %71.6'sında perinodüler rim izledik. PtH ve NPt vakalarının hiçbirinde perinodüler rim izlemedik. Biz, PtA

olgularında perinodüler rim varlığını, PtH ve NPt olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Stojadinovic ve ark. kaba fibröz bant varlığını, PtA olgularının %9'unda tespit etmişlerdir (27). Çalışmamızda, kaba fibröz bant varlığını, PtA olgularının %5'inde, PtH olgularının %17.1'inde izledik. NPt olgularının hiçbirinde kaba fibröz bant görmedik. İstatistiksel olarak farklılık bulmadık. Stojadinovic ve ark., kist formasyonu, PtA olgularının %56'sında tespit etmişlerdir (27). Çalışmamızda kist formasyonu varlığını, PtA olgularında %28.3, PtH olgularında %11.4 oranında izledik. NPt olgularının hiçbirinde kist formasyonu izlemedik. PtA ile PtH arasındaki fark anlamlı idi. Stojadinovic ve ark., 45 PtA'nu kapsayan çalışmalarında, trabeküler büyüme paternini, hiçbir vakada izlememişlerdir (27). Çalışmamızda, PtA ve PtH olgularının hiçbirinde trabeküler formasyon gözlemedik. Karak ve ark. 22 adet PtA, 9 adet PtH ve 14 adet NPt olgusu ile yaptıkları çalışmada, PtA ve PtH olgularında nadiren folliküler patern görmüşler ve bu bakımdan PtA ve PtH vakaları arasında anlamlı farklılık izlememişlerdir (26). Çalışmamızda, folliküler formasyonu, PtA olgularının %3.3'ünde izledik. PtH olgularının ise hiçbirinde gözlemedik. PtA ile PtH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Folliküler formasyon bakımından değerlendirildiğinde sonuçlar Karak ve ark. ile benzerdi. Çalışmamızda, glandüler formasyonu PtA olgularının %51.6'unda, PtH olgularının %51.4'ünde izledik. NPt olgularının hiçbirinde gözlemedik. Glandüler formasyon PtA olgularında NPt olgularına göre anlamlı olarak daha fazla idi. Yine glandüler formasyon, PtH olgularında NPt olgularına göre anlamlı olarak daha fazla idi. PtA ile PtH olguları arasında istatistiksel farklılık yoktu. Glandüler formasyon ile ilişkili literatürde çalışmaya rastlamadık. Nest formasyonu PtA olgularının %8.3'ünde izlenirken PtH olgularının %22.8'inde izlenmiş olup PtH olgularında anlamlı olarak daha fazla bulduk.

Diffüz formasyonu PtA'larının %22.8'inde, PtH'lerinin %20'sinde ve NPt olgularının ise %70'inde izledik. Diffüz formasyon NPt olgularında hem PtA'larına hem de PtH'lerine göre daha fazla idi.

Dizilim paternlerinden psödopapiller formasyon bakımından PtA, PtH ve NPt değerlerinde anlamlı farklılık izlemedik. Bu dizilim paternleri ile ilişkili literatürde çalışmaya rastlamadık.

Karak ve ark., PtA ve PtH olgularında baskın olarak esas hücre hakimiyeti izlemişlerdir (26). Çalışmamızda, PtA olgularında %45 oranında ve PtH olgularında %37.1 oranında esas hücre hakimiyeti izledik. Vakalarda gördüğümüz hücre tipleri ve bu farklı hücre tiplerinin birlikteliği bakımından, PtA ile PtH olguları arasında farklılık yoktu. Esas hücre hakimiyeti bakımından değerlendirildiğinde sonuçlar Karak ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdi. Stojadinovic ve ark. 45 PtA'nun %6'sında kronik inflamasyon tespit etmişlerdir (27). Veress ve ark. PtA'larında nadir lenfosit varlığı izlemişlerdir (25). Çalışmamızda, nötrofil lökosit infiltrasyonunu, PtA vakalarının %5'inde, PtH vakalarının %5.7'sinde gördük. NPt vakalarının hiçbirinde nötrofil lökosit infiltrasyonu yoktu. Lenfosit infiltrasyonunu, PtA vakalarının %26.7'sinde, PtH vakalarının %8.5'inde, NPt vakalarının %15'inde saptadık. Histiyosit infiltrasyonunu, PtH vakalarının %2.8'inde izledik. PtA ve NPt vakalarının hiçbirinde histiyosit infiltrasyonu izlemedik. PtA, PtH ve NPt arasındaki farklılık izlemedik.

Ünal ve ark. PtA'larının %31.4'ünde pleomorfizme rastlamışlardır (26). Karak ve ark. nükleer pleomorfizme, PtA'larında PtH olgularına göre daha sık rastladıklarını bildirmişlerdir (27). Stojadinovic ve ark. ise PtA'da nükleer pleomorfizmi %2 oranında bulmuşlardır (28). Çalışmamızda nükleer pleomorfizmi, PtA olgularının %8.3'ünde, PtH olgularının %2.8'inde izledik, NPt olgularının ise

hiçbirinde izlemedik. PtA , PtH ve NPt arasında istatistiksel farklılık yoktu.

Abbona ve ark., 11 PtA ve 11 PtH ile yaptıkları çalışmada, mitoz bakımından istatistiksel farklılık bulmamışlardır (29). Snover ve Foucar, 17 adet PtA ve 10 adet PtH'den oluşan çalışmalarında, PtA olgularının %70.5'inde, PtH olgularının %80'inde mitoz izlemişlerdir (30). Çalışmamızda, PtA, PtH, NPt olgularının 10 büyük büyütme alanını kapsayan örneklerinde mitoz izlemedik. Çalışmamızda bulduğumuz nükleer pleomorfizm ve iltihabi hücre infiltrasyonu değerleri Stojadinovic ve arkadaşlarının sonuçlarına göre yüksek, fibröz bant varlığı ise benzer olarak gözlenmektedir (28). Nükleer pleomorfizm, Karak ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde PtA'da PtH'den yüksek olmasına rağmen fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yağ hücre oranı, PtA'larında, PtH ve NPt'e göre anlamlı olarak daha düşüktü. Literatürde yağ hücre oranı ile ilişkili çalışmaya rastlamadık. Kanama varlığı bakımından, PtA ile PtH arasında farklılık izlenmez iken, NPt'de PtA'na göre daha düşüktü. Nekroz, dejenerasyon, kolloid benzeri materyal, hücre tipleri, nükleer şekil, nükleer kromatin ve intranükleer inklüzyon bakımından, PtA, PtH ve NPt arasında farklılık izlemedik ve bu parametrelerle ilişkili literatürde çalışmaya rastlamadık. Kapsül varlığı açısından anlamlı farklılık olmasına rağmen, kapsül kalınlığı, PtA'larında, PtH ve NPt olgularına oranla anlamlı olarak daha fazla idi. Kapsül kalınlığı ile ilişkili literatürde çalışmaya rastlamadık.

PtA ve PtH' de cerrahi tedavi tek seçenek olmasına rağmen, cerrahi prosedürler farklı olduğundan her iki patolojinin birbirinden sağlıklı bir şekilde ayırt edilmeleri gerekmektedir.

Bazı histopatolojik özellikler, ayırıcı tanıda yardımcı olmakla birlikte, zaman zaman yetersiz kalabilmektedirler. Kenarda NPt varlığı, PtA lehine bir bulgu olmasına rağmen, PtA olgularının 1/4'ünde ayırıcı tanıda yetersiz kalmaktadır. Kapsül kalınlığı,

PtA'larında, PtH'lerine göre anlamlı şekilde fazladır. Özellikle 21µ üzerindeki kalınlık, PtA lehine bir bulgu olarak gözükmemektedir ancak bu bulgu vakaların yaklaşık 1/4'ünde mevcuttur. Yağ hücrelerinin PtD'da belirgin olarak varlığı PtH'lerinde, PtA'larına göre daha fazla görülmektedir fakat bir pozitif (+) yağ hücresi oranı, PtA'larının %93.3'ünde, PtH'lerinin %51.4'ünde gözlemlendiğinden, olguların en az yarısında ayırıcı tanıda yardımcı olmayacaktır. Kist formasyonu, PtA lehine anlamlı bir bulgu olmasına rağmen, bu bulgu olguların ancak 1/3'ünde görülmektedir.

Hücre dizilim paternleri, nekroz, kanama, dejenerasyon, fibröz bant varlığı, kolloid benzeri materyal varlığı, hücre tipi, inflamasyon, intranükleer inklüzyon varlığı, nükleer kromatinin yapısı ve dağılımı ile nükleer şekil bakımından PtA ve PtH arasında anlamlı farklılık mevcut değildir.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Arnold A, Staunton CE, Kim HG, Gaz RD, Kronenberg HM. Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. N Engl J Med. 1988;318(11):658-62.
2. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Clonal analysis of parathyroid adenomas by means of the polymerase chain reaction. Cancer Lett. 1994(1-3);78:93-7.
3. Kvasnicka T, Wang W, Johansson H, Sandelin K, Grimelius L. Apoptosis and growth factors in parathyroid adenomas. Hormone and Metabolism Research.1997;29(11):544-8.
4. Lumachi F, Basso SM. Pathophysiology and treatment of nonfamilial hyperparathyroidism. Recent Pat CNS Drug Discov. 2014;9(3):164-72.
5. Berger AC, Libutti SK, Bartlett DL, Skarulis MG, Marx SJ, Spiegel AM. Heterogenous gland size in

- sporadic multiple gland parathyroid hyperplasia. *J Am Coll Surg.* 1999;188(4):382-9.
6. DeLellis RA. Parathyroid tumours and related disorders. *Mod Pathol.* 2011;24(Suppl 2):S78-93.
7. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom S. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984;95(1):14-21.
8. Torre NG, Buley I, Wass JAH, Jackson DG, Turner HE. Angiogenesis and lymphangiogenesis in parathyroid proliferative lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2890-6.
9. LiVolsi VA, Montone K, Sack M. Pathology of thyroid disease. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic Surgical Pathology.* 4th ed. Philadelphia. Lippincott, Williams & Wilkins, 1999:529-571.
10. Dufour DR, Wilkerson SY. Factors related to parathyroid weight in normal persons. *Arch Pathol Lab Med.* 1983;107(4):167-72.
11. Roth SI, Capen CC. Ultrastructural and functional correlations of the parathyroid gland. *Int Rev Exp Pathol.* 1974;13:161-221.
12. Dekker A, Dunsford HA, Geyer SJ. The normal parathyroid gland at autopsy: the significance of stromal fat in adult patients. *J Pathol.* 1979;128(3):127-32.
13. Akerstrom G, Grimelius L, Johansson H, Pertoft H, Lundquist H. Estimation of parathyroid parenchymal cell mass by density gradients. *Am J Pathol.* 1980;99(3):685-94.
14. Obara T, Fujimoto Y, Hirayama A. Flow cytometric DNA analysis of parathyroid tumors with special reference to its diagnostic and prognostic value in parathyroid carcinoma. *Cancer.* 1990;65(8):1789-93.
15. Harlow S, Roth SI, Bauer K. Flow cytometric DNA analysis of normal and pathologic parathyroid glands. *Mod Pathol.* 1991;4(3):310-5.
16. August DA, Flynn SD, Jones MA. Parathyroid carcinoma: The relationship of nuclear DNA content to clinical Outcome. *Surgery.* 1993;113(3):290-6.
17. Heath HWI, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: Incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J M.* 1980;302(4):189-93.
18. Verdonk CA, Edis AJ. Parathyroid "double adenomas": fact or fiction? *Surgery.* 1981;90(3):523-6.
19. Tezelman S, Shen W, Shaver JK. Double parathyroid adenomas. Clinical and biochemical characteristics before and after parathyroidectomy. *Ann Surg.* 1993;218(3):300-7.
20. Tezelman S, Shen W, Siperstein AE, Duch QY, Clark OH. Persistent or recurrent hyperparathyroidism in patients with double adenomas. *Surgery.* 1995;118(6):1115-22.
21. Castleman B, Schantz A, Roth SI. Parathyroid hyperplasia in primary hyperparathyroidism: A review of 85 cases. *Cancer.* 1976;38(4):1668-75.
22. Attie, JN, Bock, G, Auguste, LJ. Multiple parathyroid adenomas: report of thirty-three cases. *Surgery.* 1990;108(6):1014-9.
23. Clark OH. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Adv Endocrinol Metab.* 1995;6(5):1-9.
24. DeLellis R. Tumors of the parathyroid glands. In: *Atlas of Tumor Pathology.* 3th ed. Washington DC. Armed Force Institute of Pathology, 1993:20-45.
25. Veress B, Nordenstrom J. Lymphocytic infiltration and destruction of parathyroid adenomas. A possible tumor specific autoimmune reaction in two cases of primary hyperparathyroidism. *Histopathology.* 1994;25(4):373-8.

26. Ünal N, Öz Atalay F, Saraydarođlu Ö, Ően F, Kırdak T, Ertürk E. Paratiroid adenomu tanısında Ki67 ve p53 ekspresyonunun rolü. Uludađ Üniv Tıp Fak Derg. 2016;42(2-3):83-7.
27. Karak KA, Sarkar C, Chumber S, Tandon N. MIB-1 proliferative index in parathyroid adenoma and hyperplasia. Indian J Med Res.1997;105(5):235-8.
28. Stojadinovic A, Hoos A, Nisan A, Dudas EM, Cordon-Carlo C, Shaha RA et al. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. Hum Pathol. 2003;34(1):54-64.
29. Abbona GC, Papotti M, Gasparri G, Bussolati G. Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki-67 immunohistostaining. Hum Pathol. 1995;26(2):135-8.
30. Snover DC, Foukar K. Mitotic activity in benign parathyroid disease. Am J Clin Pathol. 1981;75(3):345-7.

THE MRI FINDINGS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC CARPAL TUNNEL SYNDROME BEFORE AND AFTER TREATMENT

İdiyopatik Karpal Tünel Sendromlu Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası MRG Bulguları

Şahika Burcu KARACA¹, Rula ŞAHİN², Leman GÜNBEY KARABEKMEZ³,
Tevfik YETİŞ⁴, Nihal DURAN⁵

¹Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, KIRIKKALE, TÜRKİYE

²Ministry of Health Bolu İzzet Baysal State Hospital, Radiology Clinic, BOLU, TÜRKİYE

³Yıldırım Beyazıt University School of Medicine, Department of Radiology, ANKARA, TÜRKİYE

⁴Ministry of Health Bolu İzzet Baysal State Hospital, Orthopedics Clinic, BOLU, TÜRKİYE

⁵Ministry of Health Bolu İzzet Baysal State Hospital, Neurology Clinic, BOLU, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: In this study, while evaluating the effectiveness of splint, injection, paraffin and surgical treatment with Magnetic Resonance Imaging (MRI) in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome (CTS), we investigated the consistency between MRI measurements performed by different observers.

Material and Methods: Boston questionnaires were evaluated, and the cross-sectional areas (CSA) of the median nerve were measured by two different observers, in 50 hands of 50 patients with idiopathic CTS.

Results: The CSA of the median nerve at the radiocarpal joint level of the canal were significantly larger than the values at the hamate level of the canal when values before treatment and three months after treatment were compared ($p<0.001$; <0.001 respectively). Measurements of the CSA of the median nerve, taken by the first observer, were found to be significantly lower in the post-treatment period at both the radiocarpal joint and hamate level, compared with the pre-treatment period ($p<0.001$; 0.002 respectively). Measurements of CSA of the median nerve at the radiocarpal joint and hamate level performed by the observers in the pre- and post-treatment periods, were found to be highly compatible with one another.

Conclusion: MRI is a valuable investigative technique for use with CTS patients, for the diagnosis of idiopathic CTS. When evaluating the efficacy of treatment, measurements of CSA of the median nerve are important, particularly at the proximal regions of the canal. The compatibility between the MRI measurements of the different observers, led us to consider that the measurements were objective.

Keywords: Carpal tunnel syndrome, magnetic resonance imaging, cross-sectional area, wrist

Amaç: İdiyopatik Karpal Tünel Sendromu (KTS) tanımlı hastalarda splint, enjeksiyon, parafin ve cerrahi tedavinin etkinliğini Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile değerlendirirken, farklı gözlemciler tarafından yapılan MRG ölçümleri arasındaki tutarlılığı araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: İdiyopatik KTS tanımlı 50 hastanın 50 eli Boston anketi ile değerlendirildi ve 2 farklı gözlemci tarafından MRG'de median sinir kesitsel alanı ölçüldü.

Bulgular: Tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonra radiokarpal eklem düzeyi, hamat kemik düzeyine göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Sırasıyla $p<0.001$; <0.001). 1. gözlemci tarafından yapılan gerek radiokarpal eklem düzeyi gerek hamat kemik düzeyinde yapılan median sinir kesitsel alan ölçümünde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (Sırasıyla $p<0.001$; 0.002). Gözlemcilerin tedavi öncesi ve sonrası yapmış olduğu radiokarpal eklem düzeyi, hamat kemik düzey ölçümlerinin önemli derecede uyumlu olduğu görüldü.

Sonuç: KTS'de idiyopatik KTS tanısı koyarken MRG kıymetli bir tetkiktir. Tedavinin etkinliğini değerlendirirken özellikle kanal proksimalinden yapılan median sinir kesitsel alan ölçümleri değerlidir. Farklı gözlemciler arasındaki uyumluluk ölçümlerin objektif olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karpal tünel sendromu, manyetik rezonans görüntüleme, sinir kesitsel alanı, el bileği



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale University Faculty of Medicine, Dept. of Physical Medicine and Rehab., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +903184444071

Geliş Tarihi / Received: 28.03.2019

ORCID NO:

¹0000-0003-2401-5445 ²0000-0002-3044-3510

⁵0000-0003-0841-0699

Dr. Şahika Burcu KARACA

E-posta / E-mail: drburcub@yahoo.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2019

³0000-0001-9862-0192 ⁴0000-0001-5543-7144

INTRODUCTION

Carpal Tunnel Syndrome (CTS) is caused by increased pressure within the carpal tunnel that results in mechanical compression and local ischemia-mediated damage to the median nerve (1,2). Its classic symptoms include the sensations of numbness, tingling and burning, or pain in the first three fingers and the lateral side of the fourth finger (3). CTS is the most frequently existing entrapment neuropathy in the upper extremities and it accounts for 90% of entrapment neuropathies (4,5). It exists in 3.8% of the general population, and its annual incidence is 276:100000 (5-7). In females its prevalence is 9.2% and in males 6%, showing a higher prevalence in females (8).

For treatment, conservative methods may be preferred in mild and moderate CTS cases, and surgical methods in moderate and severe cases (9). Conservative treatment methods include splinting, corticosteroid injections, systemic steroid therapy, non-steroid anti-inflammatory drugs, vitamin B6, diuretics, manual therapy, exercise, paraffin, acupuncture, massage therapy, ultrasound, low-intensity laser therapy and phonophoresis (1,9-13). CTS is diagnosed by clinical symptoms, and physical examination (14). It is possible to confirm diagnosis, and to determine the degree of compression by electromyography (EMG) (3).

To our knowledge, imaging techniques are not used routinely in the diagnosis of CTS; however following diagnosis, these methods may be required for a differential diagnosis of idiopathic CTS. In this context, conventional X-Ray, computerized tomography, ultrasonography (USG), and magnetic resonance imaging (MRI) may be administered (9). In many studies, imaging techniques have not been used in the diagnosis of idiopathic CTS. However, we consider that the utilization of methods like USG and MRI are essential, in order to exclude the existence of an occupying lesion in the carpal tunnel.

In the present study, our objective was to reveal the changes in MRI, during evaluation of the therapeutic efficacies of splinting, injection, paraffin, and surgical approach, which had been used to treat idiopathic CTS. We also investigated the compatibility between the MRI measurements performed by different observers.

MATERIALS AND METHODS

After obtaining local ethical committee approval (Date: 18.09.2015, Decision number: 20/10) the study was retrospectively designed. This study included 50 hands of 50 patients with unilateral idiopathic CTS (36 females, 14 males; ranged between 27-81 years of age) who attended a Physical Therapy and Rehabilitation Hospital between April 2013 and July 2014, and to whom splinting, injection, paraffin or surgery were applied for treatment. Patients with secondary CTS, cervical radiculopathy, and polyneuropathy were not included in the study. Before treatment nerve conduction studies, MRI of the wrist and Boston Carpal Tunnel Questionnaire were evaluated. Three months after the treatment MRI of the wrist and Boston Carpal Tunnel Questionnaire were once more evaluated.

Nerve Conduction Studies

The patients were separated into groups of mild, moderate and severe stages, depending on the results of electromyographic investigation (15). The group with mild CTS included only patients with slow speeds of sensory conduction (<42 m/s between the first finger and wrist, and <44 m/s between the third finger and wrist). The group with moderate CTS included cases with slowing speeds of sensory conduction, associated with an increased distal motor delay of the median nerve (>4.0 ms) while the severe group included cases in whom sensory conduction had failed to be recorded, and distal motor delay of the median nerve was found to increase (>4.0 ms) or motor conduction had also failed to be recorded (15).

MRI Protocol

MRIs of the wrist were conducted in the pretreatment period and three months following therapy in the patients with CTS diagnosed by clinical signs and EMG, in order to evaluate the median nerve cross-sectional area (CSA). All patients underwent MRI in the prone position, with hands placed anteriorly. The MRI investigations were performed using a 1.5 Tesla GE MR Signa, EXCITE HDx MRI device, using 4-channel extremity coils. In all patients, the images were obtained using coronal T2 oil-printed, coronal T1 spin-echo, axial T1 spin-echo, axial proton density oil-print, and sagittal T2 fast spin-echo sequences. The parameters of MRI were as follows: section thickness 3 mm, FOV 14x7 cm, and matrix 256x192. TR and TE were determined to be 700 ms and 16 ms, respectively in the T1-weighted images (T1WI), and 4700 ms and 85.3 ms, respectively in the T2-weighted images (T2WI). The measurements were taken by two

independent radiologists, using images obtained at the workstation. A single measurement was made for each level. The measurements were made on the T1WI. In our study, the margins of the median nerve were visualized more clearly on the T1WI, and therefore T1WIs were used for all measurements. At the workstation, the T1WI obtained in the axial plane was placed on one screen, and the image obtained in the coronal plane was placed on the other; the two screens were synchronized at the level at which the measurement would be made was marked on the image in coronal plane, and the same corresponding level in the axial plane was used for measurement in this plane. The level of radiocarpal joint was considered as the entrance level, and the plane of the hook of the hamate bone was considered as the reference for the exit level (Figures 1 and 2). The CSA measurements were made using manual tracing. The area values were expressed as 'square millimeters-mm²'.



Figure 1: T1A.S. Coronal and axial section, entrance of the canal.

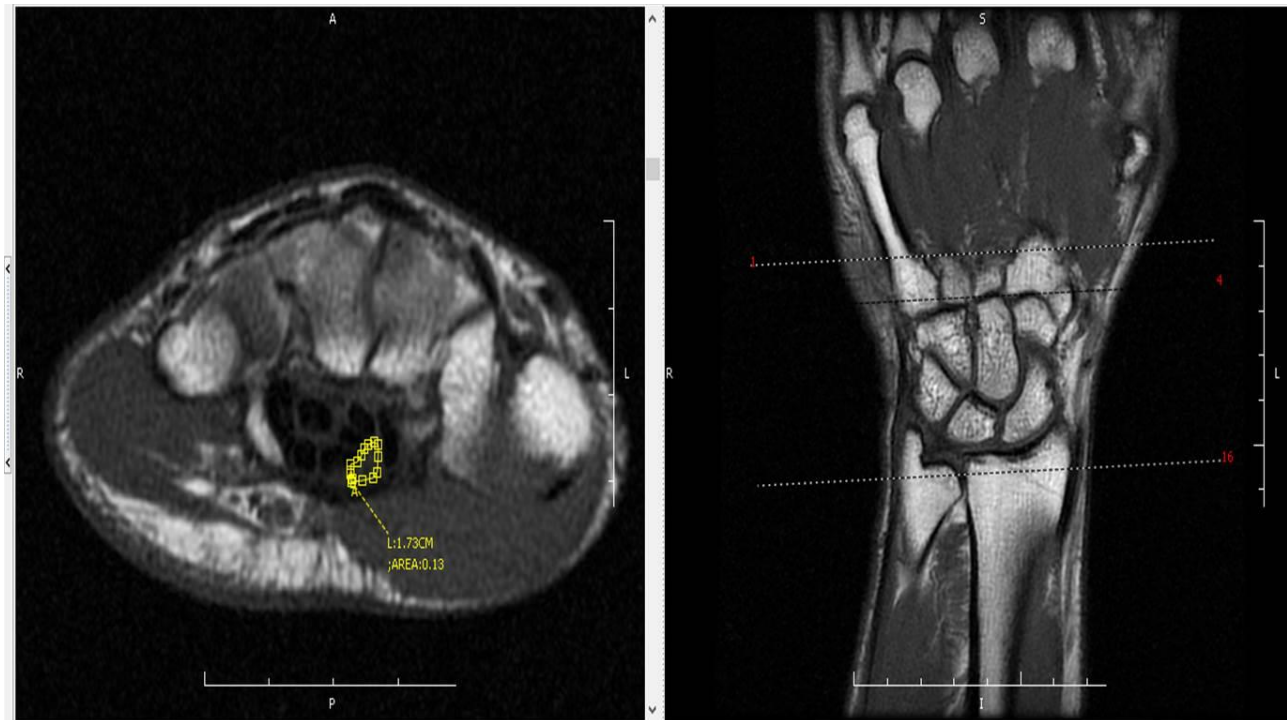


Figure 2: T1A.S. Coronal and axial section, exit of the canal.

Paraffin Treatment

The patients underwent paraffin therapy with the dip-and-wrap method in the hospital, one session a day for 10 days. The paraffin bath temperature was 55 °C. The symptomatic hand was dipped five times into the paraffin wax and wrapped for 20 minutes (13,16).

Use of Splint

In this study, patients used the rest splint at night, for three months. This splint leaves the fingers free and maintains the wrist in neutral position.

Injection Treatment

The injection technique is applied as previously recommended in some studies, and a mixture of 0.5 ml of 20 mg methylprednisolone and 0.5 ml of 0.5 cc 2% 20 mg prilocaine was administered via injection into the medial of the palmaris longus tendon (17,18).

Surgery

The ‘standard open carpal tunnel release’ is applied as the surgical method. This kind of surgery consists of a longitudinal incision at the base of the hand, and in line with this incision, the incisions of the subcutaneous

tissue, the superficial palmar fascia, and the muscle of the palmaris brevis (19).

Clinical Assessment

During the pretreatment period, and at the control evaluation three months after therapy, the patients were evaluated by the Boston Carpal Tunnel Questionnaire, the validity and reliability studies of which have also been made in the Turkish language (20,21). It has two scales, which are the Symptom Severity Scale (BQSS) and the Functional Status Scale (BQFSS), with each scale generating a final score ranging from 1 (no disability) to 5 (most disability) (20).

Statistical Analysis

Data were analyzed using the SPSS for Windows 11.5 software. The Shapiro Wilk test was used to evaluate whether the continuous numerical variables were distributed normally. In the expression of descriptive statistical data, the mean \pm standard deviation or median (minimum-maximum) were used for the continuous numerical variables, and the number of cases and percent values (%) were used for the nominal variables.

The Wilcoxon Sign test was used to determine if the post-treatment median values of the BQSS, BQFSS, and the median values at the entrance and exit regions of the canal differed significantly, compared with the pretreatment values. The Spearman's correlation test was used to determine if statistically significant correlations existed between the continuous variables. The significance of compatibility between the clinical measurements performed by two different observers were evaluated by calculating the intraclass correlation coefficient, and 95% confidence interval. A p value <0.05 was accepted to be statistically significant, unless indicated otherwise. However in order to control a possible Type I error, Bonferroni correction was applied in all multiple comparisons.

RESULTS

In the present study, we evaluated the data of 50 hands of 50 patients. The patients' demographic features, hand dominancy, side of complaint, duration of complaint, EMG signs and treatment modalities are presented in Table 1.

In the 3-month evaluation, the median value of the BQSS and BQFSS scores were found to decrease significantly, compared with the baseline values ($p<0.001$; <0.001 respectively) (Table 2).

The measurements of the median nerve CSA at the radiocarpal level that was made by the first observer were found to have decreased significantly in the 3-month measurement, compared with the baseline value ($p<0.001$). The measurement at the hamate level was also found to have decreased significantly in the 3-month measurement, compared with the baseline value ($p=0.002$). The baseline and 3-month value of median nerve CSA at the radiocarpal level were significantly higher, compared with the value at the hamate level ($p<0.001$; <0.001 respectively) (Table 3).

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the cases.

Variables	n=50
Age (year)	51.9±13.2 (mean s.d.)
Age interval (year)	27-81
Gender	
Male	14 (28.0%)
Female	36 (72.0%)
Dominant hand	
Right	44 (88.0%)
Left	6 (12.0%)
Side of complaint	
Right	27 (54.0%)
Left	23 (46.0%)
Duration of complaint (month)	12 (1-120) (median s.d.)
EMG	
Mild	23 (46.0%)
Moderate	21 (42.0%)
Severe	6 (12.0%)
Treatment	
Surgery	14 (28.0%)
Injection	20 (40.0%)
Paraffin	10 (20.0%)
Splint	6 (12.0%)

The measurement of the median nerve CSA at the radiocarpal level that was made by the second observer did not differ significantly in the 3-month measurement, compared with the baseline value ($p=0.102$). The measurement at the hamate level did not differ significantly in the 3-month measurement, compared with the baseline value ($p=0.974$). The baseline and 3-month value of median nerve CSA at the radiocarpal level was significantly higher, compared with the value at the hamate level ($p<0.001$; <0.001 respectively) (Table 3).

The baseline measurements of the median nerve CSA made by the two observers at the radiocarpal level, were found to be highly compatible with one another (ICC=0.671; 95% confidence interval: 0.485–0.799 and $p<0.001$). The baseline measurements made by the two observers at the hamate level, were found to be highly compatible with one another (ICC=0.681;

95%confidence interval: 0.499–0.806 and $p<0.001$) (Table 4).

The 3-month measurements of the median nerve CSA made by the two observers at the radiocarpal level, were found to be frequently compatible with one another (ICC=0.534; 95%confidence interval: 0.303–0.706 and $p<0.001$). The 3-month measurements made by the observers at the hamate level were found to be highly compatible with one another (ICC=0.480; 95%confidence interval: 0.235–0.667 and $p<0.001$) (Table 4).

Statistically significant correlations did not exist between the baseline measurements made by the first observer at the radiocarpal and hamate level, and the baseline values of the BQSS and BQFSS, according to Bonferroni correction ($p>0.00625$). Statistically significant correlations did not exist between the 3-month measurements made by the first observer at the radiocarpal and hamate level, and the 3-month values of the BQSS and BQFSS, according to Bonferroni correction ($p>0.00625$) (Table 5).

No statistically significant correlations existed between the baseline measurements made by the second observer at the radiocarpal and hamate level, and the baseline values of the BQSS and BQFSS, according to Bonferroni correction ($p>0.00625$). No statistically

significant correlations existed between the 3-month measurements made by the second observer at the radiocarpal and hamate levels, and the 3-month values of the BQSS and BQFSS, according to Bonferroni correction ($p>0.00625$) (Table 5).

As determined by the Bonferroni correction, statistically significant correlations did not exist between the changes in 3-month measurements relative to the baseline values determined by the first observer at the radiocarpal and hamate levels, and the changes in 3-month values of BQSS and BQFSS relative to their pretreatment values ($p>0.0125$) (Table 6).

As determined by the Bonferroni correction, statistically significant correlations did not exist between the changes in 3-month measurements relative to the baseline values determined by the second observer at the radiocarpal and hamate levels, and the changes in 3-month values of BQSS and BQFSS relative to their baseline values ($p>0.0125$) (Table 6).

Table 2: Changes in BQSS and BQFSS Scores (n=50)

	Baseline	3 mo	p-value †	Change
BQSS	2.8 (1.3-4.1)	1.8 (1.0-3.4)	<0,001	-0.4 (-3.1-0.3)
BQFSS	2.2 (1.3-4.9)	1.9 (1.0-4.0)	<0,001	-0.3 (-3.8- 0.5)

Data represent mean (S.D.)

†Wilcoxon Sign test

Abbreviations: BQSS, Boston Questionnaire Symptom Severity Scale. BQFSS, Boston Questionnaire Functional Status Scale

Table 3: Changes in the median nerve CSA (mm²)

	Baseline	3 mo	p-value †	Change
1st observer				
Radiocarpal level	1.0 (1.0-2.0)	0.9 (0.6-1.4)	<0,001	-0,1 (-0.6 – 0.4)
Hamate level	0.9 (0.5-1.2)	0.8 (0.4-1.2)	0.002	0.0 (-0.2 - 0.1)
p value ‡	<0,001	<0,001		
2nd observer				
Radiocarpal level	11 (06-17)	09 (06-16)	0102	00 (-06 - 03)
Hamate level	08 (06-14)	0.9 (0.5-1.2)	0974	00 (-03 - 02)
p value ‡	<0,001	<0,001		

Data represent mean (S.D.)

† The results of comparisons between the baseline and 3 month were accepted to be significant statistically for the p values <0.0125, according to the Wilcoxon Sign test, Bonferroni correction;

‡ The results of comparisons between the measurements made at the radiocarpal and hamate level, were accepted to be significant statistically for the p values <0.0125, according to the Wilcoxon Sign test, Bonferroni correction.

Abbreviation: CSA, cross sectional area

Table 4: The reliability levels of the baseline and 3 month median nerve CSA measurements made by the two observers.

	ICC	95% Confidence Interval	p-value †
Pretreatment			
Radiocarpal level	0.671	0.485-0.799	<0.001
Hamate level	0.681	0.499-0.806	<0.001
Post-treatment			
Radiocarpal level	0.534	0.303-0.706	<0.001
Hamate level	0.480	0.235-0.667	<0.001

† Results were accepted to be statistically significant for p values <0.0125, according to Bonferroni correction. Abbreviation: ICC, Intra-class correlation coefficient. CSA, cross sectional area.

Table 5: The coefficients of correlations and significance levels existing between the pretreatment and post-treatment scores of the BQSS and BQFSS, and the measurements at the entrance and exit regions of the canal.

	BQSS		BQFSS	
	Coefficient of correlation	p-value †	Coefficient of correlation	p-value †
1st observer				
Baseline				
Radiocarpal level	-0.271	0.057	-0.354	0.012
Hamate level	-0.052	0.719	0.001	0.992
3 month				
Radiocarpal level	0.038	0.795	0.035	0.809
Hamate level	-0.144	0.318	0.062	0.671
2nd observer				
Baseline				
Radiocarpal level	0.071	0.624	-0.215	0.133
Hamate level	-0.035	0.810	-0.138	0.341
3 month				
Radiocarpal level	-0.198	0.168	-0.164	0.255
Hamate level	-0.076	0.599	-0.191	0.183

†The results were accepted to be statistically significant for p values <0.00625, according to the Spearman's correlation test, Bonferroni correction.

Abbreviations: BQSS, Boston Questionnaire Symptom Severity Scale. BQFSS, Boston Questionnaire Functional Status Scale

Table 6: The coefficients of correlations and significance levels existing between the changes in post-treatment scores of the BQSS and BQFSS relative to their baseline levels, and the changes in the measurements at the radiocarpal and hamate level.

	BQSS		BQFSS	
	Coefficient of correlation	p-value †	Coefficient of correlation	p-value †
1st observer				
Radiocarpal level	0.238	0.095	0.029	0.840
Hamate level	-0.296	0.037	-0.345	0.014
2nd observer				
Radiocarpal level	0.132	0.362	-0.093	0.521
Hamate level	0.232	0.104	-0.102	0.479

†As determined by the Spearman's correlation test, Bonferroni correction; the results were accepted to be statistically significant for p values <0.0125.

Abbreviations: BQSS, Boston Questionnaire Symptom Severity Scale. BQFSS, Boston Questionnaire Functional Status Scale.

DISCUSSION

At the outset, we should say that treatments by splinting, paraffin, injection, and surgical approach are mostly effective on the severity and function of the symptoms. Although our patient group was not homogeneous, appropriate treatment for the appropriate cases, results in effective treatment (22).

In the evaluation of the efficacy of treatment in CTS, many indicators of the severity of the clinical symptoms, functional evaluations, signs of physical examination, and questionnaires are available; however, there are limited number of studies about the morphological changes following treatment. Imaging techniques, such as computed tomography and X-Ray, can only indicate bony stenosis, fractures, and calcification of the soft tissue. However, MR imaging can be useful in revealing the causes of nerve compression or elongation. MRI studies carried out on CTS have provided an insight into the pathophysiology of idiopathic CTS. Proximal enlargement of the CSA of the median nerve in the carpal tunnel, greater signal intensity over the median nerve (MN) and palmar bowing of the transverse carpal ligament (TCL), are the

typical indicators of idiopathic CTS (23). Other potential indicators of CTS on MRI include increases in CSA area, flattening of the MN and peritendon pathology (24). Nevertheless, it is still MRI that provides the greatest diagnostic sensitivity for idiopathic CTS (25).

There are a limited number of studies in the literature evaluating the efficacy of treatment for CTS by taking measurements using MRI (26-28). In the study of Aoki et al., the efficacy of steroid injections was evaluated using MRI, by the median nerve T2 signal, and flattening ratio, and a statistically significant improvement was established. Schmid et al. evaluated the efficacy of splinting and exercise using MRI, by the signal intensity of the median nerve, and the measurement of the palmar bowing of the carpal tunnel; they determined a statistically significant improvement of the median nerve signal intensity only at the proximal region of the canal (26-28).

In our study, as determined by the measurements of both observers, the median nerve CSA at the radiocarpal level was found to be significantly larger in the pre- and post-treatment periods, compared with the

median nerve CSA at the hamate level. Enlargement at the proximal level has previously been demonstrated in some studies, and the results of our study support these findings (23, 29).

Contradictory to our results, Momose et al. conducted a study including patients who underwent endoscopic tunnel release, and the median nerve CSA at the level of the hamate bone, was found to be larger following surgery, compared with the value ascertained before surgery (27). The median nerve CSA at the level of the pisiform bone did not differ significantly between the pre- and post-treatment measurements. However, this study included only patients who underwent endoscopic carpal tunnel release. Our study included the patients who underwent open surgery, and the participation of other treatment groups in the study makes the patient group more heterogeneous. Further studies are necessary to separately evaluate each treatment method.

The measurements of the two observers were found to be compatible with one another, and this finding leads us to consider that the measurements taken at the radiocarpal level may be more reliable in evaluating the efficacy of treatment.

Statistically significant correlations did not exist between the pre- and post-treatment measurements conducted by the first and second observers at the radiocarpal and hamate levels, and the pre- and post-treatment values of the BQSS and BQFSS. Moreover, changes in the post-treatment measurements performed by the first and second observers at the radiocarpal joint and hamate levels, did not correlate significantly with the changes in post-treatment values of the BQSS and BQFSS, relative to their pretreatment levels. We could not find a study in the literature that evaluates the correlations between CSA measurements on MRI, and the symptom severity and function. This subject also requires further investigations.

In conclusion, MRI is a valuable investigative technique for use with CTS patients, for the diagnosis

of idiopathic CTS but it is expensive and may not be feasible for daily routine. Measurements of the median nerve CSA, specifically those made at the proximal region of the canal, are important in evaluating the efficacy of treatment. The compatibility between the different observers has led us to consider that the measurements are objective. Further studies are needed on this subject.

Acknowledgements: The results of this preliminary study were presented at the 7th Turkish Rheumatology Congress, Antalya, Turkey, in 2016.

Funding: No funding was received for this study.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Huisstede BM, Fridén J, Coert JH, Hoogvliet P. Carpal tunnel syndrome: hand surgeons, hand therapists, and physical medicine and rehabilitation physicians agree on a multidisciplinary treatment guideline-results from the European HANDGUIDE Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(12):2253-63.
2. Werner R, Andary M. Carpal tunnel syndrome: Pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(9):1373-81.
3. Rempel D, Evanoff B, Amadio PC, de Krom M, Franklin G, Franzblau A et al. Consensus criteria for the classification of carpal tunnel syndrome in epidemiologic studies. *Am J Public Heal.* 1998;88(10):1447-51.
4. Aroori S, Spence RAJ. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J.* 2008;77(1):6-17.
5. Ibrahim I, Khan WS, Goddard N, Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature. *Open Orthop J.* 2012;6(1):69-76.
6. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome. *Jama.* 1999;282(2):153-8.

7. Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology*. 2002;58(2):289-94.
8. Rask MR. Anterior interosseous nerve entrapment: (Kiloh-Nevin syndrome) report of seven cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;(142):176-81.
9. Ghasemi-Rad M, Nosair E, Vegh A, Mohammadi A, Akkad A, Lasha E et al. A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment. *World J Radiol*. 2014;6(6):284-300.
10. Ashworth NL. Carpal tunnel syndrome. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010. pii:1114.
11. Tascioglu F, Degirmenci NA, Ozkan S, Mehmetoglu O. Low-level laser in the treatment of carpal tunnel syndrome: Clinical, electrophysiological, and ultrasonographical evaluation. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):409-15.
12. Soyupek F, Yesildag A, Kutluhan S, Askin A, Ozden A, Uslusoy GA et al. Determining the effectiveness of various treatment modalities in carpal tunnel syndrome by ultrasonography and comparing ultrasonographic findings with other outcomes. *Rheumatol Int*. 2012;32(10):3229-34.
13. Chang YW, Hsieh SF, Horng YS, Chen HL, Lee KC, Horng YS. Comparative effectiveness of ultrasound and paraffin therapy in patients with carpal tunnel syndrome: a randomized trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):399.
14. Jablęcki C. Practice parameter for carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 1993;43(11):2406-9.
15. Aulisa L, Tamburrelli F, Padua R, Romanini E, Lo Monaco M, Padua L. Carpal tunnel syndrome: indication for surgical treatment based on electrophysiologic study. *J Hand Surg Am*. 1998;23(4):687-91.
16. Dilek B, Gözümlü M, Şahin E, Baydar M, Ergör G, El O et al. Efficacy of paraffin bath therapy in hand osteoarthritis: a single-blinded randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(4):642-9.
17. Jenkins PJ, Duckworth AD, Watts AC, McEachan JE. Corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome: a 5-year survivorship analysis. *Hand*. 2012;7(2):151-6.
18. Smith J, Wisniewski SJ, Finnoff JT, Payne JM. Sonographically guided carpal tunnel injections: the ulnar approach. *J Ultrasound Med*. 2008;27(10):1485-90.
19. Mintalucci DJ, Leinberry CF. Open versus endoscopic carpal tunnel release. *Orthop Clin North Am*. 2012;43(4):431-7.
20. Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, Daltroy LH, Hohl GG, Fossel AH et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1993;75(11):1585-92.
21. Sezgin M, Incel NA, Serhan S, Camdeviren H, As I, Erdoğan C. Assessment of symptom severity and functional status in patients with carpal tunnel syndrome: reliability and functionality of the Turkish version of the Boston Questionnaire. *Disabil Rehabil*. 2006;28(20):1281-5.
22. Buchberger W. Radiologic imaging of the carpal tunnel. *Eur J Radiol*. 1997;25(12):112-7.
23. Mesgarzadeh M, Schneck CD, Bonakdarpour A, Mitra A, Conaway D. Carpal tunnel: MR imaging. Part II. Carpal tunnel syndrome. *Radiology*. 1989;171(3):749-54.
24. Pasternack II, Malmivaara A, Tervahartiala P, Forsberg H, Vehmas T. Magnetic resonance imaging findings in respect to carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health*. 2003;29(3):189-96.
25. Jarvik JG, Yuen E, Haynor DR, Bradley CM, Fulton-Kehoe D, Smith-Weller T et al. MR nerve imaging in a prospective cohort of patients with suspected carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 2002;58(11):1597-602.

26. Aoki T, Oshige T, Matsuyama A, Oki H, Kinoshita S, Yamashita Y et al. High-resolution MRI predicts steroid injection response in carpal tunnel syndrome patients. *Eur Radiol.* 2014;24(3):559-65.
27. Momose T, Uchiyama S, Kobayashi S, Nakagawa H, Kato H. Structural changes of the carpal tunnel, median nerve and flexor tendons in MRI before and after endoscopic carpal tunnel release. *Hand Surg.* 2014;19(2):193-8.
28. Schmid AB, Elliott JM, Strudwick MW, Little M, Coppieters MW. Effect of splinting and exercise on intraneural edema of the median nerve in carpal tunnel syndrome-an MRI study to reveal therapeutic mechanisms. *J Orthop Res.* 2012;30(8):1343-50.
29. Wu H-TH, Schweitzer ME, Culp RW. Potential MR signs of recurrent carpal tunnel syndrome: initial experience. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(6):860-4.

ASSESSMENT OF BONE MORPHOLOGY AND STATUS OF MAXILLARY SINUS IN THE POSTERIOR MAXILLA: THREE-DIMENSIONAL ANALYSIS FOR IMPLANT THERAPY

Posteriyor Maksillanın Kemik Morfolojisi ve Maksiller Sinüsün Seyri:

İmplant Tedavisi için Üç Boyutlu Analiz

Duygu GÖLLER BULUT¹, Yıldray ŞİŞMAN²

¹Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Bolu Abant İzzet Baysal University, BOLU, TÜRKİYE

²Private Dentamer Oral and Dental Health Polyclinic, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, MERSİN, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: The purpose of this study was to assess morphologic features of alveolar bone supporting maxillary premolars and molars and to determine the relationship between maxillary sinus and teeth using cone beam computed tomography (CBCT).

Material and Methods: In CBCT scans of 100 patients, the thickness of both trabecular bone and cortical plates surrounding 652 posterior teeth were measured and the relationship between teeth and maxillary sinus was classified. Also, the angle between the teeth and the alveolar crest was measured.

Results: Of the teeth examined, 25 % were in contact with the inferior wall of maxillary sinus, 12% had penetrated the sinus and 63 % were far away from maxillary sinus. The closest root to the maxillary sinus floor was mesiobuccally root of second molar teeth with 1.3 mm distance. The teeth which had thinnest bone configuration were maxillary first premolars. There were no significant differences for measurements between sides and gender ($p>0.05$). Buccal bone thickness and distance to the maxillary sinus floor showed a negative correlation in molars ($p<0.001$ and 0.003).

Conclusion: In order to prevent possible complications, a three-dimensional analysis of the posterior maxilla and maxillary sinus is required before implant procedures to be performed on the maxillary posterior region.

Keywords: Bone thickness, CBCT, maxillary molars, maxillary premolars

Amaç: Bu çalışmanın amacı, maksiller premolar ve molar dişleri destekleyen alveoler kemiğin morfolojik özelliklerini ve maksiller sinüs ile dişler arasındaki ilişkiyi koni ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) kullanarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: 100 hastanın KIBT taramalarında, 652 arka dişi çevreleyen hem trabeküler kemik hem de kortikal kemik kalınlığı ölçüldü ve dişler ile maksiller sinüs arasındaki ilişki sınıflandırıldı. Ayrıca, dişlerin alveol kreti ile arasındaki açı ölçüldü.

Bulgular: İncelenen dişlerin % 25'i maksiller sinüsün alt duvarı ile temas halinde, %12'si sinüsün içinde, % 63'ü ise maksiller sinüsten uzaktaydı. Maksiller sinüs tabanına en yakın kök 1.3 mm mesafe ile ikinci molar dişlerin mezioyobukkal kökleri idi. En ince kemik konfigürasyonuna sahip dişler maksiller birinci premolardı. Taraflar ve cinsiyet arasında ölçümler açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bukkal kemik kalınlığı ve maksiller sinüs tabanına olan uzaklık, azı dişlerinde negatif korelasyon gösterdi ($p<0.001$ ve 0.003).

Sonuç: Olası komplikasyonları önlemek için, maksiller posterior bölgeye yapılacak implant işlemlerinden önce, posterior maksilla ve maksiller sinüsün üç boyutlu analizine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kemik kalınlığı, KIBT, maksiller molartlar, maksiller premolar



Correspondence / Yazışma Adresi:

Bolu Abant İzzet Baysal University F. of Dentistry,
Phone / Tel: +905446406640

Received / Geliş Tarihi: 08.04.2019

ORCID NO: ¹0000-0003-4260-2520 ²0000-0002-8450-3260

Dr. Duygu GOLLER BULUT

Dept. Oral and Maxillofacial Radiology, BOLU, TÜRKİYE

E-mail / E-posta: duyugoller@hotmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 15.12.2019

INTRODUCTION

The maxilla is the broadest bone among all face bones and it is formed by four parts; zygomatic, frontal, palatine and alveolar process. Alveolar process is the largest and spongiest part of the maxilla (1). It has socket spaces in which anterior and posterior teeth are located. Especially, posterior teeth have an important function in occlusion and chewing. When they are lost due to the poor caries, periodontal problems or other reasons, it is hard to rehabilitate because of its weak bone structure (1,2). Commonly partial prosthesis, crown and bridge restoration or dental implants are used for therapy (3). The use of dental implants is presently extensively accepted as a useful treatment for these patients (1-4). Success and survival rates of implants are 93% to 99% in long-term follow-up studies (1-4). But the cumulative success rate for maxillary implants has been presented to be less than that for mandibular implants (2). The edentulous posterior maxilla generally provides an inadequate amount of alveolar bone volume due to the atrophy of the alveolar bone and pneumatization of the maxillary sinus after tooth loss. As a result, maxillary dental implants inserted in reduced alveolar bone have commonly resulted in complications like the implant intruding into the maxillary sinus and mobility of implant (3,4).

For preserving the long-term integration of dental implant placement, many authors have highlighted that an adequate alveolar bone volume with good quality is necessary (2, 5-8). Cone beam computed tomography (CBCT) is a method that gives radiological imaging of bone structures in 3-dimensional (3D) projection. It has some advantages compared to medical computed tomography (CT) like shorter exposure time, lower radiation dose, and lower cost (9). Cortical and trabecular bone thickness can be accurately determined, and this is usually completed with a significantly lower effective dose compared with that of conventional CT (10-13). Therefore, topographic

analysis evaluated by 3D CT imaging using CBCT is an effective method for planning a safe and reliable treatment (2).

In this study, we aimed to clarify morphological characteristics of the maxillary posterior teeth in healthy jaws, particularly the buccal and palatal bone thickness around roots by cross-sectional CBCT images and to identify the relationship between the maxillary sinus and the maxillary posterior teeth using 3D-CBCT images. This study may provide useful information for the treatment intended for maxillary posterior teeth, so as to help lead to successful treatment outcomes.

MATERIALS AND METHODS

In this retrospective study, 100 CBCT scans taken for clinical examination were used. CBCT images had been taken because of the patients' previous dentomaxillofacial problems. Patients with osteoporosis, bone lesions, trauma history, developmental problems, and immunocompromised health status were excluded from the study. Good quality CBCT images with healthy maxillary molar regions without periodontal problems (horizontal and vertical bone loss) were analyzed. Fully erupted teeth with fully formed apices were observed.

Image Evaluation

The patient underwent imaging using the New Tom VG (Quantitative Radiology, Verona, Italy) with flat-panel detector-based CBCT (FPD-CBCT). Automatically determined X-ray parameters (kV, mA) (from scout views by the New Tom VG) were used. All patients were scanned in the supine position and images were obtained. The slice thickness scanned on all patients was 0.25 mm. Cases were enrolled provided that the scans showed the bilateral maxillary premolars, molars and inferior wall of the maxillary sinus in both sides.

Measurements

To eliminate interoperator error, a sole dentomaxillofacial radiology specialist with 3 years of experience on CBCT imaging reconstructed the cross-sectional and sagittal CBCT images, plotted the landmarks, and measured linear items and interangles of all patients. The measurements were made on cross-sectional images of CBCT by using the method of Yoshimine et al. (2) First premolars with two root and second premolar with two fused roots were determined to have standardization. The cross-sectional images of CBCT were set up with the mesiodistally center line of each premolar teeth and each root of maxillary molar teeth (Figure 1a-c). The measurement items were as follows; 1: maximum width of the teeth in the cervical region, 2: maximum bone thickness between the buccal and palatal alveolar plates, 3a: maximum buccal alveolar bone width in the midpoint of the buccal root (mesiobuccally root for molar), 3b: horizontal bone width between the buccal root apex (mesiobuccally root apex for molar) and the buccal alveolar plate, 3c: minimum vertical distance between the buccal root apex (mesiobuccally root apex for molar) and the maxillary sinus floor, 4a: maximum palatal alveolar bone width in the midpoint of the palatal root, 4b: horizontal bone width between the palatal root apex and the palatal alveolar plate, 4c: minimum vertical distance between the palatal root apex and the maxillary sinus floor, 5: distance between the apices of

the palatal and buccal roots (mesiobuccally roots for molar), 6: maximum cortical width of the maxillary sinus floor closest to the apex of the root, and for molar teeth ; 7a: horizontal bone width between the midline of distobuccally root apex and the buccal alveolar plate, 7b: horizontal bone width between the apex of distobuccally root apex and the buccal alveolar plate. 7c: minimum vertical distance between the distobuccally root apex and the maxillary sinus floor, 7d: distance between the apices of the distobuccally and palatal roots (Figure 2a).

As an angular measurement, the internal angle (α) designed by the long axis of the teeth and that of the alveolar bone on the maxillary posterior teeth were evaluated (Figure 2b). The long axis of the tooth was determined as the line that went through the crown and root around which the substance of a tooth was most symmetrically distributed. The correlation between the internal angle (α) and the linear items measured on the cross-sectional CBCT image was evaluated to gain valuable data for implant placement. The relationship between the roots of teeth and the maxillary sinus was classified in 5 groups and shown in Figure 3: group 1; the roots far away from sinus floor, group 2; the root apices in contact with sinus floor, group 3; buccal roots penetrating the sinus cavity, group 4; palatal roots penetrating the sinus cavity, group 5; both buccal and palatal roots penetrating the sinus cavity.

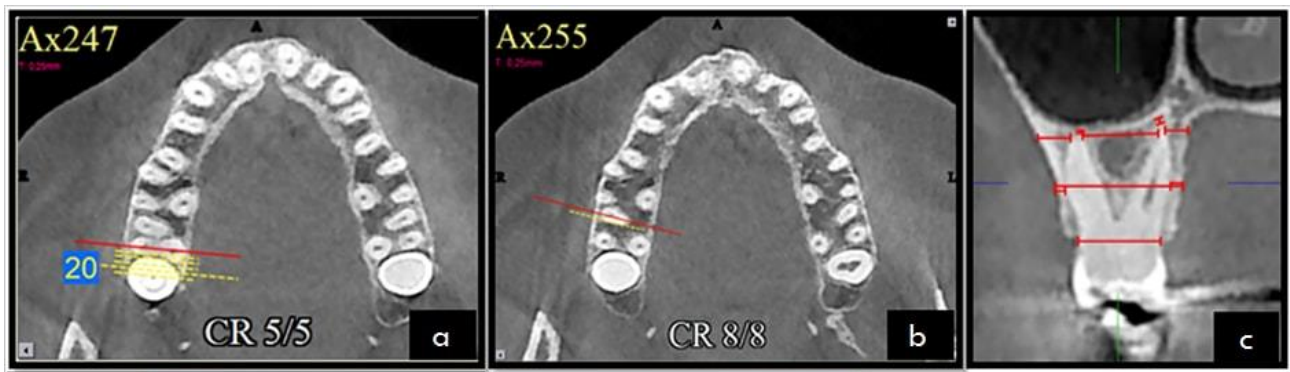


Figure 1a: Mesiodistally center line of distobuccally and palatal root of right maxillary second molar on axial CBCT section. **b)** Center line of mesiobuccally root of right maxillary second molar on axial CBCT section. **c)** Display of linear measurements made on molar tooth on cross-section CBCT image.

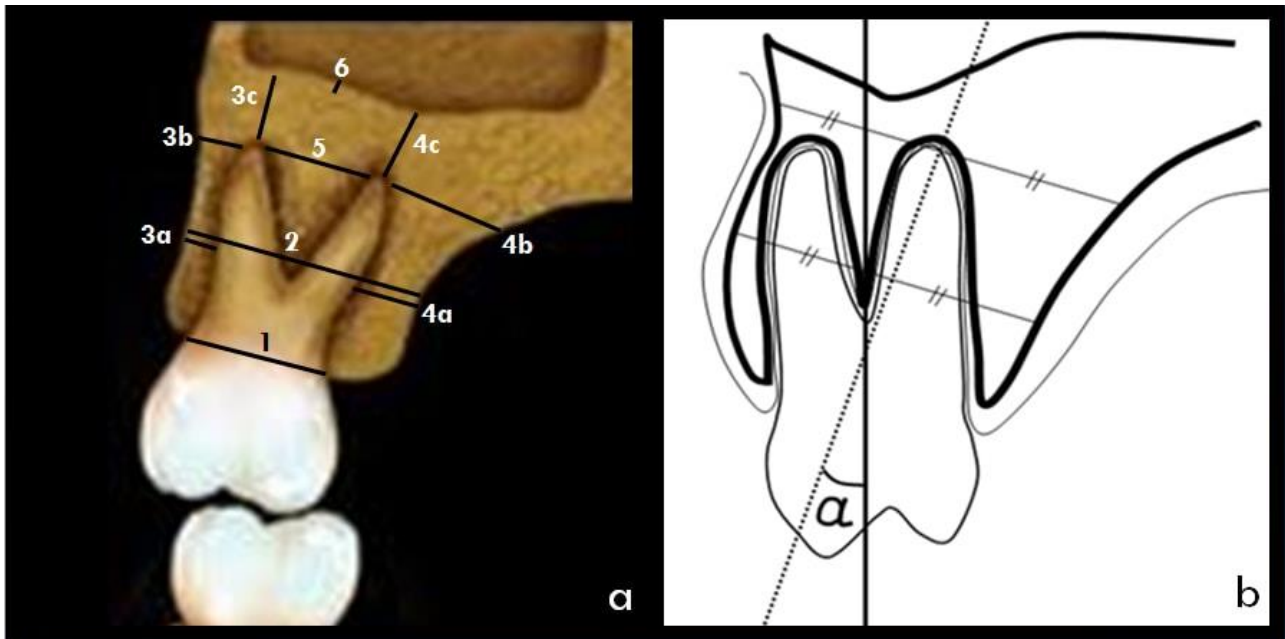


Figure 2a: Schematic illustrations of linear measurements on the maxillary first molar teeth, **b)** Schematic illustrations of angular measurement on the maxillary first premolar teeth (α).

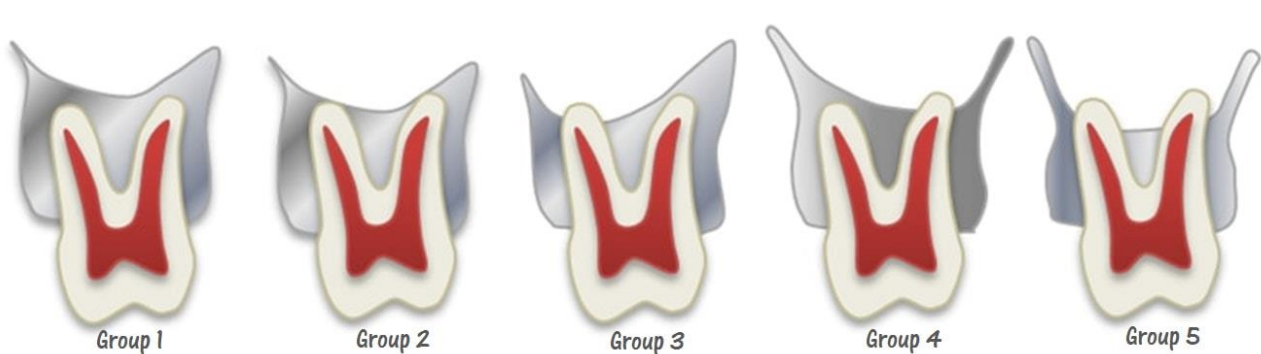


Figure 3: Schematic presentation of the groups defining the root relationship with the maxillary sinus: Group 1; the root is far away from sinus floor, Group 2; The root apex is contacted with sinus floor, Group 3; buccal root is penetrated in the sinus cavity, Group 4; palatal root is penetrated the sinus cavity, Group 5; both buccal and palatal roots are penetrated the sinus cavity.

Statistical Analysis

All data were evaluated using Package for the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Categorical variables were shown by n and % values. The correlations between the items were analyzed using Spearman's and Pearson's correlation coefficient. Statistical significance was determined at the level of

$p < 0.05$. The values were tabulated; the minimum and maximum average and standard deviations (SDs) were calculated for all parameters studied. T-tests were used to compare measurements between sides and genders. To assess the intra-examiner calibration, 20% CBCT images were measured again and the intra-observer correlation coefficient was 0.95 for all measurements.

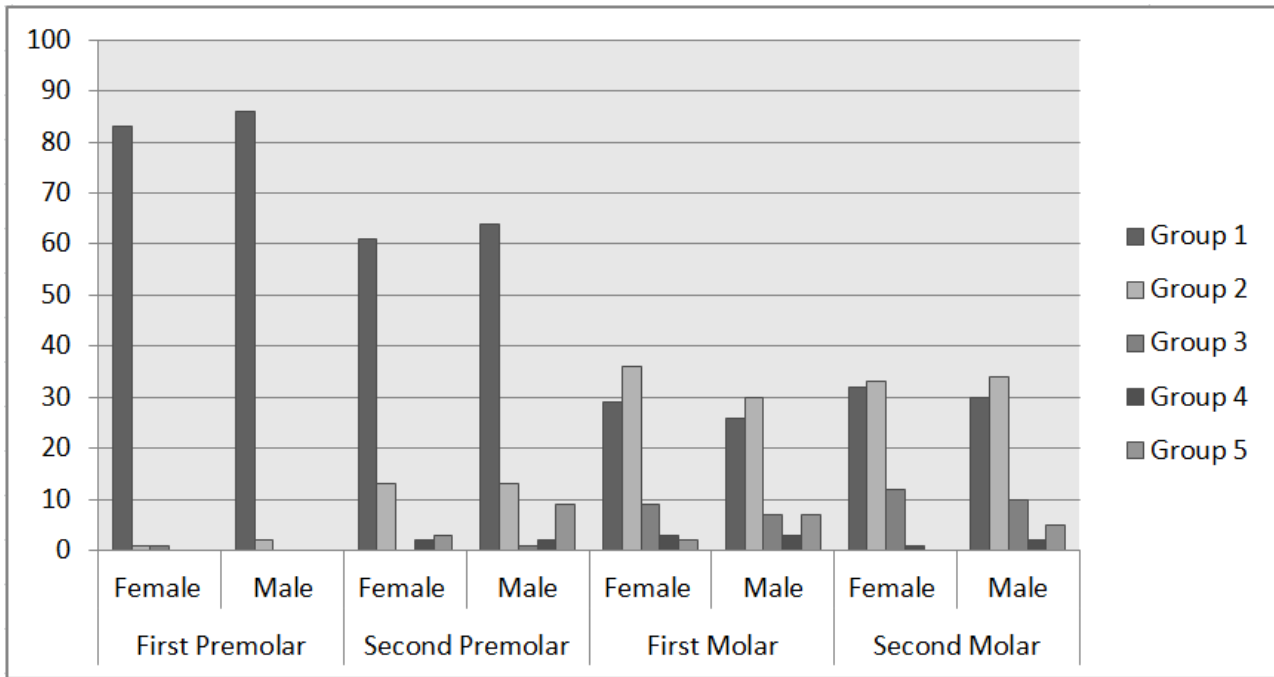


Figure 4: A graph showing the distribution of groups according to sexes and posterior teeth. Group 1-5 shows the relation between the maxillary sinus floor and tooth roots.

RESULTS

CBCT images of 100 patients consisted of 51 men and 49 women with an average age of 35.21 years (range, 22–65 years) who met our inclusion criteria. A total of 652 posterior teeth; 341 maxillary premolar teeth (168 first premolar and 173-second premolar) and 311 maxillary molar teeth (152 first molar and 159-second molar) were detected. The relationship between teeth and maxillary sinus were shown in Figure 4. When we considered the premolar teeth, 86.2% had a distance between maxillary sinus, 8.8% were in contact with sinus floor and 5% were in the maxillary sinus. Among the molar teeth, 38% had a distance between maxillary sinus, 42% were in contact with sinus floor and 20% were in the maxillary sinus.

The minimum and maximum values and standard deviation of each item measured on the cross-sectional images of CBCT are shown in Table 1 for premolar teeth and in Table 2 for molar teeth. The closest root to the maxillary sinus floor was mesiobuccally root of

second molar teeth with 1.3 mm distance and the farthest root was the buccal root of first premolar teeth with 6.6 mm. The distance between the buccal root apexes of molars and the buccal alveolar bone plate (items no. 3b) and the shortest distance from the buccal root apexes of molars to the maxillary sinus floor (item no.3c) showed a negative correlation ($p < 0.001$ and 0.003) (Table 3). Conversely, the distance between the apex of the buccal and palatal the roots (item no. 5) and the maximum width between the buccal and the palatal alveolar bone plates (item no. 2) exhibited a positive correlation ($p = 0.045$). The means and standard deviations of the angular measurements are shown in Table 4. The internal angle (a) formed by the long axis of the teeth and alveolar bone was higher at premolar region compared to molars. It was 9.88 degrees (range, 0.4–30.0 degrees) at the maxillary first premolars and 7.83 degrees (range, 1.0– 22.0 degrees) at the maxillary second premolars, respectively.

Table 1: Descriptive values of the measurement results made on the maxillary first and second premolar teeth and adjacent anatomical structures (mm)

		Number of items										
Gender		1*	2*	3a*	3b*	3c*	4a*	4b*	4c*	5*	6*	
First Premolar Teeth	Male	Min.	6,6	8,1	0	0	0	0	0	0,5	0	0,1
		Max.	15,2	18	3,3	8,7	22,9	4,5	9,7	23,5	6	1,8
		Mean	8,5	10,4	1,1	1,1	6,2	2,2	4,7	5,4	2,7	0,9
		SD	1	1,5	0,8	1,4	3,9	1	2,1	3,9	1,4	0,3
	Female	Min.	6,1	6,8	0	0	0	0	1,3	0,6	0	0
		Max.	11	13,3	2,4	7,6	7,3	5,1	10,8	17,1	11	1,3
		Mean	8,3	9,9	1	0,8	7,9	2,1	4,9	6,9	3,1	0,9
		SD	0,9	1,3	0,6	1	8,5	1	1,9	3,6	2,1	0,3
	Total	Min.	6,1	6,8	0	0	0	0	0	0,5	0	0
		Max.	15,2	18	3,3	8,7	22,9	5,1	10,8	23,5	11	1,8
		Mean	8,4	10,2	1	1	6,6	2,2	4,8	6	2,8	0,9
		SD	1	1,4	0,7	1,2	6,6	1	2	3,8	1,8	0,3
Second Premolar Teeth	Male	Min.	6,6	7,8	0	0	0	1	2,3	0	0	0
		Max.	11,6	14	3,8	10	17,3	9,1	9,5	11,2	5,8	1,8
		Mean	8,6	10,6	1,8	2,4	2,9	2,6	5,8	1,9	3	0,7
		SD	0,8	1,3	0,9	1,7	3,5	1,1	1,6	2,5	1,4	0,4
	Female	Min.	6,2	7,6	0	0	0	0,5	3,5	0	0	0
		Max.	11,2	13,8	5	9,5	12,7	6,7	10,8	9,1	6,4	1,5
		Mean	8,5	10,5	1,9	2,1	3,5	2,3	6,2	3	3,1	0,8
		SD	0,9	1,3	1	1,6	3,1	1	1,7	2,7	1,7	0,3
	Total	Min.	6,2	7,6	0	0	0	0,5	2,3	0	0	0
		Max.	11,6	14	5	10	17,3	9,1	10,8	11,2	6,4	1,8
		Mean	8,5	10,6	1,8	2,3	3,2	2,5	6	2,3	3	0,8
		SD	0,9	1,3	0,9	1,6	3,3	1,1	1,6	2,6	1,5	0,4

Min: Minimum value, Max: Maximum value, SD: Standard Deviation. *Number abbreviations: 1; the thickness of the cervical region of the tooth, 2, the maximum thickness of the alveolar bone, 3a-c, bone thickness supporting the buccal root (a, middle triple, b, apex, c, distance to sinus floor), 4a-c; bone thickness supporting palatal root (a, middle triple, b, apex, c, distance to sinus floor) 5; maximum distance between buccal and palatal tooth roots, 6; cortical bone thickness of the sinus floor.

Table 2: Descriptive values of the measurement results made on the maxillary first and second molar teeth and adjacent anatomical structures (mm)

Gender	Values	1*	2*	3a*	3b*	3c*	4a*	4b*	4c*	5*	6*	7a*	7b*	7c*	7d*	
First Molars	Male	Min.	7,8	11,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		Max.	12,6	17,3	3,0	5,7	14,1	3,1	6,5	13,8	11,9	1,8	32,0	12,5	14,6	10,8
		Mean	10,2	14,4	1,0	2,1	2,0	1,3	2,4	1,8	7,4	0,5	2,1	2,6	1,8	6,1
		SD	1,0	1,5	0,9	1,7	3,0	0,7	1,3	3,0	2,4	0,4	3,7	2,5	2,9	2,1
	Female	Min.	8,2	11,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		Max.	13,1	17,0	3,8	6,3	12,0	2,8	6,6	10,3	13,2	12,3	5,8	6,5	12,3	11,5
		Mean	10,3	14,4	1,1	1,8	2,0	1,0	2,1	2,2	8,0	0,8	1,8	2,0	1,8	7,3
		SD	0,9	1,3	0,8	1,7	2,9	0,7	1,2	2,7	2,4	1,4	1,2	1,7	2,6	2,4
	Total	Min.	7,8	11,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		Max.	13,1	17,3	3,8	6,3	14,1	3,1	6,6	13,8	13,2	12,3	32,0	12,5	14,6	12,5
		Mean	10,3	14,4	1,1	1,9	2,0	1,1	2,2	2,0	7,7	0,7	1,9	2,3	1,8	7,2
		SD	0,9	1,4	0,9	1,7	3,0	0,7	1,3	2,8	2,4	1,0	2,7	2,1	2,7	2,2
Second Molars	Male	Min.	8,3	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		Max.	13,5	18,7	6,1	10,5	11,6	4,3	8,0	10,8	11,9	1,5	6,3	9,3	11,8	10,5
		Mean	10,5	14,5	2,2	3,9	1,6	1,5	2,2	2,5	6,0	0,5	2,4	3,1	2,1	5,7
		SD	1,1	1,6	1,2	2,1	2,9	0,8	1,5	3,0	2,5	0,4	1,3	2,0	3,1	2,3
	Female	Min.	8,0	10,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		Max.	12,3	18,1	5,5	9,3	8,8	3,5	5,3	9,3	12,1	1,3	4,6	23,0	10,1	10,9
		Mean	10,3	14,5	2,3	4,2	1,0	1,6	2,1	1,9	6,2	0,6	2,2	3,4	1,5	5,8
		SD	1,1	1,4	1,0	1,8	1,7	0,9	1,2	2,3	2,6	0,3	1,2	3,0	2,2	2,6
	Total	Min.	8,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		Max.	13,5	18,7	6,1	10,5	11,6	4,3	8,0	10,8	12,1	1,5	6,3	23,0	11,8	11,5
		Mean	10,4	14,5	2,3	4,1	1,3	1,6	2,2	2,2	6,1	0,6	2,3	3,3	1,8	5,6
		SD	1,1	1,5	1,1	2,0	2,4	0,8	1,4	2,7	2,6	0,4	1,3	2,5	2,7	2,3

Min: Minimum value, Max: Maximum value, SD: Standard Deviation. *Number abbreviations: 1; the thickness of the cervical region of the tooth, 2; the maximum thickness of the alveolar bone, 3a-c; bone thickness supporting the mesiobuccally root (a, middle triple, b, apex, c, distance to sinus floor), 4a-c; bone thickness supporting palatal root (a, middle triple, b, apex, c, distance to sinus floor) 5; maximum distance between buccal and palatal roots, 6; cortical bone thickness of the sinus floor, 7 a-c; bone thickness supporting the distobuccally root (a, middle triple, b, apex, c, distance to sinus floor).

The internal angle (a) at the maxillary premolars and the vertical distance between the apices of both the buccal and palatal roots on the premolars and the maxillary sinus floor (items no. 3c and 4c) showed a positive correlation (p=0.018, 0.008, and 0.033, 0.034 respectively) (Table 5). The horizontal bone thickness was thinnest on the buccal plate of first premolar teeth and midline of mesiobuccally and distobuccally root of the maxillary first molar. Buccal roots of teeth had thinner bone configurations surrounding it than palatal roots. There was no significant difference for linear measurements between sides and gender (p>0.05).

Table 3: Correlation between buccal bone thickness (No.3b) and distance of root to the sinus wall (No. 3c)

Analysed Teeth	rho	P
First Molar		
No. 3b and No 3c	-0,508	<0,001
Second Molar		
No. 3b and No 3c	-0,233	0,003

rho: correlation coefficient, p<0.05

Table 4: Descriptive values of the Angular measurements between the long axis of maxillary posterior teeth and the long axis of alveolar bone.

Tooth Number	Min.	Max.	Mean	SD.
14	0,4°	20,4°	8,88°	3,86°
15	1,0°	22,0°	7,35°	3,84°
24	2,1°	30,0°	12,04°	4,61°
25	2,9°	18,8°	9,93°	4,01°
16	0,3°	34,0°	5,43°	4,06°
17	1°	21,2°	7,70°	3,98°
26	1,9°	13,4°	5,23°	2,44°
27	1,5°	16,7°	6,56°	3,16°

Min: Minimum value, Max: Maximum value, SD: Standard Deviation.

Table 5: Correlation between the Angular and Linear items measured

Analysed Teeth	Correlation coefficient	
First premolar	Rho	p
item no. 3c and α	0,181	0,018
item no. 4c and α	0,252	0,008
Second premolar	Rho	p
item no. 3c and α	0,165	0,033
item no. 4c and α	0,332	0,034

Correlation analysis p< 0.05

DISCUSSION

In this study, we to analyze the topographic anatomy of the maxillary posterior teeth and maxillary sinus using 3D images on CBCT and to provide clinicians with

beneficial information for sinus augmentation, periapical surgery and immediate dental implant treatment (2). Only a panoramic radiograph is accessible to the dental clinicians in most cases, and limited clinicians demand a CBCT (14). In the study of Freisfeld et al. that intended to compare the relationship between maxillary teeth and the inferior wall of maxillary sinus, CTs and panoramic radiographs of 30 patients were inspected (15). The anatomic relationships between the sinus and roots of maxillary teeth as measured by panoramic radiographs were considerably dissimilar from those measured by CT. Because of the disadvantages such as vertical and horizontal magnification, superposition of anatomic structures, and absence of cross-sectional images that

are related to panoramic radiographs, this study was conducted using CBCT images (16).

Due to the close anatomical association between the roots of maxillary posterior teeth and the floor of maxillary sinus, periapical surgery and tooth extraction can cause oroantral communication and this complication allows bacteria from resected root tips and infected periapical tissue to be displaced into the maxillary sinus and cause chronic or acute sinusitis. (16-18) Complications are seen much more in the maxillary first molar side (19-22).

The root apices of the maxillary premolars are commonly located farther from the floor of the maxillary sinus than molars (2). In the study of Eberhardt et al. it is reported that the distance between the root apices of the maxillary posterior teeth and the inferior wall of maxillary sinus changes; it is 7.05 mm on the palatal root of the first premolar and 0.83 mm on the mesiobuccally root of the second molar (23). In another study by Kwak et al. they used CT images and defined five vertical relationships (7). They found that the most frequent relationship was type one in which roots had no contact with the inferior wall of the sinus. However, in this study the closest root to the inferior wall of the sinus was the apex of the distobuccally root of the second molar with average 2.74 mm and farthest root from the inferior wall of the maxillary sinus was the palatal root of the first premolar with average 6.27 mm. Kılıç et al. found that the first premolar root apex was farthest and the second molar distobuccally root apex was closest to the sinus floor on both sides (right and left) (16). In our study, in 20% of examined molars, the roots had penetrated maxillary sinus, in 42% the root apexes contacted to the inferior wall of maxillary sinus. The closest root to the maxillary sinus floor was mesiobuccally root of second molar teeth with 1.3 mm distance, same with previous studies (24, 25). Evaluation of the relationship between molar teeth and maxillary sinus is essential to reduce complications that occur in the molar side of maxillary sinus

(21,22,26,27). Also it is suggested that the distance between the maxillary posterior teeth root apex and maxillary sinus floor has a tendency to reduce toward the posterior region (2,7,15,23).

Over the years, dental implant therapy has evolved towards a usual and likely treatment option and success rates exceeding 95% have been reported. Systematic and local disease condition, smoking habits, metabolic bone disease, radiotherapy and many other clinical circumstances and variables have been reported to have a potential effect on implant success. In view of that, as all these circumstances and variables can directly or indirectly change bone conditions, it is clear that we must pay attention to the local bone quality and quantity during the pre-surgical dental implant planning period (28).

The morphologic characteristic of maxillary posterior teeth is important for the selection of a suitable method in patients undergoing post-extraction immediate dental implant placement. Nevertheless, only limited information is presented about the important morphologic characteristic of alveolar bone on the maxillary posterior region in immediate implant patients before tooth extraction (2). The dental implant failure rate tends to be higher in a reduced bone quality region because implants rely on the adjacent bone for their support and stabilization (28).

Bone thickness around roots of posterior teeth is important for long survival time of teeth and after extraction remaining bone surround socket is also essential for immediate implant loading (6). In the study of Kwak et al. among maxillary posterior teeth, the distance from the buccal root apex to the buccal alveolar bone plate was the shortest at the first premolar area with a mean of 1.99 mm and the maximum bucco-palatal alveolar bone width was shortest at the first premolar area with a mean of 11.52 mm (7). As a result of this study, buccal bone thickness is solid than palatal one. The buccal alveolar bone was thinnest on the maxillary first premolars same as the

previous studies (2,7). The buccal alveolar bone thickness has an effect on the facial convexity of the alveolar process at the emerging implant crown. Thus at the time of extraction, we must make every effort to avoid unnecessary damage to the buccal alveolar bone of the maxillary posterior teeth. Clinicians should determine the remaining bone configuration of posterior teeth before any treatment.

The cortical thickness of the inferior wall of the maxillary sinus is necessary for successful augmentation of the maxillary sinus floor. Likewise, the thickness of the maxillary sinus floor and its association with the adjacent teeth are essential for estimating the prognosis of sinus augmentation (2). The result of previous studies and this study indicates that the cortical thickness of the inferior wall of the maxillary sinus reduces in the molar side (2,7,29).

The association between the angle of dental implants and the position of the inferior wall of the maxillary sinus is crucial to insert the dental implant appropriately. The results of this study show that the mean angle between maxillary first premolar and alveolar bone was greater than other maxillary posterior teeth. Furthermore, similar to the previous study the internal angle and the vertical distance between the root apex and the inferior wall of the maxillary sinus showed a positive correlation on the maxillary premolars (2). These findings indicate that the angle shown at a high position on the inferior wall of the maxillary sinus was larger than that at a low position on the maxillary premolars. The many conventional dental implant treatments at high positions on the floor of maxillary sinus have tended to involve insertion of long dental implants on the alveolar bone along the long axis of the tooth. Thus, we advise that the estimation of the angle between long axis of teeth and the alveolar bone and determination of the position of the inferior wall of the maxillary sinus is important to suitably insert dental implants into the alveolar bone on the maxillary premolars.

For successful maxillary dental implant treatment, especially immediate implant therapy or sinus augmentation with minimal complications, it is essential to determine the morphological characteristics of the alveolar bone and the relationship between maxillary posterior teeth and maxillary sinus. Dentists should be ready to solve problems during operation by knowledge of the morphology of teeth and surrounding bone in the posterior maxilla. This study provides useful information for the next studies which intend to search maxillary posterior bone structure.

Ethics Committee Approval: Ethics Committee approval for this study was obtained from the Ethics Committee of Erciyes University, Turkey (Date: 03.04.2015; Decision No: 2015-166).

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Calandriello R, Tomatis M. Simplified Treatment of the Atrophic Posterior Maxilla via Immediate/Early Function and Tilted Implants: A Prospective 1-Year Clinical Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005;7(1):1-2.
2. Yoshimine S-i, Nishihara K, Nozoe E, Yoshimine M, Nakamura N. Topographic analysis of maxillary premolars and molars and maxillary sinus using cone beam computed tomography. *Implant Dent.* 2012;21(6):528-35.
3. Atalay B. Rehabilitation of severe atrophied maxillas with zygomatic implants. *J Istanb Univ Fac Dent.* 2010;44(2):133.
4. Waite DE. Maxillary sinus. *Dent Clin North Am.* 1971;15(2):349.
5. Narang S, Narang A, Jain K, Bhatia V. Multiple immediate implants placement with immediate loading. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(5):648.
6. Loveless TP, Kilinc Y, Altay MA, Flores-Hidalgo A, Baur DA, Queresy FA. Hounsfield unit

- comparison of grafted versus non-grafted extraction sockets. *J Oral Sci.* 2015;57(3):195-200.
7. Kwak H, Park H, Yoon H, Kang M, Koh K, Kim H. Topographic anatomy of the inferior wall of the maxillary sinus in Koreans. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(4):382-8.
 8. Pagin O, Centurion BS, Rubira-Bullen IRF, Capelozza ALA. Maxillary sinus and posterior teeth: accessing close relationship by cone-beam computed tomographic scanning in a Brazilian population. *J Endod.* 2013;39(6):748-51.
 9. De Vos W, Casselman J, Swennen G. Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(6):609-25.
 10. Neugebauer J, Ritter L, Mischkowski RA, Dreiseidler T, Scherer P, Ketterle M et al. Evaluation of maxillary sinus anatomy by cone-beam CT prior to sinus floor elevation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2010;25(2):258-65.
 11. Nowzari H, Molayem S, Chiu CHK, Rich SK. Cone beam computed tomographic measurement of maxillary central incisors to determine prevalence of facial alveolar bone width ≥ 2 mm. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14(4):595-602.
 12. Hashimoto K, Kawashima S, Araki M, Iwai K, Sawada K, Akiyama Y. Comparison of image performance between cone-beam computed tomography for dental use and four-row multidetector helical CT. *J Oral Sci.* 2006;48(1):27-34.
 13. Loubele M, Van Assche N, Carpentier K, Maes F, Jacobs R, van Steenberghe D et al. Comparative localized linear accuracy of small-field cone-beam CT and multislice CT for alveolar bone measurements. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiology Endod.* 2008;105(4):512-8.
 14. Sharan A, Madjar D. Correlation between maxillary sinus floor topography and related root position of posterior teeth using panoramic and cross-sectional computed tomography imaging. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(3):375-81.
 15. Freisfeld M, Drescher D, Schellmann B, Schüller H. The maxillary sixth-year molar and its relation to the maxillary sinus. A comparative study between the panoramic tomogram and the computed tomogram. *Fortschritte der Kieferorthopädie.* 1993;54(5):179-86.
 16. Kilic C, Kamburoglu K, Yuksel SP, Ozen T. An assessment of the relationship between the maxillary sinus floor and the maxillary posterior teeth root tips using dental cone-beam computerized tomography. *Eur J Dent.* 2010;4(4):462.
 17. Ericson S, Finne K, Persson G. Results of apicoectomy of maxillary canines, premolars and molars with special reference to oroantral communication as a prognostic factor. *Int J Oral Surg.* 1974;3(6):386-93.
 18. Ioannides C, Borstlap W. Apicoectomy on molars: a clinical and radiographical study. *Int J Oral Surg.* 1983;12(2):73-9.
 19. Schulze R, Heil U, Groß D, Bruellmann D, Dranischnikow E, Schwanecke U et al. Artefacts in CBCT: a review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2011;40(5):265-73.
 20. Sgaramella N, Tartaro G, D'amato S, Santagata M, Colella G. Displacement of dental implants into the maxillary sinus: A retrospective study of twenty-one patients. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(1):62-72.
 21. Sharan A, Madjar D. Maxillary sinus pneumatization following extractions: a radiographic study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* 2008;23(1):48-56.
 22. Ganz SD. Bone grafting assessment: focus on the anterior and posterior maxilla utilizing advanced 3-

- D imaging technologies. *Dent Implantol Update*. 2009;20(6):41-8.
23. Eberhardt JA, Torabinejad M, Christiansen EL. A computed tomographic study of the distances between the maxillary sinus floor and the apices of the maxillary posterior teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73(3):345-7.
24. Ibrahim N, Parsa A, Hassan B, van der Stelt P, Aartman IH, Wismeijer D. Accuracy of trabecular bone microstructural measurement at planned dental implant sites using cone-beam CT datasets. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(8):941-5.
25. Draenert FG, Gebhart F, Neugebauer C, Coppenrath E, Mueller-Lisse U. Imaging of bone transplants in the maxillofacial area by NewTom 9000 cone-beam computed tomography: a quality assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(1):31-5.
26. Maillet M, Bowles WR, McClanahan SL, John MT, Ahmad M. Cone-beam computed tomography evaluation of maxillary sinusitis. *J Endod*. 2011;37(6):753-7.
27. Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Taschieri S, Weinstein R. Systematic review of survival rates for immediately loaded dental implants. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2006;26(3):249-63.
28. Pauwels R, Jacobs R, Singer SR, Mupparapu M. CBCT-based bone quality assessment: are Hounsfield units applicable? *Dentomaxillofac Radiol*. 2015;44(1):20140238.
29. Harrison DF. Surgical anatomy of maxillary and ethmoidal sinuses-a reappraisal. *The Laryngoscope*. 1971;81(10):1658-64.

ULTRASONOGRAFİ REHBERLİĞİNDE PERKÜTAN KESİCİ KARACİĞER BİYOPSİSİ (PARANKİM VE LEZYON): KLİNİK DENEYİMİMİZ

*Ultrasound-Guided Percutaneous Tru-Cut Liver Biopsy (Parenchymal and Lesion):
Our Clinical Experience*

Adnan ÖZDEMİR¹, Mehmet Hamdi ŞAHAN²

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Ultrasonografi rehberliğinde yapılan perkütan kesici karaciğer parankim/lezyon biyopsilerinin nedenleri, tanı alma oranları, komplikasyonları ve histopatolojik tanılarında klinik tecrübemizin paylaşılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ocak 2017-1 Mart 2019 tarihleri arasında, ultrasonografi rehberliğinde 18 gauge kesici otomatik biyopsi iğnesi ile girilerek perkütan karaciğer parankim/lezyon biyopsisi yaptığımız hastalar tespit edildi. Lezyon ve parankim biyopsisi olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta; komplikasyon, tanı alma oranı, biyopsi nedenleri ve hepatit varlığı değerlendirildi. Lezyon biyopsilerinde; lezyonun sayısı, lokalizasyonu, büyüklüğü, ekojenitesi, kistik-solid komponent varlığı, histopatoloji sonuçları, parankim biyopsilerinde fibrozis skorları değerlendirildi.

Bulgular: Karaciğer biyopsisi yapılan 70 hastanın 47'si erkek (yaş ortalaması 43.1±19.8 /yıl), 23'ü kadın (yaş ortalaması 48.3±15.8 /yıl) idi. Hastalardan 21'inde lezyon biyopsisi yapılırken, 49'unda parankim biyopsisi yapıldı. Parankim/lezyon biyopsi yapılan hastalarımızın 66 (%94.3)'sına tanı konuldu. Biyopsi sonrası 66 hastada komplikasyon görülmedi, ancak 3 (%4.3) hastada ağrı ve 1 (%1.4) hastada kanama komplikasyonları gözlemlendi. Lezyon dışında, biyopsi yapılma nedenleri viral ve viral olmayan karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği idi. Parankim biyopsilerimizin %81.6'sında kronik hepatit saptandı. Parankim biyopsisi ile lezyon biyopsisi komplikasyon ve tanı alma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p > 0.05).

Sonuç: Ultrasonografi rehberliğinde yapılan perkütan kesici karaciğer parankim/lezyon biyopsileri yüksek tanı oranı ve düşük komplikasyon oranları ile güvenilir bir tanı yöntemidir.

Objective: The aim of this study was to share our clinical experience in ultrasound-guided percutaneous liver parenchymal/lesion biopsies, causes, diagnostic rates, complications and histopathological diagnosis.

Material and Methods: From January 1, 2017 - March 1, 2017, patients who underwent percutaneous liver parenchymal/lesion biopsy were detected by an ultrasound-guided 18 gauge automatic tru-cut biopsy needle. Lesion and parenchymal biopsy were divided into two groups. Both groups; complications, diagnosis rate, biopsy causes and presence of hepatitis were evaluated. In lesion biopsies; number, localization, size, echogenicity, presence of cystic-solid components, histopathology results, and fibrosis scores in parenchyma biopsies were evaluated.

Results: Of the 70 patients who underwent liver biopsy, 47 were male (mean age 43.1±19.8) and 23 were female (mean age 48.3±15.8). Lesion biopsy was performed in 21 patients, and parenchymal biopsy was performed in 49 patients. Sixty-six of our patients who underwent parenchyma/lesion biopsy were diagnosed (94.3%). No complication observed in 66 patients after the biopsy, but 3 patients (4.3%) pains and 1 patient (1.4%) observed hemorrhage complications. Other than the lesion, the causes of biopsy were the height of viral and non viral liver function tests. Chronic hepatitis was found in 81.6% of our parenchyma biopsies. There was no statistically significant difference between parenchymal biopsy and lesion biopsy complication and diagnosis rates (p > 0.05).

Conclusion: Ultrasound-guided percutaneous tru-cut liver parenchymal/lesion biopsy is a reliable diagnostic method with a high diagnostic rate and low complication rates.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, biyopsi, iğne, hepatit, kitle

Keywords: Liver, biopsy, needle, hepatitis, mass



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905439376472

Geliş Tarihi / Received: 18.04.2019

ORCID NO: ¹0000-0003-0652-5396, ²0000-0001-8976-6157

Dr. Adnan ÖZDEMİR

E-posta / E-mail: dradnanozdemir@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2019

GİRİŞ

Karaciğer biyopsisi, sebebi belirlenemeyen karaciğer fonksiyon bozuklukları, kronik karaciğer hastalıklarının evrelendirmesi, tedavi endikasyonlarının tespit edilmesi, tedavi cevaplarının histopatolojik düzeyde değerlendirilmesi, sistemik hastalıkların karaciğer tutulumunun değerlendirilmesi ve karaciğerde yer kaplayan lezyonların belirlenmesi için kullanılan tanı aracıdır (1). Karaciğer dokusunun elde edilmesinde perkütan, transjuguler, laparoskopik ve intraoperatif gibi değişik biyopsi teknikleri mevcuttur. Bu tekniklerden bazıları görüntüleme rehberliğinde de gerçekleştirilebilir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri olarak Ultrasonografi (US), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ya da Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tercih edilebilir (2,3). Karaciğer biyopsilerinde US; non-iyonizan bir teknik olması, gerçek zamanlı görüntü vermesi, ana vasküler yapıları iyi görüntüleyebilmesi nedeni ile ilk tercih edilen kılavuz görüntüleme yöntemidir. Ayrıca uygulanabilme kolaylığı, ucuz ve taşınabilir olması diğer avantajlarından (2,4). Karaciğer biyopsileri, ince iğne aspirasyon biyopsileri (İİAB) ya da kesici iğne biyopsisi olarak iki farklı şekilde yapılabilir (2).

Çalışmamızda, kliniğimizde US rehberliğinde yapılan perkütan kesici karaciğer parankim/lezyon biyopsilerinin nedenleri, tanı alma oranları, komplikasyonları ve histopatolojik tanıların sunulması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yerel etik kurul onayı (Tarih: 20.03.2019; Karar No: 19/06) alındıktan sonra Helsinki bildiri prensiplerine göre yapıldı. 1 Ocak 2017 – 1 Mart 2019 tarihleri arasında retrospektif olarak karaciğer kesici iğne biyopsisi yaptığımız hastalar tespit edildi. Hastaların demografik bilgilerine hastane kayıt sistemindeki dosyalar taranarak ulaşıldı.

Biyopsi Prosedürü

Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce, tüm hastalara işlemi yapacak hekim tarafından işlem ve komplikasyonları ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve hastalardan yazılı onam alındı. Antikoagülan ilaçlar en az 5 gün önceden kesildi. İşlem öncesi tüm hastalardan tam kan sayımı, aktif parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı/INR istendi. İşlemler en az 6 saatlik açlığı takiben yapıldı.

Tüm biyopsiler US (LOGIQ E9 sonographic system, GE Healthcare) cihazında konveks prob rehberliğinde gerçekleştirildi. İşlem öncesi proba steril kılıf giydirildi. US ile iğnenin girebileceği en uygun yer belirlendi. Ultrasonografi ile işaretleme yapıldıktan sonra cilt altına lokal anestezi (%1 lidokain) uygulandı ve ardından bir insizyon açıldı. Serbest el tekniği ile nefes tutturularak probun kenarından 18 gauge (G) kesici tipi otomatik biyopsi iğnesi ile girilerek örnek alındı (Şekil 1,2). Biyopsi materyali formol solüsyonuna konuldu. Makroskopik olarak materyal uygun ise işlem bitirildi, aksi takdirde işlem tekrarlandı. Tüm biyopsiler deneyimli girişimsel radyologlar tarafından gerçekleştirildi. İşlem sonrası her hasta en az 6 saat gözlemlendi. Bu süreler sonunda komplikasyon gözlenmeyen hastalar taburcu edildi.

Değerlendirme

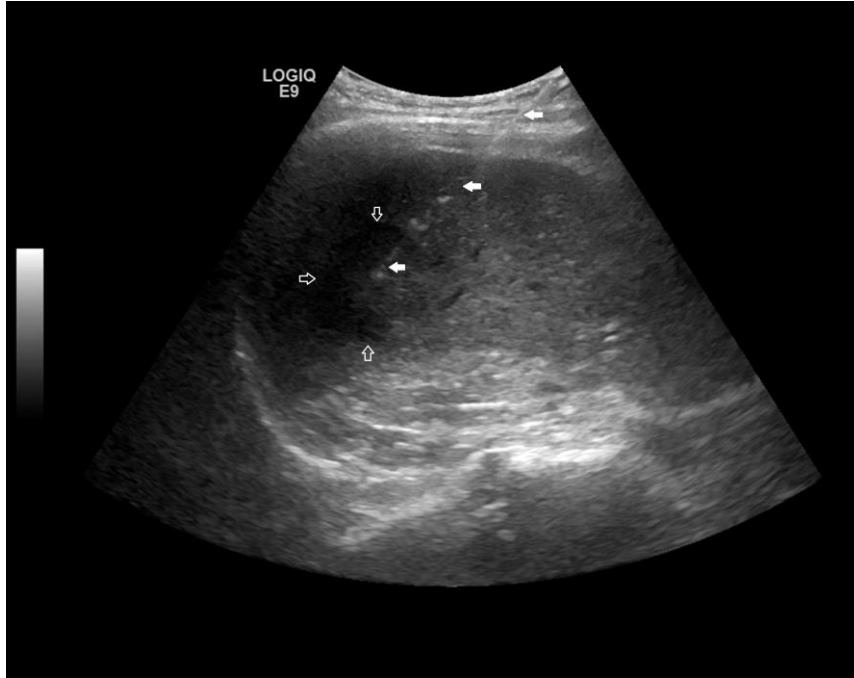
Karaciğer parankim ve lezyon biyopsisi olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta; komplikasyon, tanı alma oranı, biyopsi nedenleri ve hepatit varlığı değerlendirildi. Komplikasyonlar minör ve majör olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Biyopsi alanına lokalize geçici rahatsızlıklar analjezi ihtiyacı olan veya analjezi olmaksızın geçen ağrı, vazovagal semptomlar, kusma minör komplikasyonlar olarak, kanama, enfeksiyon, visseral perforasyon, hemotoraks, pnömotoraks, subkutan amfizem, anestezi reaksiyon, iğne kırılması ise majör komplikasyon olarak kabul edildi (5). Lezyon biyopsilerinde; lezyonun sayısı, lokalizasyonu, büyüklüğü, ekojenitesi, kistik-solid

komponent varlığı, histopatoloji sonuçları incelendi. Metastaz tanısı alan lezyonların primer odakları belirlendi. Parankim biyopsilerinde, hepatit ve fibrozis skorları değerlendirildi. Kronik hepatit denilmesi için

ISHAK fibrozis skoru ≥ 2 ve/veya ISHAK HAİ skoru >4 kabul edildi (6). ISHAK fibrozis skoru <2 ve/veya ISHAK HAİ skoru ≤ 4 olanlar kronik hepatit virüs enfeksiyonu olarak kabul edildi.



Şekil 1: 18 yaşında erkek hastanın US rehberliğinde perkütan kesici iğne biyopsisine ait gri skala US görüntüsü. Karaciğer sağ lobda iğne trasesi beyaz ok ile gösterilmektedir.



Şekil 2: Karaciğer sağ lobdaki lezyona ait gri skala US görüntüsü. Karaciğer sağ lobda iğne trasesi içi dolu beyaz ok, lezyon sınırları ise içi boş beyaz ok ile gösterilmektedir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 20.0 istatistik paket programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 20.0, SPPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Normal dağılımını test etmek için Kolmogorov Smirnov analizi kullanılmıştır. Değişkenler, aritmetik ortalama±standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Kategorik değişiklikler için ki kare testi kullanıldı ve ortalamalar ve yüzdeler hesaplandı. Grupların karşılaştırılması için Student t testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Karaciğer biyopsisi yapılan 70 hastanın 47'si erkek (yaş ortalaması 43.1±19.8 /yıl), 23'ü kadın (yaş ortalaması 48.3±15.8 /yıl) idi. Hastalardan 21'inde

lezyon biyopsisi yapılırken, 49 hastada parankim biyopsisi yapıldı. Karaciğer parankim/lezyon biyopsi yapılan hastaların demografik özellikler, komplikasyon ve tanı alma oranlarının karşılaştırılması Tablo 1'de gösterildi.

Toplam karaciğer parankim/lezyon biyopsi yapılan hastalarımızın 66'sına tanı konuldu (%94.3). İşlem sonrası 66 hastada herhangi bir komplikasyon gelişmezken, 3 (%4.3) hastada ağrı ve 1 (%1.4) hastada hemoraji komplikasyonu gözlemlendi. Komplikasyon oranımız %5.7 olarak hesaplandı (Tablo 1). Biyopsi yapılma nedenleri sıklık sırasına göre viral karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği 47 hasta (%67.1), lezyon 21 hasta (%30) ve viral olmayan KCFT yüksekliği 2 (%2.9) hasta idi.

Tablo 1: Karaciğer parankim/lezyon biyopsilerinde demografik özellikler, komplikasyon ve tanı alma oranlarının karşılaştırılması

	Parankim	Lezyon	p değeri
Cinsiyet (E:K)	33:16	14:7	>0.05*
Yaş (yıl)	35.67±14.1 (17-64)	66.38±5.5 (57-79)	<0.05**
Komplikasyon, n, (%)	1 (2)	3 (14.3)	>0.05*
Tanı alma oranı, n, (%)	48 (98)	18 (85.7)	>0.05*

Veriler; ortalama±standart sapma, aralık olarak ifade edildi. Erkek–E, Kadın–K. * Ki-kare testi; ** Student t testi.

Parankim biyopsisi yapılan hastaların biyopsi öncesi laboratuvar değerlerine bakıldığında hepatit B pozitifliği 29 (%41.4) hastada, hepatit C pozitifliği 18 (%25.7) hastada saptandı. Histopatolojik tanıları; 38 (%77.6) hastada kronik hepatit, 6 (%12.2) hastada kronik hepatit virüs enfeksiyonu, 2 (%4.1) hastada kronik aktif hepatit, 2 (%4.1) hastada normal karaciğer dokusu ve 1 (%2) hastada kolestaz ile uyumlu idi (Tablo 2). ISHAK fibrozis ortalaması 1.90±0.74 idi. ISHAK evrelemesine göre fibrozis skoru 4 olan hasta sayısı 1, 3 olan hasta sayısı 6, 2 olan hasta sayısı 21, 1 olan hasta sayısı 12 bulundu.

Hastalarımızın %57.1'inde (28/49) fibrozis skoru 2 ve üzerinde idi. ISHAK HAİ skor ortalaması 7.45±1.09 idi. ISHAK gradelemesine göre HAİ skoru 4 ile 13 arasında değişmekte olup HAİ 4'ün üzerinde olan hasta sayısı 39 saptandı. Hastalarımızın %79.5 (39/49)'i anlamlı nekroinflamatuvar aktiviteye sahip idi. Toplamda 66 hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda kronik hepatit tanısını sağlayan (fibrozis skoru 2 ve üzerinde ve/veya da HAİ skoru 4'ün üzerinde olan) toplam 40 hasta saptandı. Yani hastalarımızda kronik hepatit saptama oranımız %81.6 idi (Tablo 2).

Tablo 2: Karaciğer parankim/lezyon biyopsilerin histopatolojik tanı özellikleri

	Parankim n (%)	Lezyon n (%)
Kronik hepatit	38 (77.6)	-
Metastaz	-	11 (52.4)
Kronik aktif hepatit	2 (4.1)	-
Kronik hepatit virüs enfeksiyonu	6 (12.2)	-
Kolestaz	1 (2)	1 (4.8)
Normal karaciğer dokusu	2 (4.1)	-
Hemanjiom	-	1 (4.8)
Kist hidatik	-	1 (4.8)
Kolanjiokarsinom	-	4 (19)
Hepatosellüler karsinom	-	3 (14.2)
Toplam	49 (100)	21 (100)

Kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzdelik de ki kare testi kullanıldı.

Tablo 3: Karaciğer lezyon biyopsilerinde lezyonların özellikleri

	Özellik	n (%)
Lezyon sayısı, n	1	12 (57.1)
	2	1 (4.8)
	≥3	8 (38.1)
	Toplam	21 (100)
Lezyon Yapısı	Solid	16 (76.1)
	Miks	5 (23.8)
	Toplam	21 (100)
Lezyon Lokalizasyonu	Sağ	12 (57.1)
	Sol	4 (19)
Lezyon Ekojenitesi	Bilateral	5 (23.8)
	Toplam	21 (100)
	Hipoekoik	18 (85.7)
Lezyon Ekojenitesi	İzoekoik	1 (4.8)
	Hiperekoik	2 (9.5)
	Toplam	21 (100)

Kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzdelik de ki kare testi kullanıldı.

Lezyon biyopsilerinde, lezyon boyutları 2-11 cm arasında değişmekle birlikte ortalama 4.86±2.53 cm idi. Lezyon özellikleri Tablo 3'de gösterildi. Lezyon biyopsisi yapılan hastalardan 18'inde sonuç malign olarak geldi. Bunlardan 11 metastaz, 3'ü hepatosellüler karsinom, 4'ü kolanjiyosellüler karsinom idi. Metastazların primer odakları incelendiğinde; 5 hastada

pankreas, 3 hastada kolon iken 1'er hastada mide, akciğer ve endometrium idi (Tablo 2).

TARTIŞMA

İlk perkütan karaciğer biyopsisi 1883 yılında Paul Ehrlich tarafından Almanya'da yapılmış, 1950'lerin sonuna doğru Menghini tarafından aspirasyon yöntemi geliştirilmiştir (7). Karaciğerde kesici iğne biyopsileri de sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Perkütan karaciğer biyopsileri tüm solid organ kesici biyopsileri içerisinde en sık uygulanandır (4). Tıbbi literatür incelendiğinde karaciğer biyopsisine en çok kronik karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi ve tedaviye cevabın histopatolojik tetkiki için başvurulduğu görülmektedir. Bunlar dışında; karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklikler, karaciğerdeki lezyonların tanısı, sistemik hastalıklarda karaciğer tutulumunun değerlendirilmesi, karaciğer naklinde vericinin değerlendirilmesi, basit karaciğer yağlanması ve steatohepatit ayırımının yapılması gibi çeşitli nedenler de mevcuttur (8). Çalışmamızda biyopsi nedenleri sırası ile viral KCFT yüksekliği, lezyon ve viral olmayan KCFT yüksekliği idi.

Karaciğer biyopsileri, İİAB ya da kesici iğne biyopsisi şeklinde yapılabilir. Siroz şüphesi olan hastalarda karaciğer dokusunun aspirasyon iğneleri ile (menghini metod) çabuk fragmente olması nedeniyle kesici iğneler tercih edilir (9, 10). Bizde çalışmamızda hastaların tamamında kesici iğneler kullandık. Farklı çalışmalarda yöntemler arasında komplikasyon açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte ancak kombine kullanımının tanı oranını artıracak bildirilmiştir (2). Buscarini ve arkadaşları 2091 vakalık US eşliğinde karaciğer kesici biyopsisi yaptıkları çalışmalarında %95.1 doğruluk oranı bulmuşlardır (2). Çalışmamızda tanı alma oranımız %94.3 olup literatürle uyumludur.

Birçok çalışmada fokal karaciğer kitlelerinde yeterli örnek elde etmede 16G ile 18G iğneler arasında belirgin farklılık olmadığı gösterilmiştir (11). Arıbaş ve

arkadaşları kesici iğne ile yapılan fokal karaciğer kitle biyopsilerinden yeterli örnek elde etmede 14G, 16G ve 18G iğneler arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (12). Çalışmamızda hastalar açısından daha konforlu olması nedeniyle 18G çaplı otomatik kesici iğneleri kullandık.

Her girişimsel işlemde olduğu gibi karaciğer biyopsisinde de bazı komplikasyonlar gelişebilir. Biyopsi alanına lokalize geçici rahatsızlıklar, analjezi ihtiyacı olan veya analjezi olmaksızın geçen ağrı, vazovagal semptomlar, kusma minör komplikasyonlar olarak belirtilmektedir (8, 13). En sık görülen komplikasyon ağrı olup genellikle işlemden 1–2 saat sonra kendiliğinden kaybolmaktadır. Biyopsinin tecrübeli ellerde yapılması, US rehberliğinde karaciğer kapsülüne lidokainle doğru olarak anestezi uygulanması ağrı insidansını azaltır (5). Bir çalışmada biyopsilerin yılda elliden fazla biyopsi yapan hekimler tarafından yapıldığında komplikasyon oranlarının düştüğü gözlenmiştir (5). Bizim çalışmamızda minör komplikasyon oranı %4.1 idi.

Kanama, peritonit, safra yolları hasarı, pnömotoraks, hemotoraks ise karaciğer biyopsisi sonrası görülebilen majör komplikasyonlardandır (8, 14). En çok gözlenen majör komplikasyon yaygın kanamadır. Biyopsi sonrası kanama intraperitoneal, subkapsüler ve/veya intrahepatik, ve hemobilia şeklinde görülebilir (5). Kanama biyopsiyi takip eden üç-dört saat içinde belirti verir. Biyopsiden sonra meydana gelen taşikardi, hipotansiyon ve beraberinde abdominal ağrı genellikle kanama bulgusudur (5, 15). Gül ve arkadaşlarının çalışmasında majör komplikasyon oranı %1.08 olarak saptandı (16). Bizim çalışmamızda majör komplikasyon oranı %1.4 olup cerrahi müdahale gerektirmeden takip ve medikal tedavi ile düzelmiştir.

Karaciğer biyopsi sonrası mortalitenin en önemli nedeni intraperitoneal kanamadır. Farklı çalışmalar göre mortalite insidansı %0.009 ile 0.11 arasında değişmektedir (13, 17). Gillmore IT ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada biyopsi sonrası mortalite

oranları %0.13-0.33 saptandı (18). Mc Gill ve arkadaşları perkutanöz biyopsi sonrası fatal hemorajiye bağlı mortalite oranlarını %0.11 olarak tespit etti (19). Bizim çalışmamızda biyopsi yapılan hastalarda mortalite gözlenmedi. Stewart ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer parankim ile lezyon biyopsisi komplikasyon ve tanı alma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (20). Bizim çalışmamızda da literatürlere benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Histolojik olarak derece ve evrenin belirtilmesi, kronik hepatitlerde hastalığın şiddeti ve ilerleyişinin tayini açısından prognostik öneme sahiptir. Derece; karaciğerdeki iltihap ve hepatosellüler hasarın bir göstergesi olup, diferansiyasyonu gösterir ve bu hasarın fibrozise ilerleyebileceğini düşündürür. Evre ise fibrozisin varlığı ve yaygınlığını gösterir. Toplamda 66 hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda kronik hepatit tanısını sağlayan (fibrozis skoru 2 ve üzerinde ve/veya da HAI skoru 4'ün üzerinde olan) toplam 40 hasta saptandı. Yani hastalarımızda kronik hepatit saptama oranımız %81.6 idi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur; birinci olarak vaka sayımız nispeten azdır ve ikinci olarak farklı biyopsi teknikleri ve iğne boyutları arasında karşılaştırılmanın olmamasıdır. Yine de çalışmamızın karaciğer parankim/lezyon biyopsilerinde yararlı bilgiler sağlayacağını düşünmekteyiz. Karaciğer parankim/lezyon biyopsilerinde, farklı teknikler ve iğne boyutlarını içeren geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, US rehberliğinde yapılan perkütan 18G kesici karaciğer parankim/lezyon biyopsileri yüksek tanı oranı ve düşük komplikasyon oranları ile güvenilir bir tanı yöntemidir. Karaciğer lezyon biyopsilerinde tanı alma ve komplikasyon oranları parankim biyopsisine göre nispeten yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Herruzo JS. Current indications of liver biopsy. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2006;98(2):122.
2. Buscarini L, Fornari F, Bolondi L, Colombo P, Livraghi T, Magnolfi F et al. Ultrasound-guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complications: a retrospective study on 2091 biopsies. *J Hepatol*. 1990;11(3):344-8.
3. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G, Battocchia A, Bernardi M et al. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2(2):165-73.
4. Dicle O, Obuz F, Küçükler C, Tankurt E, Pınar T. Transfemoral karaciğer biyopsisi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*. 1995;1(1):389-92.
5. Spârchez Z. Complications after percutaneous liver biopsy in diffuse hepatopathies. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(4):379-84.
6. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-9.
7. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatol*. 2009;49(3):1017-44.
8. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344:495-500.
9. Riley TR. How often does ultrasound marking change the liver biopsy site? *Am J Gastroenterol*. 1999;94(11):3320.
10. Strassburg CP, Manns MP. Approaches to liver biopsy techniques-revisited. *Semin Liver Dis*. 2006;26(4):318-327.
11. Riley TR., Ruggiero FM. The effect of processing on liver biopsy core size. *Dig Dis Sci*. 2008;53(10):2775-7.
12. Kadri BA, Dingil G, Ungul U, Sahin G, Nil DU, Dogan K et al. Accuracy and safety of percutaneous US-guided needle biopsies in liver metastasis and hemangiomas. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2010;56(4):377-82.
13. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(3):249-59.
14. Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):898-907.
15. Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1999;30(6):1529-30.
16. Utku ÖG, Bektaş A. Diffüz karaciğer hastalıkları nedeniyle ayaktan veya yatarak yapılan karaciğer biyopsilerinin analizi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2018;10(3):331-42.
17. Spycher C, Zimmermann A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterol*. 2001;1(1):12.
18. Gilmore I, Burroughs A, Murray-Lyon I, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995;36(3):437-41.
19. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterol*. 1990;99(5):1396-400.
20. Stewart CJ, Coldewey J, Stewart IS. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions. *J Clin Pathol*. 2002;55(2):93-7.

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF PNEUMATIZED ARTICULAR EMINENCE ON PANORAMIC RADIOGRAPHS: A RETROSPECTIVE STUDY AND LITERATURE REVIEW

*Panoramik Radyograflarda Pnömatize Artiküler Eminens Prevalansı ve Özellikleri:
Retrospektif Bir Çalışma ve Literatür Taraması*

Gözde SERİNDERE¹, Ceren AKTUNA BELGİN²

^{1,2}Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Dentistry, Department of Dentomaxillofacial Radiology, HATAY, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: Pneumatized articular eminence (PAE) is an air filled cavity in temporal bone. The aim of this research was to evaluate the prevalence and characteristics of PAE using panoramic radiography.

Material and Methods: The panoramic radiographs of 1000 patients were analyzed to describe prevalence and characteristics of PAE. Patients with PAE had a mean age of 35 years with a range of 19–85 years. Gender, age, localization and locularity of pneumatization were noted.

Results: PAE was found in 19 (1.9%) patients with a mean age of 34.4. Twelve patients were female and seven patients were male. There was no statistically significant difference between gender and the presence of PAE ($p>0.05$). 12 unilateral and 7 bilateral cases were observed. Nine patients (47.4%) had PAE on the left side while three patients (15.8%) had PAE on the right side. Unilocular appearances were found in 7 patients (36.8%) while multilocular appearances were found in 11 patients (57.9%). One patient (5.3%) had both unilocular and multilocular types.

Conclusion: Awareness for this anatomical variation is important for differential diagnosis from other lesions and also for planning temporomandibular joint surgery. Because of fragile structure of bone with PAE, the surgeons should be careful during temporomandibular joint operations.

Amaç: Pnömatize artiküler eminens (PAE), temporal kemikte hava dolu bir boşluktur. Bu araştırmanın amacı, panoramik radyografi kullanılarak PAE prevalansını ve özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: PAE prevalansı ve özelliklerini tanımlamak için 1000 hastanın panoramik radyografileri analiz edildi. PAE görülen hastaların yaş ortalaması 35, yaş aralığı ise 19-85 arasındaydı. Cinsiyet, yaş, pnömatizasyonun lokalizasyonu ve lökularitesi kaydedildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 34.4 olan 19 hastada (%1.9) PAE bulundu. 12 hasta kadın, 7 hasta erkekti. Cinsiyet ile PAE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). 12 unilateral ve 7 bilateral vaka gözlemlendi. Dokuz hastada (%47.4) sol tarafta PAE, üç hastada (%15.8) sağ tarafta PAE vardı. Yedi hastada (%36.8) uniloküler görünüm, 11 hastada (%57.9) multiloküler görünüm bulundu. Bir hastada (%5.3) hem uniloküler hem de multiloküler tip vardı.

Sonuç: Bu anatomik varyasyonu bilmek, diğer lezyonlardan ayırıcı tanı koymak ve ayrıca temporomandibular eklem ameliyatını planlamak için önemlidir. PAE bulunan kemiğin fragil yapısı nedeniyle, cerrahlar temporomandibular eklem operasyonlarında dikkatli olmalıdırlar.

Keywords: *Pneumatized articular eminence, temporomandibular joint, panoramic radiography*

Anahtar Kelimeler: *Pnömatize artiküler eminens, temporomandibular eklem, panoramik radyografi*



Correspondence / Yazışma Adresi:

Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Dentistry, Dept. Dentomaxillofacial Radiology, HATAY, TÜRKİYE

Phone / Tel: +905058659063

Received / Geliş Tarihi: 08.05.2019

Dr. Gözde SERİNDERE

E-mail / E-posta: gozdeserindere@mku.edu.tr

Accepted / Kabul Tarihi: 15.12.2019

ORCID NO: ¹0000-0001-7439-3554 ²0000-0001-7780-3395

INTRODUCTION

Pneumatization is an entity of air cell cavities of a bone. Pneumatized articular eminence (PAE) is also called as zygomatic air cell defect and is an anatomical variation. Pneumatization is observed in the zygomatic arch root and in the articular eminence (1). This variation was termed as PAE by Tyndall and Matteson (2). PAE was defined in three groups according to the incidence of temporal bone. First group is an asymptomatic radiolucent defect in the zygomatic process of the temporal bone. This appearance is similar with mastoid air cells. The second is that the defect extends to the front of the articular tubercle but does not extend beyond the zygomaticotemporal suture. Third is cases with no extension or cortical destruction in the zygomatic bone. PAE can be observed as unilateral or bilateral and have two locularity types as unilocular or multilocular (3,4).

Panoramic radiography (PR) technique was the initial modality to evaluate these variations as this method has more advantages than computed tomography such as lower cost and lower radiation dose (5). Additionally, it is used for routine dental examination so all patients referring to the clinic have PRs.

The aim of this study was to evaluate the prevalence and characteristics of PAE in adult patients and to discuss the results of other studies from different populations while presenting a brief literature review of the PAE.

MATERIALS AND METHODS

PRs of 1000 patients (464 males and 536 females) who applied for routine dental examination between the years of 2017 and 2018 at Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Dentistry were evaluated.

Ethical approval (Date: 30.11.2018; Decision number: 01/01) was provided by the ethics committee of the

Medical Faculty of Hatay Mustafa Kemal University. The mean age of the patients was 35 ranging from 19 to 85. Images with insufficient quality to observe articular eminence, the patients with the history of trauma, fracture or surgical operations in TMJ region were excluded from this study.

PRs were taken on 70 kVp and 10 mA using a Planmeca Promax Digital Panoramic X-ray machine (Planmeca Inc., Helsinki, Finland). The PR machine had CCD image detector and 2.5 mm total aluminium filtration. All images were evaluated by two observers with the same Planmeca Romexis software program. The gender and age of the patients were recorded. The images with PAE were re-evaluated by two observers and both observers had the same results for all images with PAE.

The patients were divided into 4 age groups: 19-29, 30-39, 40-49, 50 and over years respectively. The localization of all PAE was noted. The locularity of PAE was classified as unilocular or multilocular based on the study of Tyndall and Matteson (2). When a single radiolucent defect was observed, unilocular PAE was noted. But several radiolucent small defects were described as multilocular PAE.

Statistical Analysis

The data obtained in this study were analyzed by SPSS 21 software package program. The chi-square test was used for the dependence of variables and the Mann-Whitey U test was used for comparison between groups. The interobserver agreement was examined by Kappa statistics. P values <0.05 were accepted to indicate statistical significance.

RESULTS

This study consisted of 1000 patients and 2000 articular eminens. The mean age was 35 ranging from

19 to 85. Of these patients, 464 (46.4%) were male and 536 (53.6%) were female.

Patients with PAE had a mean age of 34.4 years with a range of 19–55 years. Twelve patients were female and 7 were male. The mean age of males was 30.1 years with a range of 19–38 years while mean age of females was 38.7 years with a range of 20–55 years. The inter-observer agreement was assessed using the Kappa coefficient test. The Kappa value was 0.95 which showed a very good agreement between the two observers.

There was no statistically significant difference between gender and the presence of PAE ($p>0.05$). PAE was detected in 19 patients.

While the prevalence of PAE in males was 1.5%, this rate was 2.2% in females. PAE was mostly observed between the ages of 19 and 29. (Table 1). There was no statistically significant difference between age groups and the presence of PAE ($p>0.05$).

Seven (36.8%) of the patients had PAE bilaterally. Nine patients (47.4%) had PAE on the left side while three patients (15.8%) had PAE on the right side (Figure 1). Unilocular appearances were found in 7 (36.8%) patients while multilocular appearances were found in 11 (57.9%) patients. (Table 2 and Figure 2). Interestingly, in one patient (5.3%), multilocular appearance was observed on the right side while there was unilocular appearance on the left side (Figure 3).

Table 1. The prevalence of PAE by age and gender

		Patients (n)	PAE (n)	Prevalence (%)
Age (Years)	19-29	397	7	1.8 %
	30-39	276	5	1.8 %
	40-49	215	4	1.9 %
	50- over	112	3	2.7 %
Gender	Male	464	7	1.5%
	Female	536	12	2.2%
Total		1000	19	1.9 %

Table 2. Distribution of PAE by laterality and types

		PAE (n)	Prevalence (%)
Laterality	Right	3	15.8
	Left	9	47.4
	Bilateral	7	36.8
	Total	19	100.0
Type	Unilocular	7	36.8
	Multilocular	11	57.9
	Both unilocular and multilocular types	1	5.3
	Total	19	100.0

Table 3. Prevalence and features of pneumatized articular eminence in the previous studies with panoramic radiography.

Author	Sample size	PAE cases	Gender		Mean age of PAE cases	Unilateral /Bilateral	Unilocular/Multilocular
			M	F			
Bhalchim et al (11)	3000	59 (1.96%)	34	25	-	39/20	41/16 (2 patients had both types)
Carter et al (19)	2734	40 (1.5%)	20	20	49.6	32/8	-
Dasari et al (10)	1680	41 (2.4%)	-	-	-	26/15	-
Gadda et al (20)	400	11 (2.75%)	6	5	33.9	10/1	11/0
Hs et al (21)	600	15 (2.5%)	7	8	30.2	9/6	2/13
Kaugars et al (22)	784	8 (1.02%)	1	7	50.5	4/4	-
Khojastepour et al (9)	3098	64 (2.1%)	23	41	35.11	40/24	49/39 (Total 88 PAEs)
Kishore et al (23)	2500	63 (2.5%)	38	25	37.4	44/19	49/14
Nagaraj et al (12)	600	16 (2.7%)	10	6	-	11/5	9/7
Orhan et al (24)	1049	17 (1.62%)	9	8	11.2	10/7	10/7
Orhan et al (4)	1006	19 (1.88%)	7	12	36.6	12/7	10/16 (Total 26 PAEs)
Shokri et al (13)	1563	98 (6.2%)	33	65	22.8	64/34	52/46
Tyndall and Matteson (2)	1061	28 (2.6%)	13	15	32.5	23/5	17/16
Yavuz et al (25)	8107	83 (1.03%)	42	41	26.9	56/27	44/66
Present study	1000	19 (1.9%)	7	12	34.4	12/7	7/12

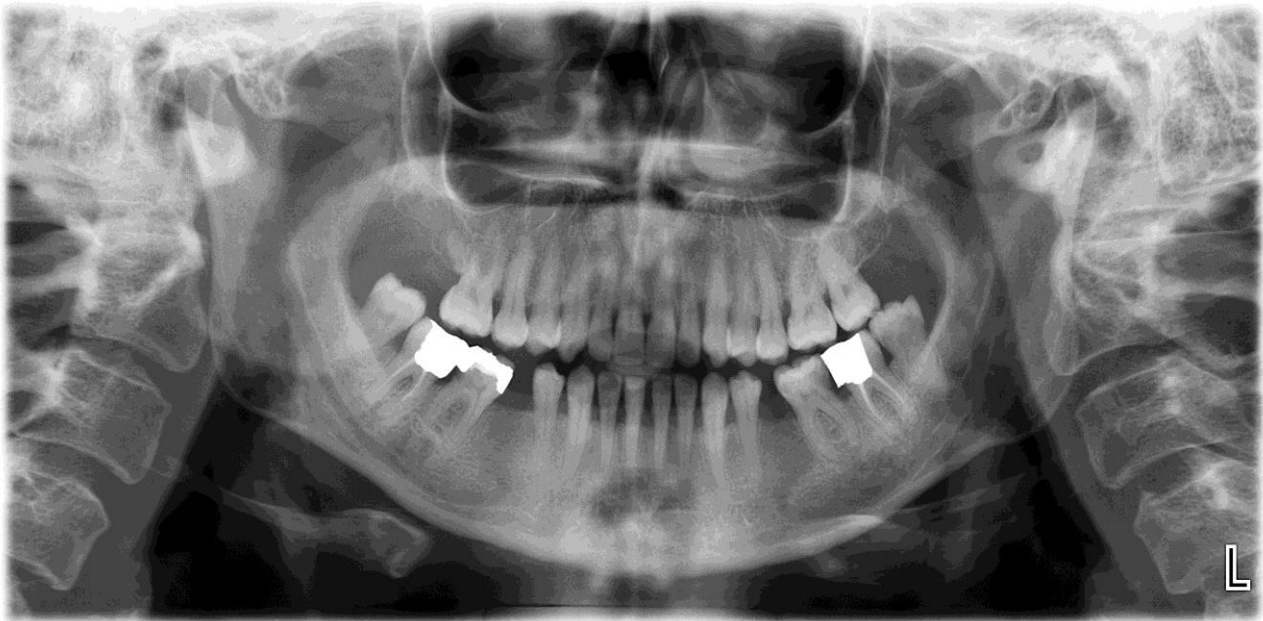


Figure 1: Bilateral PAE

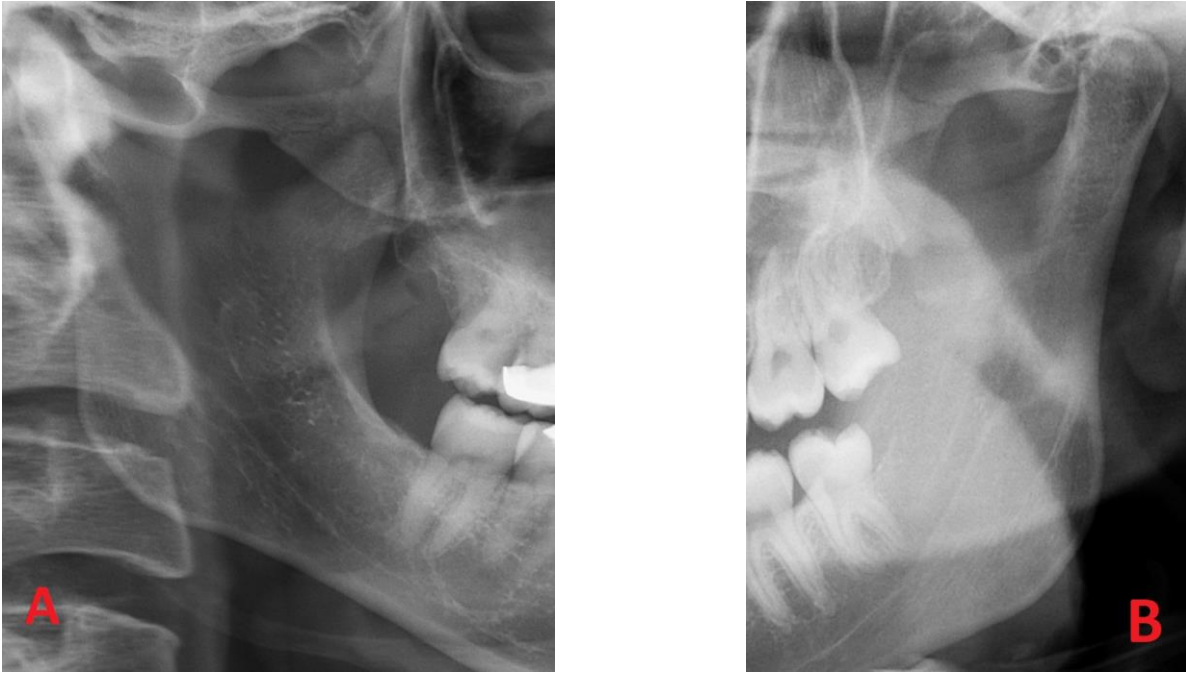


Figure 2: Unilocular (A) and multilocular type (B) PAE



Figure 3: Multilocular PAE on the right and unilocular PAE on the left.

DISCUSSION

Since the resistance of the bone decreases in the presence of PAE, various disease processes such as

tumors, inflammations and fractures in this region can easily spread (6). Furthermore, due to this pneumatization, otitis media, otomastoiditis or ear tumors can easily spread and affect the TMJ (7,8).

Khojastepour et al. examined PAE prevalence on 3098 PRs and found PAE in 2.1% of cases (9). Similar to our study, it was reported that there was no significant difference in PAE for gender or different age groups. Dasari et al. also reported a similar result of PAE prevalence as 2.4% (10). However, the result closest to our study belonged to the studies of Bhalchim et al. (1.96%) and Orhan et al. (1.88%) (4,11). PAE was most commonly found between the age groups of 20-29 (4) and 15-34 (11). In our study, PAE was observed mostly between the ages of 19 and 29. Nagaraj et al. stated that 69% of PAE cases were unilateral and 56% of PAE cases were unilocular (12). In our study, 36.8% of PAE cases were bilateral and 57.9% of PAE cases were multilocular. Shokri et al. reported a higher prevalence as 6.2% with 65.3% of PAE cases being unilateral. Unilocular PAE cases were 53.06% while 46.94% were multilocular (13). The results showed no statistically significant difference regarding age and gender similar to our study. Also, in this study, the rate of unilocular appearance was found to be lower than the study of Shokri et al (13). Interestingly in the present study, both locularity types were observed in one patient. Bhalchim et al. reported two patients who had unilocular on side and multilocular on the other side (11). The detailed results of previous studies are showed in Table 3.

Diagnosis of PAE is important for the surgical operations. The entity of PAE increases the perforation risk and undesirable complications during surgery in TMJ region such as eminectomy and eminoplasty (5,14,15). PAE reduces bone resistance and provides an easier spread of infection and tumors. It also facilitates fracture formation (5). However, the treatment of PAE is not needed. Although PAE is asymptomatic, observation of the patient is necessary as the differential diagnosis of PAE includes lesions such as giant cell tumour, metastatic tumor, fibrous dysplasia, hemangioma, aneurysmal bone cyst and eosinophilic granuloma but all these lesions produce

painful expansion in the cheek area and destruction on radiographs (16).

PAE may be observed by using Waters' and Towne's projection, and submentovertex, transcranial view for TMJ, but sufficient observation of the zygomatic arch posterior side cannot be done with these modalities. PR is routinely preferred and is an easy method sufficient for imaging the zygomatic arch (17). However, a better observation is provided by using Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the mid-face region because superimpositions are removed (18). So, we observed that in the study with CBCT, a higher prevalence of PAE was reported in comparison to the studies with PR.

In conclusion, the prevalence of PAE in the present study was found to be similar to the previous studies with panoramic radiography. However, to the best of our knowledge, the two different locularity types that was seen in the same patient is a rare condition. The diagnosis of PAE is incidentally made but is important for reducing risks after surgery and to distinguish this entity from pathological lesions in this area. Further studies from other populations will be useful to better understand PAE's different clinical and radiological characteristics.

Acknowledgments: None related to the present manuscript.

Conflicts of Interest: No conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Beaumont GD. The effects of exclusion of air from pneumatized bones. J Laryngol Oto. 1966;80(3):236-49.
2. Tyndall DA, Matteson SR. Radiographic appearance and population distribution of the pneumatized articular eminence of the temporal bone. J Oral Maxillofac Surg. 1985;43(7):493-7.

3. de Rezende Barbosa GL, Nascimento Mdo C, Ladeira DB, Bomtorim VV, da Cruz AD, Almeida SM. Accuracy of digital panoramic radiography in the diagnosis of temporal bone pneumatization: a study in vivo using cone beam computed tomography. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(5):477-81.
4. Orhan K, Delilbasi C, Cebeci I, Paksoy C. Prevalence and variations of pneumatized articular eminence: a study from Turkey. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):349-54.
5. Miloglu O, Yilmaz AB, Yildirim E, Akgul HM. Pneumatization of the articular eminence on cone beam computed tomography: prevalence, characteristics and a review of the literature. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011;40(2):110-4.
6. Betz BW, Wiener MD. Air in the temporomandibular joint fossa: CT sign of temporal bone fracture. *Radiology*. 1991;180(2):463-6.
7. Orhan K, Nishiyama H, Tadashi S, Shumei M, Furukawa S. MR of 2270 TMJs: prevalence of radiographic presence of otomastoiditis in temporomandibular joint disorders. *Eur J Radiol*. 2005;55(1):102-7.
8. Hadlock TA, Ferraro NF, Rahbar R. Acute mastoiditis with temporomandibular joint effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(1):111-2.
9. Khojastepour L, Mirbeigi S, Ezoddini F, Zeighami N. Pneumatized Articular Eminence and Assessment of Its Prevalence and Features on Panoramic Radiographs. *J Dent (Tehran)*. 2015;12(4):235-42.
10. Dasari B, Kiran R, Samatha Y, Sindu YU, Kartheeki B, Bindu HM, et al. Prevalence of Zygomatic Air Cell Defects in a South Indian Population- A Retrospective Study. *Dentistry*. 2016;6(8):390.
11. Bhalchim SG, Jugade SC, Ramaswami E, Gogri AA, Kadam SG, Umarji HR. Prevalence of pneumatized articular tubercle using panoramic radiography and cone beam-computed tomography: a retrospective study. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(2):221-6.
12. Nagaraj T, Nigam H, Balraj L, Santosh H, Ghose N, Tagore S. A population-based retrospective study of zygomatic air cell defect in Bengaluru. *J Med Radiol Pathol Surg*. 2016;3(6):5-8.
13. Shokri A, Noruzi-Gangachin M, Baharvand M, Mortazavi H. Prevalence and characteristics of pneumatized articular tubercle: First large series in Iranian people. *Imaging Sci Dent*. 2013;43(4):283-7.
14. Hofmann T, Friedrich RE, Wedl JS, Schmelzle R. Pneumatization of the zygomatic arch on pantomography. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2001;5(3):173-9.
15. Ladeira DB, Barbosa GL, Nascimento MC, Cruz AD, Freitas DQ, Almeida SM. Prevalence and characteristics of pneumatization of the temporal bone evaluated by cone beam computed tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(6):771-5.
16. Borahan M, Yildiz Sadikoglu A, Ulay G, Namdar Pekiner F. A Preliminary Study of Prevalence and Characteristics of Pneumatization of Articular Eminence on Cone Beam Computed Tomography. *European Journal of Research in Dentistry*. 2018;2(1):6-11.
17. Tyndall DA, Matteson SR. The zygomatic air cell defect (ZACD) on panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;64(3):373-6.
18. De Vos W, Casselman J, Swennen GR. Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: A systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(6):609-25.

19. Carter LC, Haller AD, Calamel AD, Pfaffenbach AC. Zygomatic air cell defect (ZACD). Prevalence and characteristics in a dental clinic outpatient population. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999;28(2):116-22.
20. Gadda R, Patil NA, Salvi R. Zygomatic air cell defect: prevalence and characteristics in dental outpatient population. *J Contemp Dent.* 2012;2(3):69-72.
21. Hs S, Patil K, Vg M. Zygomatic air cell defect: A panoramic radiographic study of a south Indian population. *Indian J Radiol Imaging.* 2010;20(2):112-4.
22. Kaugars GE, Mercuri LG, Laskin DM. Pneumatization of the articular eminence of the temporal bone: prevalence, development, and surgical treatment. *J Am Dent Assoc.* 1986;113(1):55-7.
23. Kishore M, Panat SR, Kishore A, Aggarwal A, Upadhyay N, Agarwal N. Prevalence of Zygomatic Air Cell Defect using Orthopantomogram. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):ZC09–ZC11.
24. Orhan K, Delilbasi C, Orhan AI. Radiographic evaluation of pneumatized articular eminence in a group of Turkish children. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35(5):365-70.
25. Yavuz MS, Aras MH, Güngör H, Büyükkurt MC. Prevalence of the pneumatized articular eminence in the temporal bone. *J Craniomaxillofac Surg.* 2009;37(3):137-9.

DİZ OSTEOARTRİTİ TEDAVİSİNDE KOMBİNE FİZİK TEDAVİ VE KAPLICA TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Effectiveness of Combined Physical Therapy and Balneotherapy Treatment on Knee Osteoarthritis

Şahika Burcu KARACA¹, Nursel DOĞANYİĞİT KUZAN²

^{1,2}Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmanın amacı diz osteoartritli hastalarda hot pack (HP), transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve kısa dalga diatermi (KDD)'den oluşan fizik tedavi ile kombine kaplıca tedavisinin sadece fizik tedaviye göre ağrı, tutukluk ve fonksiyonel durum üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Diz osteoartriti olan 32 hastanın (Grup 1: fizik tedavi+kaplıca tedavisi alan hastalar) ve 31 hastanın (Grup 2: fizik tedavi alan hastalar) tedavi öncesi (0.gün) ve tedavi sonrası (10.gün) Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) ağrı, WOMAC tutukluk, WOMAC fonksiyonel durum ve WOMAC toplam skorları değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi sonrası WOMAC ağrı, WOMAC tutukluk, WOMAC fonksiyonel durum ve WOMAC toplam skorlarında tedavi öncesi değerlere göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı gelişme saptandı ($p<0.001$). Ancak tedavi sonuçları arasında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Diz osteoartritli hastalarda hem HP, TENS ve KDD'den oluşan fizik tedavi hem de fizik tedavi ile kombine kaplıca tedavisi ağrı, tutukluk ve fonksiyonel durum üzerine etkilidir. Ancak iki tedavi grubunun birbirine üstünlüğü saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kaplıca tedavisi, hot pack, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu, kısa dalga diatermi, diz osteoartriti

Objective: The purpose of this study is to evaluate the effects of hot pack (HP), transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and short wave diathermia (SWD) physical therapy treatment combined with balneotherapy on pain, stiffness, and functional condition in patients with knee osteoarthritis compared to only physical therapy group.

Material and Methods: Thirty two patients (group 1: physical therapy + spa treatment) and 31 patients (group 2: physical therapy) with knee osteoarthritis were evaluated before (Day 0) and after (Day 10) treatment using the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) pain, WOMAC stiffness, WOMAC functional status and WOMAC total scores.

Results: Statistically significant improvements were identified in the post-treatment WOMAC pain, WOMAC stiffness, WOMAC functional condition, and WOMAC total scores compared to the pre-treatment period in both group 1 and 2 ($p<0.001$). However, there was no statistically significant difference between the groups.

Conclusion: Both physical therapy with HP, TENS and SWD combined with balneotherapy and only physical therapy group have a positive effect on pain, stiffness, and functional status in patients with knee osteoarthritis. However, the two treatments were not superior to each other.

Keywords: Balneotherapy, hot pack, transcutaneous electrical nerve stimulation, short wave diathermia, knee osteoarthritis



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, FTR A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE
Tel / Phone: +903184444071

Geliş Tarihi / Received: 15.06.2019

ORCID NO: ¹0000-0003-2401-5445, ²0000-0002-5313-5633

Dr. Şahika Burcu KARACA

FTR A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: drburcub@yahoo.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2019

GİRİŞ

Osteoartrit yavaş ilerleyen, eklem kırırdağının aşamalı yıkımı ile karakterize, marjinal ve santral yeni kemiğin olduğu dejeneratif bir süreç ve kas iskelet sisteminin en sık karşılaşılan hastalığıdır. Belirgin olarak yük binen eklemlerde ortaya çıkar. Diz osteoartriti 55 yaş üstü bireylerin %10'unda semptom verir ve bu bireylerin de çeyreğinde ağır dizabiliteye yol açar (1). Bireyin günlük yaşamının tüm aşamalarını ve yaşam kalitesini etkileyebilir. Diz osteoartriti için kanıt dayalı terapötik öneriler eklem ağrısının ve tutukluğun azalması, eklem mobilitesinin korunması ve fiziksel dizabilite ve yaşam kalitesinin geliştirilmesinin önemini vurgular. Kılavuzlar non farmakolojik ve farmakolojik tedavilerin kişiye özgü adapte edilmiş kombinasyon terapilerini önermektedir (2-4). Non farmakolojik tedaviler hasta eğitimi, kilo kaybı, egzersiz, akupunktur, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), lazer, pulse elektromanyetik alan (EMF), ultrason (US), spa, tabanlıklar, ortotik cihazları (dizlik/patellar tape/elastik bandaj) içermektedir (2).

Ayrıca Wang ve arkadaşlarının diz osteoartritli hastalarda fizik tedavi uygulamaları ile ilgili metaanalizinde propriyosepsiyon, aerobik, akuatik, kuvvetlendirme ve Tai Chi egzersizleri, masaj, elektrik stimülasyonu, terapötik ultrason ve kısa dalga diatermi etkili bulunmuştur (5).

Türkiye kaplıcalar açısından zengin bir ülkedir. Ülkemizde kimi hastanelerde fizik tedavi uygulamaları ve kaplıca tedavisi gerek ayaktan gerekse hastanede yatış ile kombine uygulanabilmektedir. Biz bu çalışmada diz osteoartritli hastalarda fizik tedavi+kaplıca tedavisini sadece fizik tedavi alan hastalara kıyasla ağrı, tutukluk ve fonksiyonel durum üzerine etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesinde retrospektif olarak gerçekleştirildi.

40-75 yaş arasında olan, American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre bilateral diz osteoartriti tanısı almış olan, en az 6 aydır diz ağrısı olan, radyolojik değerlendirmede Kellgren Lawrence sınıflamasına göre evre 2-3 arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi (6,7).

Son 6 ay içerisinde fizik tedavi, kaplıca tedavisi veya eklem içine ilaç uygulaması yapılmış olan, diz eklemi çevresinde yara, laserasyon, inflamasyon, skar dokusu bulunan, metabolik, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkları, ağır kalp, akciğer, karaciğer, tiroid, böbrek hastalığı vb. ağır dahili hastalıkları olan, malignitesi olan, kardiyak pacemakerı olan, metal implantı bulunan, duyu kusuru bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma protokolü için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alındı (Tarih: 17.11.2015, Karar No: 25/06). Çalışmaya 42-75 yaş aralığında 63 hasta dahil edildi. Hastalar uygulanan tedavi programına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=32) fizik tedavi programına ilaveten kaplıca tedavisi alırken Grup 2 (n=31) sadece fizik tedavi programı alan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların öncelikle eritrosit sedimantasyon oranı, c-reaktif protein, elektrolit, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki düzeylerine bakıldı. Ayrıca dahili ve kardiyak hastalıkları olan hastalardan tedavi öncesi ilgili uzmandan onay alındı. Hastalar tedavi öncesi tedavi ile ilgili bilgilendirildi ve hastalardan yazılı onam alındı. Her 2 dizden çekilen X Ray sonuçları Kellgren Lawrence radyolojik skorlaması ile değerlendirildi (7).

Tedavinin etkinliği Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği de yapılmış olan Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) skoru ile değerlendirildi (8,9). WOMAC indeksi ağrı, tutukluk ve fonksiyonel durumu değerlendiren 24 sorudan oluşmaktadır. İlk beş soru yürürken, merdiven inip çıkarken, yatarken, otururken ve ayakta dururken olan ağrı, sonraki iki soru sabah tutukluğu ve gün içerisinde

olan tutukluk, kalan 17 soru ise merdiven inme-çıkma, oturduğu yerden ayağa kalkma, tuvalete oturup kalkma, hafif- ağır ev işleri gibi fiziksel fonksiyonu değerlendiren sorulardan oluşur. Her soruya 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli, 4=çok şiddetli olmak üzere 0-4 arası puan verilir.

Fizik Tedavi Uygulamaları:

Hastalara günde 1 seans olmak üzere, 10 gün süreyle toplam 10 seans fizyoterapi uygulandı. Tedavi uygulamaları hot pack, TENS, kısa dalga diatermi sırasıyla uygulandı. Fizyoterapi programı egzersiz içermiyordu. Öncelikle 20 dakika süreyle her iki dize hotpack uygulandı. Ardından her iki dize 20 dakika süreyle puls süreleri 60 msn olmak üzere 60-100 Hz arasında TENS uygulandı. Frekans hastanın kendini rahat hissettiği, kontraksiyon oluşturmeyen frekansa ulaşıncaya kadar arttırıldı. Kısa dalga diatermi (KDD) hasta tahta bir sandalyeye dizleri 90° fleksiyonda otururken 12 cm çapında 2 elektrodun birbirine paralel olarak yerleştirilmesi ile uygulandı. Devamlı kısa dalga diatermi olarak 27.12 MHz frekansında 20 dakika süreyle uygulandı.

Balneoterapi Uygulamaları:

Hastalara günde 1 seans, 10 dakika olmak üzere, 10 gün süreyle toplam 10 seans substernal düzeye kadar kaplıca suyuna dalmak metoduyla balneoterapi uygulandı. Çalışmanın yapıldığı merkezdeki kaplıca suyunun özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin analizinde Statistical Package for Windows 20.0 (SPSS 20.0) programından yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak verildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığının araştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro Wilks testi ve histogramlardan yararlanıldı. Normal dağılıma uyan bağımsız grupların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi ve normal dağılıma uymayan bağımsız grupların

karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ sınır değer olarak alındı.

Table 1: Bu çalışmada kullanılan kaplıca suyunun özellikleri ve içeriği.

	Ortalama miktar/Birim
Isı	40-42°C
Koku	Kokusuz
Tat	Tatsız
Renk	0 Pt/Co
Bulanıklık	0.01 JTU
Çökelti	YOK 24 saat içinde (%)
Ph Değeri	6.68 (25.0° C)
Elektriksel iletkenlik (EC)	982 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (25.0° C)
Yoğunluk	1001 gr/cm^3
Bikarbonat (HCO_3^-)	305 mg/L
Bor (Boron)	0.33 mg/L
Bromür (Br^-)	0.36 mg/L
Demir (Fe^{2+})	0.01 mg/L
Florür (F^-)	3.01 mg/L
İyodür (I^-)	0.47 mg/L
Kalsiyum (Ca^{2+})	24.9 mg/L
Klorür (Cl^-)	7.91 mg/L
Magnezyum (Mg^{2+})	89.13 mg/L
Manganez (Mn^{2+})	0.31 mg/L
Potasyum (K^+)	23.01 mg/L
Silikat (SiO_4^{4-})	48.9 mg/L
Sodyum (Na^+)	72.04 mg/L
Sülfat (SO_4^{2-})	484.4 mg/L
Sülfür (S^{2-})	0.16 mg/L
Total mineral konsantrasyonu	1059 mg/L
Kimyasal oksijen ihtiyacı	36 mg/L
Biyolojik oksijen ihtiyacı	34 mg/L

BULGULAR

Katılımcıların %50.8 (n=32)'i Grup 1'de. %49.2 (n=31)'si konvansiyonel grupta yer aldı. Kaplıca grubunun yaş ortalaması 57.1 ± 7.4 /yıl ve konvansiyonel grubun ise 62.3 ± 9.8 / yıl'dir. Olguların demografik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tedavi öncesine ve tedavi sonrası medyan WOMAC ağrı, tutukluluk, fonksiyonel düzey ve toplam puanları arasında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü ($p<0.001$) (Tablo 3).

İki grubun WOMAC ağrı ($p=0.777$), tutukluluk ($p=0.778$), fiziksel fonksiyon ($p=0.846$) ve total ($p=0.899$) puanlarındaki azalmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 2: Olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=31)
Yaş (yıl)	57.2±7.5	62.2±9.5
Yaş aralığı (yıl)	44-71	42-75
Cinsiyet		
Erkek	13 (%40.6)	9 (%29)
Kadın	19 (%59.4)	22 (%71)
Kellgren Lawrence radyolojik grade		
II	20 (%62.5)	9 (%29)
III	12 (%37.5)	22 (%71)
Şikayet süresi (yıl)	2,5 (0.5-18)	2,71 (0.5-15)
Yandaş hastalık	11 (%34.4)	22 (%71)

Tablo 3: Olguların tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (10. gün) WOMAC düzeyleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p-değeri †	Değişim
Grup 1				
WOMAC Ağrı	11.1±4.2	6.4±4.9	<0.001	-4.71±3.78
WOMAC Tutukluluk	3.9±2.2	2.5±2.4	<0.001	--1.31±2.00
WOMAC Fonksiyonel durum	38.5±13.4	23.5±16.2	<0.001	-14.96±13.13
WOMAC Total	53.4±18.8	32.1±22.8	<0.001	--21.28±17.58
Grup 2				
WOMAC Ağrı	12.4±4.1	7.4±4.6	<0.001	-5.00±4.06
WOMAC Tutukluluk	4.5±2.0	3.1±1.7	<0.001	-1.38±1.49
WOMAC Fonksiyonel durum	44.6±12.4	30.2±13.6	<0.001	-14.35±11.70
WOMAC Total	61.6±17.2	40.9±19.4	<0.001	-20.74±15.93

† Wilcoxon İşaret testi. WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

Tablo 4: Kaplıca ve konvansiyonel grubun WOMAC puanlarındaki değişimin karşılaştırılması

WOMAC puanları	Kaplıca	Konvansiyonel	p değeri*
Ağrı	-4.71±3.78	-5.00±4.06	0.777
Tutukluluk	-1.31±2.00	-1.38±1.49	0.778
Fiziksel fonksiyon	-14.96±13.13	-14.35±11.70	0.846
Total	-21.28±17.58	-20.74±15.93	0.899

*Tutukluluk puanı karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi,6 diğer karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Diz osteoartriti dünya üzerinde kadınlarda dördüncü erkeklerde sekizinci sırada önemli global dizabilite sebebi olan bir hastalık grubudur (10). Tedavisinde pek çok fizik tedavi ajanından ve kaplıca tedavilerinden faydalanılmaktadır. Frost ve ark. kaplıca tedavisini 'spa tedavisi', 'balneoterapi' olarak da tanımlamışlardır. Spa latince salus per aqua'dan gelir ve su ile sağlık anlamındadır (11). Gutenbrunner ve ark. kaplıca tedavisinin doğal yeraltı kaynaklı sıcak mineralli suların, gazların ve peloidlerin; banyo, içme ve inhalasyon tedavileri şeklinde gerçekleştirildiğini belirtmişlerdir (12). Balneoterapinin etkileri kısmen suyun ve basit fiziksel özelliklerine (yoğunluk, spesifik yerçekimi, hidrostatik basınç, kaldırma kuvveti, viskozite ve ısı) olduğu kadar suyun içinde çözünen minerallere de bağlıdır (12). Diz osteoartritli hastalarda kaplıca tedavisinin ağrıyı azaltma ve fonksiyonu arttırmada iyi derecede kanıtı vardır (13). Yurtkuran ve ark. ve Forestier ve ark. balneoterapi ve günlük egzersizin etkinliğini sadece günlük egzersizle kıyaslamışlar ve balneoterapi alan grupta tedaviyi daha etkili bulmuşlardır (13,14). Fioravanti ve ark. ve Karagülle ve ark. ise balneoterapiyi reguler ilaç tedavisi ile kıyaslamışlar ve balneoterapiyi daha etkili bulmuşlardır (15,16). Diğer iki çalışmada (Kovacs ve ark. ve Sherman ve ark. çalışmasında) kıyaslamayı tap water ile yapmışlar sonuçta balneoterapiyi daha etkili bulmuştur (17,18). Evcik ve ark. balneoterapi ve mud pack terapinin hotpack'e göre daha etkin olduğunu ortaya koymuşlardır (19).

KDD, TENS, US ve HP akut ve kronik bazı durumlarda kullanılan fizik ajanlardır. Bu modalitelerin farklı kombinasyonlarından hangisinin diğerinden üstün olduğu konusunda konsensus oluşmamıştır (20). Diz osteoartritinde TENS ve KDD etkinliğini ortaya koyan birçok çalışma yayınlanmıştır (21,22). Çetin ve ark.'nın çalışmasında KDD ve TENS ile kombine HP'yi US+HP ve izole HP'den daha etkili bulmuşlardır (20).

Biz bu çalışmada diz osteoartriti tanısı alan hastalarda hastanede yatarak fizik tedavi ve kaplıca tedavisi ile sadece fizik tedavinin ağrı, tutukluk ve fonksiyonel durum üzerine etkisini ve birbirlerine üstünlüğü olup olmadığını araştırdık. Literatürde kombine terapinin etkinliğini araştıran sınırlı sayıda yayına rastlanmıştır. Benzer bir çalışma olarak Cantarini ve ark. hastaları balneoterapi grubu, kısa dalga diatermi grubu ve reguler tedavinin devamı şeklinde üç gruba ayırmıştır. Kısa dalga diatermi ve balneoterapi etkili bulunmuş, ancak balneoterapi kısa dalga diatermiden daha etkili bulunmuştur (23). Sarsan ve ark. ise mud pack ile hot pack tedavisini karşılaştırmışlar ve mud pack tedavisini daha etkili bulmuşlardır (24). Onat ve ark. nın çalışmasında kaplıca+fizik tedavi alan grup sadece fizik tedavi alan gruba göre ağrı, fiziksel fonksiyon ve yürüme hızında daha üstün bulunmuştur (25). Ancak bizim çalışmamızda gruplar arası fark saptanmamıştır. Biz bu farklılığın fizik tedavi programı içeriğinin farklı olmasından KDD'nin yerini US'un almasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın zayıf tarafı kısıtlı sayıda hasta üzerinde yapılmış olmasıdır. Diz osteoartritinde HP, TENS, KDD, US ve balneoterapinin izole etkinlikleri ile ilgili pek çok yayın olmasına rağmen hangi tedavi kombinasyonunun daha etkili olacağı ile ilgili yayınlar yetersizdir.

Diz osteoartritli hastalarda hastanede yatarak hot pack, TENS ve kısa dalga diatermiden oluşan fizik tedavi ile kombine kaplıca tedavisi, sadece fizik tedaviye göre ağrı, tutukluk ve fonksiyonel durum açısından farklı bulunmamıştır. Ancak her iki tedavi kombinasyonu da etkilidir. Fizik tedavi ajanlarının ve balneoterapinin uygun kombinasyonlarının etkinliğini ortaya koyan daha çok sayıda yayına ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Çalışmamıza herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışmamıza herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):91-7.
2. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1145-55.
3. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JWJ, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1125-35.
4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):465-74.
5. Wang SY. Physical therapy interventions for knee pain secondary to osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2012;157(9):632-44.
6. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039-49.
7. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494-503.
8. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC : a health status instrument for measuring clinically-important patient-relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1988; 15(12):1833-40.
9. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramođlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(1):28-33.
10. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349(9061):1269-76.
11. Frost GJ. The spa as a model of an optimal healing environment. *J Altern Complement Med.* 2004;10(1):85-92.
12. Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P, Karagülle Z. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol.* 2010;54(5):495-507.
13. Forestier R, Desfour H, Tessier JM, Françon A, Foote AM, Genty C et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):660-5.
14. Yurtkuran M, Yurtkuran M, Alp A, Nasırcılar A, Bingöl Ü, Altan L et al. Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2006;27(1):19-27.
15. Fioravanti A, Giannitti C, Bellisai B, Iacoponi F, Galeazzi M. Efficacy of balneotherapy on pain, function and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee. *Int J Biometeorol.* 2012;56(4):583-90.
16. Karagülle M, Karagülle MZ, Karagülle O, Dönmez A, Turan M. A 10-day course of SPA therapy is beneficial for people with severe knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(12):2063-71.
17. Kovács I, Bender T. The therapeutic effects of Cserkeszölö thermal water in osteoarthritis of the

- knee: A double blind, controlled, follow-up study. *Rheumatol Int.* 2002;21(6):218-21.
18. Sherman G, Zeller L, Avriel A, Friger M, Harari M, Sukenik S. Intermittent balneotherapy at the Dead Sea area for patients with knee osteoarthritis. *Isr Med Assoc J.* 2009;11(2):88-93.
 19. Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, Yigit I. The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2007;74(1):60-5.
 20. Cetin N, Aytar A, Atalay A, Akman MN. Comparing hot pack, short-wave diathermy, ultrasound, and TENS on isokinetic strength, pain, and functional status of women with osteoarthritic knees: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(6):443-51.
 21. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, Kalichman L, Hendriks E, Osiri M et al. Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD002823.
 22. Laufer Y, Dar G. Effectiveness of thermal and athermal short-wave diathermy for the management of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil.* 2012;20(9):957-66.
 23. Cantarini L, Leo G, Giannitti C, Cevenini G, Barberini P, Fioravanti A. Therapeutic effect of spa therapy and short wave therapy in knee osteoarthritis: A randomized, single blind, controlled trial. *Rheumatol Int.* 2007;27(6):523-29.
 24. Sarsan A, Akkaya N, Özgen M, Yildiz N, Atalay NS, Ardic F. Comparing the efficacy of mature mud pack and hot pack treatments for knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2012;25(3):193-9.
 25. Onat ŞŞ, Taşoğlu Ö, Özişler Z, Güneri FD, Özgirgin N. Balneotherapy in the treatment of knee osteoarthritis: a controlled study. *Arch Rheumatol.* 2015;30:292-7.

TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİLERİ İLE HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsies and Histopathology Results

Tuba DEVRİM¹, Mahi BALCI²

^{1,2}Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, YAŞIHAN, KIRIKKALE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışma ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tiroidektomi operasyonu uygulanmış hastalara ilişkin tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonuçları ile histopatoloji rapor sonuçlarının karşılaştırılarak kesitsel bir incelemenin yapılması ve tiroid nodüllerindeki TİİAB etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2016 - Haziran 2018 tarihleri arasındaki 2.5 yıllık dönemde tiroidektomi uygulanmış 75 hastaya ait TİİAB verileri ve histopatoloji rapor sonuçları çalışmamızın materyalini oluşturdu. TİİAB sonuçları benign, önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon (AUS/FLUS), foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi için şüpheli lezyon (FN/SFN), malignite yönünden kuşku (SuspM), malign ve tanı için yetersiz (NDS) olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Tiroidektomi operasyonu uygulanan vakaların TİİAB sonuçları değerlendirilmiş ve bu vakalardan 26'sına (%34.7) benign, 3'üne (%4) AUS/FLUS, 6'sına (%8) FN/SFN, 18'ine (%24) SuspM, 7'sine (%9.3) malign ve 15'ine (%20) de NDS olarak tanı verildi. Sitoloji sonucu benign olarak değerlendirilen olguların 4'ü, AUS/FLUS olarak değerlendirilen olguların 2'si, SuspM olarak değerlendirilen olguların 15'i ve malign olarak değerlendirilen 7 olgunun ise tamamı doku tanısı bakımından maligndi. Çalışmamızda duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırasıyla; %74.2, %91.7, %92 ve %73.3 olarak hesaplandı.

Sonuç: Bulgular bir arada değerlendirildiğinde TİİAB tekniğinin tiroid nodüllerine yaklaşımda etkin ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Günümüzde TİİAB materyallerinin değerlendirmesinde büyük öneme sahip olduğu ve yaygın olarak kullanılmakta olan, "Tiroid Sitopatoloji Raporlaması için Bethesda Sistemi" ile TİİAB tanılarında standardizasyonunun sağlandığı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, nodül, ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroidektomi

Objective: The aim of this study was to compare the results of thyroid fine needle aspiration biopsy (TFNAC) and histopathology report of patients who underwent thyroidectomy operation in Kırıkkale University Faculty of Medicine.

Material and Methods: The TFNAC data and histopathology reports of 75 patients who underwent thyroidectomy for 2.5 years between January 2016 and June 2018 in Kırıkkale University Medical Faculty Hospital were the material of our study. The TFNAC results were classified as benign, unclear atypia or follicular lesion (AUS/FLUS), suspicious lesion for follicular neoplasia or follicular neoplasia (FN/SFN), suspicious for malignancy (SuspM), malignant and insufficient for diagnosis (NDS).

Results: The TFNAC results of the cases undergoing thyroidectomy were evaluated and of these patients 26 (34.7%) benign, 3 (4%) AUS / FLUS, 6 (8%) FN / SFN, 18 (24%) SuspM, 7 (9.3%) malignant and 15 (20%) NDS cases were determined. When compared with cytological examination results, tissue diagnoses were malignant in 4 of the cases evaluated as benign, 2 of the cases evaluated as AUS/FLUS, 15 of the cases evaluated as SuspM and all of the 7 cases considered malignant. In our study, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 74.2%, 91.7%, 92% and 73.3%, respectively.

Conclusion: When the findings are evaluated together, it is concluded that the TFNAC technique is effective and easy to apply in the management of thyroid nodules. It has been thought that standardization in the diagnosis of TFNAC with the use of "Bethesda System for Thyroid Cytopathology Reporting" is of great importance in the evaluation of TFNAC materials and is widely used.

Keywords: Thyroid, nodule, fine needle aspiration biopsy, thyroidectomy



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +903183335000 (5028)

Geliş Tarihi / Received: 16.07.2019

ORCID NO: ¹0000-0002-5321-2002, ²0000-0001-5836-2344

Dr. Tuba DEVRİM

E-posta / E-mail: tubadevrin@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2019

GİRİŞ

Tiroid nodülleri, klinik olarak sık görülen ve en sık cerrahi girişim gerektiren endokrin patolojilerindedir. Görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması ve özellikle küçük tiroid nodüllerinin rastlantısal olarak saptanması sayesinde tiroid nodül insidansı son 50 yılda artmıştır (1-3). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), tiroid nodüllerini değerlendirmek için en doğru, güvenilir ve uygun maliyetli test olarak bilinmektedir. Tiroid nodüllerinin teşhisinde TİİAB'nin uzun bir klinik uygulama geçmişi olup; tanı kriterleri sayesinde TİİAB sonrası takip ve tedavi seçeneklerine açıklık getirilebilmektedir. Tiroid nodüllerinin tanısı arttıkça, tiroid karsinomunun tanı alma sıklığı da artmaktadır (2,3). TİİAB ile nodüllerde pre-operatif, benign veya malign ayrımının yapılması en önde gelen hedefi teşkil etmektedir.

Bu çalışma ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakültesi'nde Ocak 2016-Haziran 2018 tarihleri arasındaki dönemde tiroidektomi materyallerinin histopatoloji ve sitopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması ve TİİAB etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tiroidektomi materyali raporlanan ve TİİAB'ı bulunan 75 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu amaçla, Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (Tarih: 06.03.2019; Karar No: 19/05-2019.03.08).

Klinik muayenede gerçekleştirilen ultrasonografide, şüpheli nodüle sahip hastalardan alınan yayma materyalleri, alkol ile fikse edilerek ve havada kurutularak tespit edildi. Elde edilen preparatlar Papanicolaou boyası ve Giemsa ile boyandı. Işık mikroskobu altında gerçekleştirilen incelemede, follikül epitel hücre grupları; hücre büyüklüğü, yoğunluğu, pleomorfizm, kohezyon, nükleus özellikleri, nükleus/sitoplazma oranı, kromatin özellikleri, sitoplazmik boyanma özellikleri, nekroz ve iltihap hücrelerinin varlığı gibi özellikler göz önüne alınarak değerlendirildi.

TİİAB sonuçları; tanı için yetersiz (NDS), benign, önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon (AUS/FLUS), folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi kuşkusu (FN/SFN), malignite yönünden kuşkulu (SuspM) ve malign olarak altı gruba ayrıldı (4). Tanı için yararlanılan Bethesda raporlama sisteminde yer alan TİİAB tanı kategorileri ve hastaların klinik yönetimi Tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1: Malignite riski ve önerilen klinik tedavi ile tiroid sitopatolojisini raporlamada bethesda sistemi (4).

Tanı Kategorisi	Malignite Riski (%)	Olağan Hasta Yönetimi
I. Tanı için yetersiz	1-4	USG rehberliğinde TİİAB tekrarı
II. Benign	0-3	Klinik takip
III. Önemi belirsiz atipi veya folliküler lezyon	5-15	İİAB tekrarı
IV. Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi	15-30	Cerrahi lobektomi
V. Malignite yönünden kuşkulu	60-75	Total-totale yakın tiroidektomi veya cerrahi lobektomi
VI. Malign	97-99	Total-totale yakın tiroidektomi

USG: Ultrasonografi İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi

Sitolojide SuspM tanısı alan 18 adet ve foliküler neoplazm tanısı alan 6 adet olgu; malign gruba dâhil edildi. Histopatolojik tanıda benign gruba; adenomatöz hiperplazi, nodüler kolloidal guatr, lenfositik tiroidit ve onkositik adenom dâhil edildi. Malign gruba; papiller karsinom, papiller mikrokarsinom, foliküler karsinom ve anaplastik tiroid karsinomu dâhil edildi. TİİAB değerlendirmesinde benign olduğu ifade edilen ancak histopatolojik incelemede karsinom tanısı alan vakalar yanlış negatif, tersine TİİAB sonucu malign, SuspM ve FN/SFN histopatolojik incelemede ise benign tanısı verilmiş vakalar yanlış pozitif olarak değerlendirildi. Papiller mikrokarsinom tanısı, primer papiller karsinom boyutu 10 mm veya daha küçük olan tümörler için kullanıldı. TİİAB'da NDS tanısını alan olgular ile doku biyopsisi sonucu papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) tanısını alan olgular istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Verilere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve % olarak hesaplandı.

BULGULAR

İncelenen 75 olgunun 62'si (%82.7) kadın, 13'ü (%17.3) erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 50 (14-78) olarak tespit edildi. TİİAB sonuçları değerlendirilerek;

26'ine (%34.6) benign, 3'üne (%4) AUS/FLUS, 6'sına (%8) FN/SFN, 18'ine (%24) SuspM, 7'sine (%9.3) malign ve 15'ine (%20) de NDS olarak tanı verildi. TİİAB sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 2'de özetlendi. Kadınlarda erkeklere göre vaka sayısı, belirgin bir fazlalık gösterdi. Doku tanısı malign olan olgulardan 27'si (%87.1) kadın, 4'ü (%12.9) erkek olarak tespit edildi.

Olgularda ortalama tümör boyutu 1.5 (0.1-7.2) cm olarak tespit edildi. En büyük nodül boyutuna (7.2 cm) sahip olan olgu erkek hastaya ait olup, doku tanısı foliküler karsinom idi. Ayrıca bir başka erkek olguda da 4 ayrı odakta papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom saptandı. Sitoloji ve histopatoloji tanı dağılımı Tablo 3'te, tiroidektomi materyallerinin histopatolojik tanıları ise Tablo 4'te özetlendi.

Sitolojide AUS tanısı alan 3 olgudan 2'sinin doku tanısı malign olarak saptandı. Malign olarak tanı alan bu olguların ikisinin de histopatolojik tanısı papiller mikrokarsinom idi. Bu 2 materyalin yayma preparatları hiposelüler özellikte olup, dejenerasyon bulguları gösteren az sayıda tirosit ile nükleer irilik ve kontür düzensizliği gösteren, atipik sitomorfolojik özelliklere sahip birkaç tirosit grubu içermekteydi. Benign tanısı alan olgu ise nodüler kolloidal guatr olarak raporlandı.

Tablo 2: Cinsiyete göre TİİAB sitoloji tanı dağılımları

	Benign	AUS/FLUS	FN/SFN	SuspM	Malign	NDS
Erkek (n=13)	4 (%15,4)	1 (%33,3)	1 (%16,6)	2 (%11,1)	1 (%14,3)	4 (%26,7)
Kadın (n=62)	22 (%84,6)	2 (%66,7)	5 (%83,3)	16 (%88,9)	6 (%85,7)	11 (%74,3)

AUS/FLUS: önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon, FN/SFN: foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi için şüpheli lezyon, SuspM: malignite yönünden kuşkulu, NDS: tanı için yetersiz

Tablo 3: TİİAB sitoloji ve doku tanı dağılımları

		Sitolojik Tanı					
		Benign (n=24)	AUS/FLUS (n=3)	FN/SFN (n=6)	SuspM (n=18)	Malign (n=7)	NDS (n=14)
Histopatolojik Tanı	Benign (n=43)	22 (%30,6)	1 (%1,4)	5 (%6,9)	3 (%4,2)	0 (%0)	12 (%16,7)
	Malign (n=29)	2 (%2,8)	2 (%2,8)	1 (%1,4)	15 (%20,8)	7 (%9,7)	2 (%2,8)

AUS/FLUS: önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon, FN/SFN: foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi için şüpheli lezyon, SuspM: malignite yönünden kuşkulu, NDS: tanı için yetersiz

Tablo 4: Tiroid operasyon materyallerinin histopatolojik tanıları

Histopatolojik Tanı	n (%)
Adenomatöz hiperplazi	21 (28)
Papiller karsinom	19 (25.3)
Nodüler Kolloidal Guatr	18 (24)
Papiller mikrokarsinom	5 (6.7)
Lenfositik tiroidit	3 (4)
Foliküler karsinom	3 (4)
NIFTP	3 (4)
Onkositik Adenom	1 (1.3)
Anaplastik tiroid karsinomu	1 (1.3)
Foliküler Adenom	1 (1.3)

NIFTP: papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid

Doku tanısı foliküler karsinom olan vakalardan birinin sitolojisi NDS olup, diğer ikisi MYK idi. Bu iki MYK tanısı verilen yayma preparatında, üç boyutlu gruplar

halinde, nükleer irileşme, nükleer kontür bozukluğu bulunan atipik sitomorfolojik özellikte tiroositler izlenmiştir. Anaplastik tiroid karsinomu tanısı alan vakanın ise yayma preparatları hiposelüler özellikte olup, nükleus sitoplazma oranında artış gösteren izole atipik hücreler izlenmişti.

Sitolojide SuspM tanısı alan üç olgudan ikisinin histopatolojik tanısı adenomatöz hiperplazi, bir olgu ise nodüler kolloidal guatr idi. Benign sitoloji tanısı alan iki olgunun doku tanısı papiller mikrokarsinom idi.

Tanı için yetersiz olan materyaller çalışma dışı bırakıldıktan ve foliküler neoplazm tanılı olgular malign gruba dahil edildikten sonra yapılan kıyaslamada; duyarlılık %74.2, özgüllük %91.7 pozitif prediktif değer %92, negatif prediktif değer ise %73.3 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Tiroid nodülleri sık karşılaşılan endokrin patolojiler arasındadır. Batı ülkelerinde, tiroid nodüllerinin oranı %3-8 arasında değişmektedir. Türkiye'de ise tiroid nodüllerinin prevalansı; palpasyon muayenesi ile %2-6, ultrasonografi (USG) ile %18 olarak bildirilmiştir. Tiroid kanserleri, tüm malign neoplazmaların %1'ini oluşturmakta ve kadınlarda erkeklere oranla üç-dört kat

daha sık görülmektedir (5). Çalışmamızda da doku tanısı malign olan olgulardan 27'si (%87.1) kadın, 4'ü (%12.9) erkek olarak tespit edilerek, literatürle uyum belirlendi. Tiroid nodüllerinde malignitenin yakalanma sıklığı %9-13 arasında değişmektedir. En sık görülen tiroid karsinomu papiller karsinom (%85-90) olup, mortalite oranı %10'dan az olarak bildirilmiştir (6). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak toplam 24 olgu ile papiller karsinom tanısı en sık malign tanı olarak görüldü.

Tiroid nodülleri için yapılan klinik rutin uygulamada; tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve USG sayesinde önemli tanısal bilgiler elde edilir. Ancak, benign ve malign lezyonlar arasındaki ayırım tam olarak bu testlerle yapılamaz. TİİAB ise, benign ve malign tiroid nodülleri arasındaki ayırmada en güvenilir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda USG eşliğinde gerçekleştirilen TİİAB uygulamasıyla, daha derin nodüllere aspirasyon yapma olanağı oluşmuştur (5). Günümüzde hala TİİAB, tiroid nodüllerinin doğasını değerlendirmede birincil araç olmaya devam etmektedir. TİİAB sayesinde tiroidektomi sayılarında azalma ve opere edilen tiroid nodüllerinde ise malignite oranında artma tespit edilmiştir. Bununla birlikte, opere edilen tiroid nodüllerinin %50'sinden fazlası benign olarak bildirilmektedir (7). Bu çalışmada ise 26 (%34.7) vaka ile bu oranın altında bir başarı tespit edildi.

Asemptomatik bireylerdeki malignite potansiyeli, tiroid nodüllerinin araştırılmasının klinik önemini vurgulamaktadır. Artan tanısal doğruluk, benign tiroid lezyonlarının non-operatif takibini geliştirmiştir. Tiroid papiller mikrokarsinom vakalarının ve büyük nodüllerin uygun şekilde yönetimleri tartışma konusudur. Yanlış-negatif TİİAB sonucu olan tiroid nodülüne sahip hastaları tedavi eden klinisyenler için endişe kaynağı olmaya devam etmektedir (8). Özellikle erkek hastalarda iki cm'den büyük birden çok tiroid nodülü varsa, malignite potansiyeli olan nodül dışındaki diğer nodüllerden de olası tiroid karsinomu

için biyopsi yapılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (1). Çalışmamızda en büyük nodül boyutu (7.2 cm) olan olgu erkek hastaya ait idi ve doku tanısı folliküler karsinom olarak tespit edildi. Ayrıca bir başka erkek olguda da 4 ayrı odakta papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom saptandı.

Multinodüler guatr hastalarında TİİAB'nin yanlış negatiflik verdiği, soliter nodüllerde ise TİİAB güvenilirliğinin oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (6). Bununla birlikte, 1 cm'den küçük veya 4 cm'den büyük nodüller için TİİAB'ın doğruluğuna ilişkin tartışmalar mevcuttur. USG eşliğinde yapılan TİİAB'ın malign tiroid nodül tanısında düşük komplikasyon riski vardır (8,9). Son zamanlarda yapılan ve 141 tiroid nodülünü takip eden bir çalışmada; klinik, sonografik ve sitolojik özelliklere dayalı hasta seçiminin, büyük tiroid nodüllerinde de ameliyat olmadan da güvenli bir şekilde izlenmesine olanak sağladığı, böylece ameliyatın azaltılabildiği bildirilmiştir (10). TİİAB tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde düşük maliyetli ve en az invazif yöntem olması yanında cerrahi endikasyonlarda da çok önemli bir yer tutmaktadır. Düşük bir oranda da olsa, TİİAB'nin yanlış negatiflik ile sonuçlanması bildirilmektedir (11). Çalışmamızda ise yanlış negatif tanı alan olguların ikisi de papiller mikrokarsinom idi.

Eski yıllarda, tanısal terminolojideki tutarsızlıklar ve örneklerin kalitesindeki değişkenlikler nedeniyle gözlemciler arası uyumun düşük olduğu; TİİAB'deki bulguların belirsizliğine rağmen tiroidektomi gerçekleştirilen hasta grubunun bulunduğu bildirilmiştir (7,12). Tiroid Sitopatoloji Raporlaması için "Bethesda Sistemi" ile bazı tek tip tanı kriterleri, isimlendirme ve klinik yönetim önerileri sunan, kullanışlı bir standardize tanı sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem ile TİİAB'nin tanısal kesinliği ve tanısal tutarsızlıkları azaltılmış, raporlama kalitesi artmış, histopatolojik eksizyonlardaki tanısal korelasyon kolaylaşmış ve hasta yönetimindeki tutarlılık sağlanmıştır (13).

Sonuç olarak, sitolojik sonuçların başarısı; bilgi, tecrübe, teknik donanım ve patoloji raporlarında standart terminolojinin gelişimi ile yakından ilişkilidir. Bethesda Sistemi, TİİAB tanılarının başarılı olarak standardize edilmesinde önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ureyen O, Alay D, Fenercioglu H, Ozturk RG, Adibelli ZH, Ilhan E. Predictive factors in incidental thyroid carcinoma: A retrospective study. *IKSSTD*. 2019;11(1):7-12.
2. Parsa AA, Gharib H. Thyroid nodule: Current evaluation and management. In: Luster M, Duntas L, Wartofsky L, eds. *The thyroid and its diseases*. Cham. Springer, 2019:493-516.
3. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology current status. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(2):99-110.
4. Cibas ES, Ali SZ. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. 2nd ed. New York. Springer, 2017:105-22.
5. Ugurluoglu C, Dobur F, Karabagli P, Celik ZE. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: cytologic and histopathologic correlation of 1096 patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):14800-5.
6. Kaliszewski K, Diakowska D, Strutyńska-Karpińska M, Wojtczak B, Domosławski P, Balcerzak W. Clinical and histopathological characteristics of patients with incidental and non incidental thyroid cancer. *Arch Med Sci*. 2017;13(2):390-5.
7. Mais DD, Crothers BA, Davey DD, Natale KE, Nayar R, Souers RJ et al. Trends in thyroid fine-needle aspiration cytology practices: Results from a College of American Pathologists 2016 Practice Survey. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(11):1364-72.
8. Hambleton C, Kandil E. Appropriate and accurate diagnosis of thyroid nodules: a review of thyroid fine-needle aspiration. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(6):413-22.
9. Liu N, Meng Z, Jia Q, He X, Tian W, Tan J et al. Ultrasound-guided core needle biopsy for differential diagnosis of thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(6):825-32.
10. Cohen O, Zornitzki T, Yarkoni TR, Lahav Y, Schindel D, Halperin D et al. Follow-up of large thyroid nodules without surgery: Patient selection and long-term outcomes. *Head Neck*. 2019;41(6):1696-702.
11. Tarım İA, Kuru B, Karabulut K, Ozbacı GS, Derebey M, Polat C et al. Thyroid fine needle aspiration reporting rates and outcomes before and after Bethesda implementation: A single-center experience over 8 years. *Exp Biomed Res*. 2019;2(3):121-31.
12. Taştekin E, Canberk Ş. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde 2017 bethesda raporlama sistemi neler getirdi? *Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics*. 2018;3(1):24-30.
13. Alshaikh S, Harb Z, Aljufairi E, Almahari SA. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *Cytojournal*. 2018;15(4):1-12.

CLINICAL UTILITY OF RADIOLOGICAL IMAGING IN THE EVALUATION OF GALLSTONE ILEUS

Safra Taşı İleusu Değerlendirmesinde Radyolojik Görüntülemenin Klinik Faydası

Adnan ÖZDEMİR¹, Yunus YILMAZSOY², Serdar ARSLAN³, Faruk PEHLİVANLI⁴

¹Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Radiology, KIRIKKALE, TÜRKİYE

²Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Radiology, BOLU, TÜRKİYE

³İstanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Radiology, Division of Neuroradiology, İSTANBUL, TÜRKİYE

⁴Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: Gallstone ileus is a rare complication of cholelithiasis. It occurs as a result of the passage of bile stones into intestinal system via bilioenteric fistulae, which are formed by recurrent attacks of cholecystitis, and obstruction of the intestinal lumen. The objective of our study was to discuss the imaging findings of gallstone ileus among patients diagnosed at our center.

Material and Methods: Among patients that admitted to our hospital's radiology department between December 2016 and January 2019, the medical records of those with a history of gall bladder stone detected on ultrasonography were retrospectively evaluated. Among those, cases of gallstone ileus were identified. Admission complaints, age, sex, comorbidities, radiological imaging findings, fistula localization, stone size, and obstruction level were recorded and analyzed.

Results: Among 958 patients with bile stones, 342 (35.7%) were male and 616 (64.3%) were female. Gallstone ileus was identified in five patients. Three of them were female (mean age 76.67±13.05 years) and 2 were male (mean age 59±1.41 years). Ileus signs were detected on plain radiograms for all patients. The gallbladders were not clearly visualized by ultrasonography in any of patients with gallstone ileus. A diameter increase suggestive of ileus was detected in visualizable intestinal segments. Computed tomography to identify the cause of ileus revealed air in the bile ducts, cholecystoduodenal fistula, stones in intestinal lumen, and an appearance consistent with ileus proximal to that segment. The mean size of the stones was 26.20±16.3 mm (16-55 mm).

Conclusion: Although gallstone ileus is a rare cause of intestinal obstruction, it should be definitely remembered in the differential diagnosis in patients with advanced age and a history of cholelithiasis who present to the emergency department.

Keywords: Gallstone ileus, cholelithiasis, bilioenteric fistula, computed tomography

Amaç: Safra taşı ileusu kolelitiazisin nadir bir komplikasyonudur. Tekrarlayan kolesistit atakları sonucu gelişen kolesistoduodenal fistül yolu ile safra kesesi taşının intestinal sisteme geçmesi sonucunda oluşur. Çalışmamızın amacı merkezimizde safra taşı ileusu tanısı alan hastaların görüntüleme bulgularını sunmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Aralık 2016- Ocak 2019 tarihleri arasında hastanemiz radyoloji birimine başvuran hastalardan ultrasonografi tetkikinde safra kesesi taşı öyküsü olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan safra taşı ileusu tanısı alan hastalar tespit edildi. Hastaların hastaneye geliş şikayetleri, yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden hastalıkları ve radyolojik görüntüleme bulguları ile fistül lokalizasyonu, taşın boyutu, obstrüksiyon seviyeleri değerlendirildi.

Bulgular: Bilinen safra taşı öyküsü olan 342'si (%35.7) erkek, 616'sı (%64.3) kadın toplam 958 hastadan safra taşı ileusu tanısı alan 5 hasta tespit edildi. Hastaların 3'ü kadın (yaş ortalaması 76.67±13.05/ yıl), 2'si erkek (yaş ortalaması 59±1.41 /yıl) idi. Hastaların direkt grafilerinde ileus bulguları mevcuttu. Yapılan ultrasonografi tetkikinde tüm hastalarda safra kesesi net olarak vizüalize edilemedi. Değerlendirilebilen barsak segmentlerinde ileusu düşündürcek çap artışı tespit edildi. İleus nedenine yönelik yapılan bilgisayarlı tomografide hastaların hepsinde intrahepatik safra yollarında hava, kolesistoduodenal fistül, barsak lümeninde taşlar ve bu seviye proksimalinde ileus ile uyumlu görünüm izlendi. Taşların boyutları ortalama 26.2±16.3 mm (16-55 mm) idi.

Sonuç: Safra taşı ileusu intestinal obstrüksiyonun nadir nedenlerinden biri olmakla birlikte intestinal obstrüksiyon bulguları ile acile başvuran ileri yaş ve kolelitiazis öyküsü olan hastalarda safra taşı ileusu mutlaka akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Safra taşı ileusu, kolelitiazis, kolesistoduodenal fistül, bilgisayarlı tomografi



Correspondence / Yazışma Adresi:

Yenisehir Mahallesi, Ankara Yolu 7.Km. Kırıkkale

Phone / Tel: +903184444071

Received / Geliş Tarihi: 11.07.2019

ORCID NO: ¹0000-0003-0652-5396 ²0000-0001-7293-2059

Dr. Adnan ÖZDEMİR

Üniversitesi, 71450, Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-mail / E-posta: dradnanozdemir@hotmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 15.11.2018

³0000-0001-7984-4326 ⁴0000-0003-0652-5396

INTRODUCTION

Bartholin identified cholecystoenteric fistula and stones in the small bowel lumen in postmortem examinations for the first time in 1654 (1). In 1980, Courvoisier described the first bile stone cases and reported a mortality rate of 44% in a 131-case series (2). Air presence in bile ducts, signs of small bowel obstruction, and visualizing stone in the small bowel lumen are the plain radiographic signs of gallstone ileus (GSI), and were first described by Rigler et al. in 1941 (3). Different radiologic imaging modalities such as conventional plain radiographs, computed tomography (CT), gastroscopy, and fluoroscopy are used for the diagnosis of GSI (4). Given its superiority for the visualization of GSI, CT is currently the most commonly utilized method for this indication.

GSI is a rare complication of cholelithiasis. It occurs as a result of the passage of bile stones into the intestinal system via bilioenteric fistulae formed by recurrent attacks of cholecystitis, and obstruction of the intestinal lumen (1). Bile stones are responsible for about 1% to 4% of all mechanical small intestinal obstructions (5). However, 80% of bile stones passing into intestinal lumen through a bilioenteric fistula are excreted without causing signs and symptoms (6). The most common locations of fistulae are, in descending order, cholecystoduodenal, cholecystocolonic, and cholegastric regions (7).

The aim of our study is to present the imaging findings and complications of patients with GSI, an extremely rare condition.

MATERIALS AND METHODS

This study was performed in compliance with the principles of the Helsinki Declaration between December 2016 and January 2019. Ethics Committee approval was obtained (Date: 02.01.2019, Decision number: 2019.01.01). Informed consent form was obtained from the patients for their consent before the

imaging procedure. Among patients referred to our hospital's radiology department, patients with a history of bile stones were retrospectively evaluated. Admission complaints, age, sex, comorbidities, radiological imaging studies, location of bilioenteric fistula, stone size, and the level of obstruction were recorded.

Patients who tolerated oral intake (2 patients) were administered 500 ml water containing a water-soluble contrast material either via oral route or through a nasogastric tube 2 hours prior to radiological examination. A 64-slice CT (MSCT; Brilliance 64, Philips Medical System, Best, the Netherlands) was used to obtain CT images. The scan parameters were as follows; tube voltage=120 kV, mAs=350, slice thickness=3.00 mm, field of view (FOV)=180 mm, and image matrix=768x768). The distance set between the upper hepatic margin and the lower margin of the pubic bone was scanned to take the precontrast images with a section thickness of 3 mm. By repeating the same procedure 60 seconds after IV contrast administration, portal phase images were taken. The acquired images were then used to prepare multiplanar reconstructions which were evaluated by an expert radiologist with a 10-year experience in abdominal radiology.

Ileus was defined as a small bowel segment width exceeding 25 mm; a collapse distal to obstruction; and the presence of minimal or no gas in colonic segments on tomographic sections.

Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, Version 24.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used to calculate the frequency and percentage of categorical variables. The statistical analyses were performed using descriptive statistical analysis methods.

RESULTS

Of the 958 patients with bile stones, 342 (35.7%) were male and 616 (64.3%) were female. GSI was detected in five (0.5%) patients of which three were female (mean age, 76.6±13 years) and two were male (mean age 59±1.4 years). The clinical features and comorbidities of the patients were summarized on Table 1.

Plain radiograms showed air-fluid levels in all patients. Ultrasonography (US) was inadequate to clearly visualize the gallbladder but detected a diameter increase in the visualized intestinal segments, which was suggestive of ileus, in all patients. Abdominal CT

exhibited air in intrahepatic bile ducts, cholecystoduodenal fistula, stones in intestinal lumen, and signs of ileus proximal to that segment (Figure 1).

Pneumobilia was detected by plain radiography in 1 (20%) patient; by US in 2 (40%) patients; and by CT in 5 (100%) patients. Radiographic imaging features of the patients were presented in Table 2.

All patients had a single stone responsible for the obstruction. The mean size of bile stones was 26.2±16.3 mm (16–55 mm). The obstruction was at the ileojejunal level in 3 (60%) patients; at the proximal jejunal level in 1 (20%) patient; and at the level of the ileocecal valve in 1 (20%) patient.

Table 1: Clinical characteristics of the patients

	Gender	Age (year)	Clinical Findings			Comorbid Disease	
			Vomiting	Abdominal Pain	Inability to pass gas or stool	Diabetes Mellitus	Hypertension
Case 1	Female	62	+	+	+	+	-
Case 2	Female	81	-	+	-	-	-
Case 3	Male	58	+	+	+	+	-
Case 4	Male	60	+	+	+	-	+
Case 5	Female	87	-	+	+	-	+
Percentage (%)			60	100	80	40	40

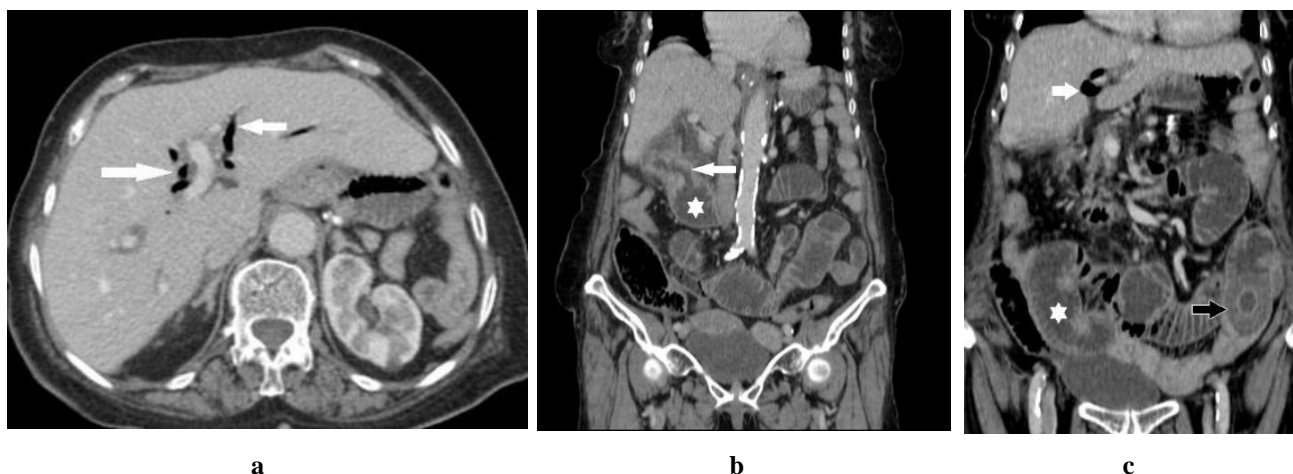


Figure 1: a. Air within the biliary tree (pneumobilia) is shown at the axial section of computed tomography imaging (white arrows). b. A fistula tract (white arrow) is seen between the duodenum (white star) and the gallbladder at the coronal section of computed tomography imaging. c. Air in the biliary tree (white arrow), intestinal dilatation (white star), and stone in the ileojejunal junction (black arrow) are seen at the coronal section of computed tomography imaging.

Table 2: Radiographic imaging features of the patients

	Obstruction Signs			Pneumobilia			Stone			Localization of	Level of obstruction
	PAR	US	CT	PAR	US	CT	PAR	US	CT	Bilioenteric	Fistula
Case 1	+	+	+	-	+	+	-	-	+	Cholecystoduodenal	İleojejunal
Case 2	+	+	+	-	+	+	-	-	+	Cholecystoduodenal	İleojejunal
Case 3	+	+	+	-	-	+	-	-	+	Cholecystoduodenal	Proksimal jejunal
Case 4	+	+	+	-	-	+	-	+	+	Cholecystoduodenal	İleojejunal
Case 5	+	+	+	+	-	+	+	+	+	Cholecystoduodenal	İleocecal
%	100	100	100	20	40	100	20	40	100		

PAR, Plain Abdominal Radiography; US, Ultrasonography; CT, Computed Tomography

DISCUSSION

GSI, an extremely rare cause of ileus, is associated with such a high mortality rate, a thorough knowledge of the clinical and radiological features of this condition is imperative. The mortality rate associated with GSI ranges between 12-27% (4). Comorbid conditions substantially affect the condition's mortality rate. In our study, 2 patients had diabetes mellitus and 2 others had hypertension. Mortality rate was 0% among our patients with GSI. Prevalence of GSI is only in 0.3 - 0.5% of all cholelithiasis cases (5). Several previous studies have reported that the incidence of GSI is higher in women as a result of a higher prevalence of bile stones in that gender (1,4,8). Our study demonstrated that 0.5% of the patients diagnosed with bile stones had GSI and 60% of the patients with GSI were women.

Clinical findings and laboratory results are not specific in GSI (6). A study reported that signs of small bowel

obstruction, pneumobilia, and signs of ectopic bile stones, also known as the Rigler triad, were detected by plain radiogram in 15% of cases; by ultrasonography in 11%; and by CT in 77% (9,10). Pneumobilia is seen in 30-40% of patients (5). All of our patients had pneumobilia. Furthermore, while the Rigler triad was detected in one patient by plain radiogram and all patients by CT examination, US was unable to identify any patient with the Rigler triad in our study.

Mechanical obstructions secondary to bile stones constitute about 1-4% of all intestinal obstructions (11) (Figure 2). Intestinal obstruction usually occurs when a stone is larger than 25 mm (12). Obstruction usually involves terminal ileum, but also less commonly proximal ileum, jejunum, colon, and duodenum (13). In our study, the mean stone size was 26 mm (55-16 mm) and obstruction involved ileojejunum region in 3 patients, proximal jejunum in 1 patient, and the ileocecal valve in 1 patient.



Figure 2: Surgical removal of gallstones causing intestinal obstruction.

The descending order of the frequencies of fistula locations are cholecystoduodenal (76%), cholecystocolic (11%), cholecystogastric (6%), choledocoduodenal (4%), and cholecystocholedocal (3%) (7). Considering the mechanism of fistula formation between the gallbladder and its anatomic neighbour and the passage of bile stones into the intestinal lumen with signs and symptoms of intestinal obstruction, it is unsurprising that the most common type of fistula is the cholecystoduodenal type. In our study, all fistulae were between the gallbladder and the duodenum.

Signs and symptoms of GSI are not necessarily acute but may also occur on a subacute or chronic basis. Periodical attacks of abdominal pain due to passage of bile stones, followed by painless intervals, also known as the Karewsky Syndrome, have been defined in cases of chronic GSI (14). In all of these cases, an untreated bilioenteric fistula accompanying bile stones existed and all patients had an acute onset of clinical signs.

Endoscopy is another diagnostic technique which is usually used for the GSI patients. Detecting the gastric

or duodenal bilioenteric fistulae by endoscopy contributes the diagnosis (15). Additionally, colonoscopy may be used for the treatment of stones which stay at the sigmoid colon (16). In the gallstone ileus patient group, the necessity and timing of treatment of fistulae and gallbladder stones remain as uncertain as the method to be used for the treatment. However, the treatment of residual stones with minimally invasive methods such as endoscopy seems to be less aggressive than complex surgical methods.

The retrospective design and the small number of patients are the main limitations of the study.

Although GSI is one of the rare causes of intestinal obstruction, it should be remembered in patients with advanced age and a history of cholelithiasis who present with signs and symptoms of intestinal obstruction.

Funding: This study was not supported financially by any person or institution.

Conflict of Interest: The author declare that they have no conflict of interest.

Ethical Approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

REFERENCES

1. Doko M, Zovak M, Kopljar M, Glavan E, Ljubicic N, Hochstadter H. Comparison of surgical treatments of gallstone ileus: preliminary report. *World J Surg.* 2003;27(4):400-4.
2. Courvoisier L. Case studies and statistics of pathology and surgery of the bile ducts. FCW Vogel 1890. *Surg Clin North Am.* 1982;62:247.
3. Rigler LG, Borman C, Noble JF. Gallstone obstruction: pathogenesis and roentgen manifestations. *J Amer Med Assoc.* 1941;117(21):1753-9.
4. Clavien PA, Richon J, Burgan S, Rohner A. Gallstone ileus. *Brit J Surg.* 1990;77(7):737-42.
5. Rodriguez-Sanjuán J, Casado F, Fernandez M, Morales D, Naranjo A. Cholecystectomy and fistula closure versus enterolithotomy alone in gallstone ileus. *Brit J Surg.* 1997;84(5):634-7.
6. Kasahara Y, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T, Sakata K, Kubota H. Gallstone ileus: review of 112 patients in the Japanese literature. *Am J Surg.* 1980;140(3):437-40.
7. Reisner RM, Cohen JR. Gallstone ileus: a review of 1001 reported cases. *Am J Surgeon.* 1994;60(6):441-6.
8. Elamyal R, Kapala A, Zegarski W. Obstruction of the small intestine by a large gallstone. *Kuwait Med J.* 2002;34(4):306-7.
9. Lassandro F, Gagliardi N, Scuderi M, Pinto A, Gatta G, Mazzeo R. Gallstone ileus analysis of radiological findings in 27 patients. *Eur J Radiol.* 2004;50(1):23-9.
10. Daly S, Galloway F. Gallbladder and extrahepatic biliary system. *Principles of Surgery.* New York. McGraw-Hill Book Co, 1999:1437-66.
11. Martínez RD, Daroca JJ, Escrig SJ, Paiva CG, Alcalde SM, Salvador SJ. Gallstone ileus: management options and results on a series of 40 patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(2):117-24.
12. Yamada T, Alpers D, Owyang C. *Textbook of gastroenterology. Diseases of the biliary tree-biliary fistula.* NY. JB Lippincott Company, 2013.
13. Khaira H, Thomas D. Gallstone emesis and ileus caused by common hepatic duct-duodenal fistula. *Brit J Surg.* 1994;81(5):723.
14. Ploneda-Valencia CF, Sainz-Escárrega VH, Gallo-Morales M, Navarro-Muñiz E, Bautista-López CA, Valenzuela-Pérez JA et al. Karewsky syndrome: a case report and review of the literature. *I Int J Surg Case Reports.* 2015;12:143-5. Doi: 10.1016/j.ijscr.2015.05.034.
15. Nuño-Guzmán CM, Marín-Contreras ME, Figueroa-Sánchez M, Corona JL. Gallstone ileus, clinical presentation, diagnostic and treatment approach. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(1):65.
16. Lafitte S, Hanafi R, Browet F. Transrectal endoscopic treatment of gallstone ileus. *J Visc Surg.* 2019;156(3):269-270.

5-FLOROURACİL VE RESVERATROL KOMBİNASYONUNUN İNSAN AKCİĞER KANSERİ A549 HÜCRE HATTINDA APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİSİ

The Effect of 5-Florouracil and Resveratrol Combination on Apoptosis in A549 Human Lung Cancer Cell Line

Can Ali AĞCA¹, Mahinur KIRICI², Abdurrahman CAN³, Yeşim YUMAK⁴

^{1,3,4}Bingöl Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, BİNGÖL, TÜRKİYE
²Bingöl Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, BİNGÖL, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: 5-Florourasil (5-FU), göğüs, mide, özofagus ve pankreas kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kullanılan bir kemoterapi ilacıdır. Resveratrol (RES), flavon olmayan polifenolik bir bileşiktir ve çeşitli kanser türlerinde kemoterapötik etkisi bulunmaktadır. 5-FU ve RES'in etkilerinin tek başına kapsamlı bir şekilde araştırılmasına rağmen, RES ile kombine edilen 5-FU'nun A549 hücre hattı üzerine etkisi hala bilinmemektedir. Bu çalışmada, A549 akciğer kanseri hücre hattında 5-FU ve RES kombinasyonunun apoptotik yolak üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 5-FU ve RES kombinasyonunun A549 akciğer kanseri hücreleri üzerindeki etkisini belirlemek için, Water Soluble Tetrazolium-1 (WST-1) deneyi ile hücre canlılığı, 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCFDA) kiti ile ROS seviyesi, klonojenik deney ile hücrelerin koloni oluşturma kabiliyeti, Western blot ile pro-apoptotik Bax ve TP53 kaynaklı glikoliz ve apoptozis düzenleyicisi (TIGAR) proteinlerin ekspresyon düzeyleri analiz edilmiştir.

Bulgular: 5-FU ve RES kombinasyonu, A549 hücre hattının hücre canlılığını ve koloni oluşturma potansiyelini önemli ölçüde azaltmıştır. Dahası, Western Blot analizi, 5-FU ve RES kombinasyonunun pro-apoptotik Bax proteininin artmasına neden olduğunu, TIGAR protein ekspresyon seviyesinin ise konsantrasyona bağlı bir şekilde azaldığını göstermiştir.

Sonuç: Sonuçlarımız, Resveratrolün A549 hücre dizisinde 5-FU'nun anti-tümör etkisini artırabileceğini göstermiştir.

Objective: 5-Fluorouracil (5-FU) is a chemotherapy drug used in various cancers including breast, stomach, esophageal and pancreatic cancer. Resveratrol (RES) is a well known non-flavon polyphenolic compound that has chemotherapeutic effect in various types of cancer. Despite the fact that effects of 5-FU and RES alone have been extensively studied in the past few years, the effect of 5-FU combined with RES in the A549 cell line remains unknown. In this study, we investigated the effect of combination of RES and 5-FU on apoptotic pathway in A549 lung cancer cell line.

Material and Methods: The effect of 5-FU and RES combination on A549 lung cancer cells was examined by cell viability using Water Soluble Tetrazolium-1 (WST-1) assays, by ROS level using 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCFDA) assay and by the ability of cells to form colonies by clonogenic assay, pro-apoptotic Bax and TIGAR protein expression using Western Blotting analysis.

Results: Combination of 5-FU and RES significantly decreased cell viability and clonogenic potential of A549 cell line. Furthermore, Western Blotting analysis showed that 5-FU and RES combination caused pro-apoptotic Bax protein to increase, while TIGAR protein expression level decreased in concentration-dependent manner.

Conclusion: Our results suggested that resveratrol can increase the anti-tumor effect of 5-FU in A549 cell line.

Anahtar Kelimeler: 5-Florourasil, resveratrol, A549, TIGAR

Keywords: 5-Florouracil, Resveratrol, A549, TIGAR



Yazışma Adresi / Correspondence:

Bingöl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, BİNGÖL, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905306808828

Geliş Tarihi / Received: 28.09.2018

ORCID NO: ¹0000-0002-0244-3767, ²0000-0003-4642-7387

Dr. Can Ali AĞCA

E-posta / E-mail: caagca@bingol.edu.tr

Kabul Tarihi / Accepted: 15.09.2019

³0000-0002-5652-1740, ⁴0000-0001-5227-0932

GİRİŞ

Kanser tedavisinde, tek ajan kullanımında oluşan yanıtlar nispeten kısa süreli olup normal dokularda toksik etkiye neden olmaktadır. Bununla birlikte, başarılı kanser kemoterapisinin önündeki en büyük engellerden biri tek ajan tedavisi olarak görülmektedir. Çeşitli kemoterapi ilaçlarıyla yapılan kombine ya da çoklu bileşen tedavileri, sadece ilaçların etkilerini arttırmak için değil, aynı zamanda bu ilaçların neden olduğu toksisiteyi azaltmak için de kullanılmaktadır (1-3). Anti-metabolik ilaçlar sınıfına dahil olan 5-Florourasil (5-FU), DNA ve RNA makro moleküllerini inhibe ederek etkisini göstermektedir. Anti-kanser ve anti-metabolik etkinliği yüksek kemoterapötik bir ajan olan 5-FU baş, deri, meme, bağırsak ve boyun kanserleri gibi bir dizi kanser türü üzerinde kullanılmaktadır (4). Akciğer kanseri vakalarının %80-85'ini oluşturan adenokarsinomik insan alveolar bazal epiteliyal hücre hattı A549, çeşitli biyoaktif bileşiklerin potansiyel etkilerini incelemek için önemli bir modeldir. Küçük hücreli-dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında, 5-FU'ya karşı yanıtın %14-18 arasında olduğu, bir diğer kemoterapi ajanı cisplatin ile kombine edildiğinde ise bu yanıtın %33-58 olduğu bildirilmiştir (5). Resveratrol (3,5,4-trihidroksi-stilben) üzüm, fıstık ve bazı dut türleri gibi yiyeceklerde bulunan non-flavon polifenolik bir antioksidandır. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* birçok çalışma resveratrolün, kemopreventif ve kemoteropatik etkiye sahip olduğunu göstermektedir (6-8). Tip I programlanmış hücre ölümü olan apoptozisin, hücre yapısının ve organellerin hızlı bir biçimde yıkılmasına neden olan katabolik enzimleri aktive ettiği bildirilmiştir (9,10). Apoptozisi hedef alan ajanlar, kanser hücresi sağkalım mekanizmalarını tamamen ortadan kaldıramadığından dolayı amacını yerine getirememektedir. TP53 kaynaklı glikoliz ve apoptozis düzenleyicisi olan TIGAR'ın (*C12orf5 geni*), pentoz fosfat yolu ile glikolizin bloke edilmesi ve hücre metabolizmasının sürdürülmesinde görev aldığı rapor

edilmiştir (11). TIGAR'ın glikolizin inhibisyonuna neden olan hücrel fruktoz-2,6-bisfosfat (*Fru-2,6-P2*) düzeyini azalttığı, pentoz fosfat yolağı vasıtasıyla NADPH (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat) düzeyini ise arttırarak ROS seviyesini kontrol ettiği ve oksidatif fosforilasyon kaynaklı apoptozisi engellediği bildirilmiştir (12,13). Won ve arkadaşları, TIGAR ekspresyonunun, invazif kanser hücrelerinde önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (14). Bu noktadaki temel sorulardan biri "Kanser hücrelerinin sağkalımı bu denli glikolize bağlı iken neden daha fazla TIGAR'a ihtiyaç duyulmaktadır?" olmalıdır. Bensaad ve arkadaşları, TIGAR'ın ROS ile indüklenen apoptotik hücre ölümüne karşı hücreyi koruduğunu rapor etmişlerdir (13). Bu durum kanser hücrelerinin neden yüksek düzeyde TIGAR'a ihtiyaç duyduklarını bize açıklamaktadır. TIGAR, NADPH üretiminin artışı ile hücre içi ROS seviyesini azaltma fonksiyonuna sahiptir (13,15). Hem pro-apoptotik hem de anti-apoptotik üyeleri bulunan Bcl-2 (B-cell lymphoma gene-2) protein ailesi programlı hücre ölümü olan apoptozisin önemli düzenleyicileridir. Pro- apoptotik bir protein olan (Bcl-2 associated x) Bax, hücre içi ölüm sinyalinin artışı ile beraber sitoplazmadan mitokondri membranına translokale olarak mitokondriyal yolağın aktivasyonuna neden olmaktadır (16). Bu çalışmada, A549 hücre hattında 5-FU ve RES kombinasyonunun TIGAR ve Bax proteinlerinin ekspresyonuna olan etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar resveratrolün 5-FU'nun A549 hücreleri üzerindeki anti-tümör etkilerini apoptozu indükleyerek kuvvetlendirdiğini göstermektedir.

MATERYAL VE METOD

Hücre Kültürü

Bu çalışmada, ATCC'den (American type cell culturing) temin edilen akciğer kanseri hücreleri olan A549 hücre hattı kullanılmıştır. Hücrelerin çoğalması, %10 fetal sığır serumu (Fetal Bovine Serum; FBS), 64

$\mu\text{g/ml}$ penisilin ve $100 \mu\text{g/ml}$ streptomisin ile desteklenen RPMI-1640 besiyerinde %5'lik CO_2 içeren 37°C 'lik nemli hücre kültür inkübatöründe (ESCO, CCL-170B-8, 2015-104540) inkübe edilerek sağlanmıştır.

Hücre Canlılık Testi

Hücreler, 96 kuyucuklu plakalara, her bir kuyucukta 1×10^3 hücre olacak şekilde ekilmiştir. İlgili kültür plakaları ekimin ardından hücrelerin yüzeye adezyonunu sağlaması için nemli CO_2 inkübatöründe 24 saat inkübe edilmiştir. Hücreler, 24 saat süre ile $25 \mu\text{M}$ (RES25), $50 \mu\text{M}$ resveratrol (RES50) ve $5 \mu\text{M}$ 5-FU ile ayrı ayrı ve kombinasyon ((RES25/5-FU) ve (RES50/5-FU)) halinde tedavi edilmiştir. Tedavi sonrasında, besiyeri ortamdan uzaklaştırılmış ve üretici firmanın geliştirdiği protokol uyarınca, her kuyucuğa $10 \mu\text{l}$ WST-1 (Boster Biological Technology Co., Ltd.) solüsyonu ve RPMI-1640 besiyeri ile $100 \mu\text{l}$ tamamlanarak kuyucuklara aktarılmıştır. Plakalar ışık almayacak şekilde muhafaza edilerek 120 dk süre ile 37°C 'lik CO_2 (%5) inkübatöründe inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında ELISA okuyucu ile 490 nm 'de absorbansları kaydedilmiştir (referans dalga boyu: 630 nm).

Koloni Formasyonu Deneyi

Koloni formasyon deneyi için izlenen protokol; 6 kuyucuklu kültür kaplarına ekilen hücreler ilgili tedavilerin ardından 12 gün boyunca %5 CO_2 içeren nemli 37°C 'de inkübe edilmiştir. Her 3 günde bir besiyeri değiştirilmiş ve mikroskop altında incelenmiştir. Her bir koloninin minimum 50 hücreye ulaşması ve birbirlerine yakın temasta bulunmamları göz önünde bulundurularak deney 12. gününde durdurulmuştur. Hücrelerin bulunduğu ortamdaki besiyeri aspiratör ile ortamdan uzaklaştırılmıştır. Daha sonra hücreler 1X PBS ile yıkanmış ve bu işlem 3 kez tekrar edilmiştir. Akabinde fiksasyon için metanol-asetik asit solüsyonu ile 5 dk muamele edilen hücreler, %0.5 kristal violet ile 15 dk boyunca oda sıcaklığında

inkübe edilmiştir. Yapılan bu işlemde sonra kuyucuklar su ile dikkatli bir şekilde yıkanıp koloniler mikroskop altında sayıma alınmıştır. Minimum elli hücreden oluşan gruplar koloni olarak kabul edilmiştir.

Hücre İçi ROS Düzeylerinin Belirlenmesi

Hücrelerdeki ROS düzeylerini belirlemek amacıyla 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCFDA) kiti (ABCAM, DCFDA Cellular ROS Detection Assay Kit, ab113851) kullanılmıştır. Tedarikçi firmanın geliştirmiş olduğu protokol takip edilmiştir. Resveratrol ve 5-FU tedavilerinin ardından hücrelerin bulunduğu ortama $25 \mu\text{M}$ DCFDA solüsyonundan eklenmiş ve 45 dk boyunca 37°C CO_2 inkübatöründe bekletilmiştir. İnkübasyon süresinin bitiminde besi yeri kuyucuklardan uzaklaştırılmış ve her bir kuyucuğa 1X yıkama solüsyonundan eklenmiştir. Ardından ELISA okuyucu ile absorbansı Ex 485 nm /Em 535 nm de okutulmuştur.

Western Blot

Hücrelerdeki proteinlerinin ekspresyon düzeylerinin gösterilebilmesi için total protein içerikleri özütlenerek, hedef proteinlerin ifade düzeyleri western blot ile belirlenmiştir. Kazıyıcı yardımı ile toplanan hücreler, RIPA parçalama tamponu ile homojenize edilmiştir. Homojenizasyonun ardından hücreler buz üzerinde 60dk süre ile inkübe edilmiştir. Ardından örnekler 14000 rpm 'de 4°C 'de 10dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatant kısım yeni mikrosantrifüj tüplerine aktarılmıştır. Total protein içerikleri Bradford metodu ile belirlenen örnekler Laemmli Sample Buffer ile karıştırıldıktan sonra 5 dk süre ile 96°C 'de bekletilmiştir. Örnekler, denatüre şartlar altında SDS-PAGE (%12) (Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektroforezi) jeli kullanılarak ayrılmıştır. Ardından, jelde ayrılan proteinlerin Polyvinilidenedifluoride (PVDF) membrana transferi sağlanmıştır. Transfer sonrasında 1X TBS-T (Tris-Buffered Saline and Tween 20) solüsyonunda çözülmüş %5'lik BSA (Bovine Serum Albumin) ile

60dk süre ile oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Membran ilgili primer antikor ile gece boyunca +4°C'de çalkalayıcı üzerinde inkübasyona bırakılmıştır. TIGAR, B-actin ve Anti-mouse antikorları Santa Cruz Biotechnology (SantaCruz, CA) firmasından Bax ve Anti-rabbit antikorları (Abcam, UK) firmasından temin edilmiştir. Ertesi gün, membran 1X TBS-T ile 5dk/5 kez yıkandıktan sonra sekonder antikor ile 60 dk süre ile oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Membran 1X TBS-T ile 5dk/5 kez yıkandıktan sonra kemilüminesans yöntemi ile görüntüler elde edilmiştir. Bant yoğunlukları Image-j programı kullanılarak dansitometrik olarak değerlendirilmiştir (Image J; National Institute of Health, Bethesda, MD). Her banttaki yoğunluk değeri, karşılık gelen B-actin bandının yoğunluğuna göre normalize edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz "One-way ANOVA" metodunda çoklu karşılaştırma Post-Hoc Testlerine göre Graph Pad Prism 5.01 programı ile analiz edilmiştir. Analizlerde p <0.05 önemli olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Resveratrol ve 5-FU'nun hücre canlılığı ve koloni formasyonuna olan etkisi

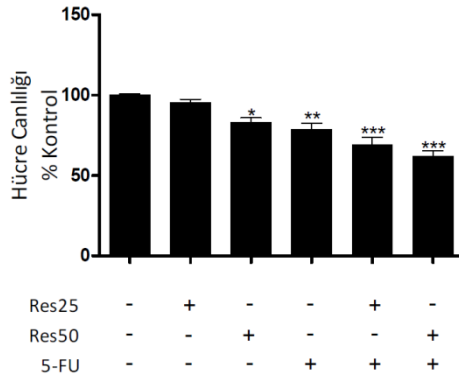
Resveratrol ve 5-FU'nun antiproliferatif aktivite gösterip göstermediğini incelemek için bu çalışmada resveratrol ve 5-FU'nun A549 hücrelerinin büyümesi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Hücre canlılığına olan etkileri üretici firmanın geliştirdiği protokol uyarınca WST-1 testi ile belirlenmiştir. A549 hücreleri,

25 ve 50 µM dozlarında resveratrol ve 5 µM 5-FU ile ayrı ayrı ve kombinasyonları halinde 24 saat süre ile tedavi edilmiştir. Şekil 1A'da gösterildiği gibi, 25 µM resveratrol tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı, öte yandan 50 µM resveratrol ve 5 µM 5-FU'nun bireysel inhibisyon etkisinin sırası ile %16.77 ve %21.38 oranında olduğu belirlenmiştir. Kombinasyon gruplarında ise; 25 µM resveratrol/5 µM 5-FU ve 50 µM resveratrol/5 µM 5-FU sırası ile %30.79 ve %38.02 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde arttığı belirlenmiştir (Şekil 1A). Resveratrol ve 5-FU'nun A549 hücre hattında koloni oluşturma kabiliyeti üzerine etkisi olup olmadığını incelemek için; Koloni formasyon deneyi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, resveratrol (25 µM ve 50 µM) ve 5-FU'nun bireysel tedavilerinin, A549 hücrelerinin koloni oluşturmada herhangi bir etkisinin olmadığını ancak resveratrol ve 5-FU'nun kombine edildiği gruplarda koloni formasyonunu istatistiksel olarak azalttığını göstermiştir (Şekil 1B).

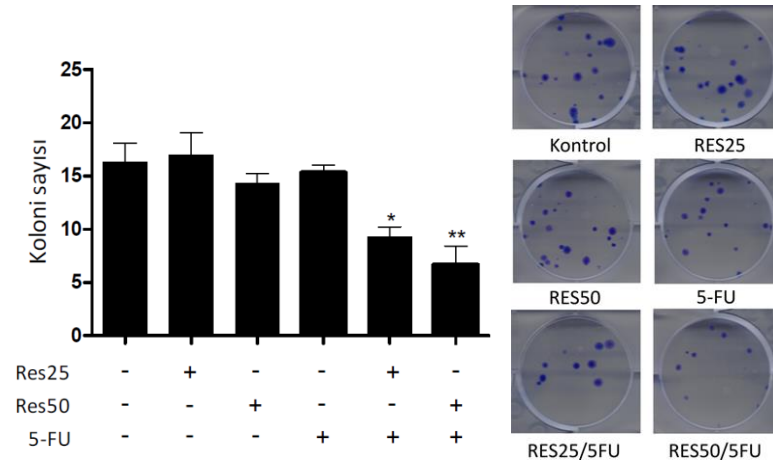
Resveratrol ve 5-FU'nun Hücre İçi ROS Düzeyine Olan Etkisi

Hücre içi ROS düzeyi, üretici firmanın geliştirdiği protokol uyarınca DCFDA kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. A549 hücreleri, 24 saat süre ile resveratrol, 5-FU ve kombinasyonları ile tedavi edildikten sonra hücre içi ROS düzeyleri belirlenmiştir. Kontrol grubuna oranla resveratrol ile tedavi edilen gruplarda doz bağımlı olarak hücre içi ROS düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Kombinasyon gruplarında da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir (Şekil 2).

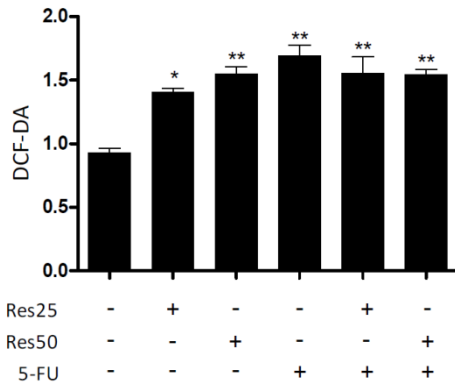
A



B



Şekil 1: Resveratrol ve 5-FU kombinasyonlarının hücre canlılığı ve koloni formasyonuna olan etkisi. A) Hücre canlılık düzeyleri B) Koloni sayıları ve koloni formasyon analizi. (Kontrol grubuna kıyasla, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ ve *** $p < 0.001$).

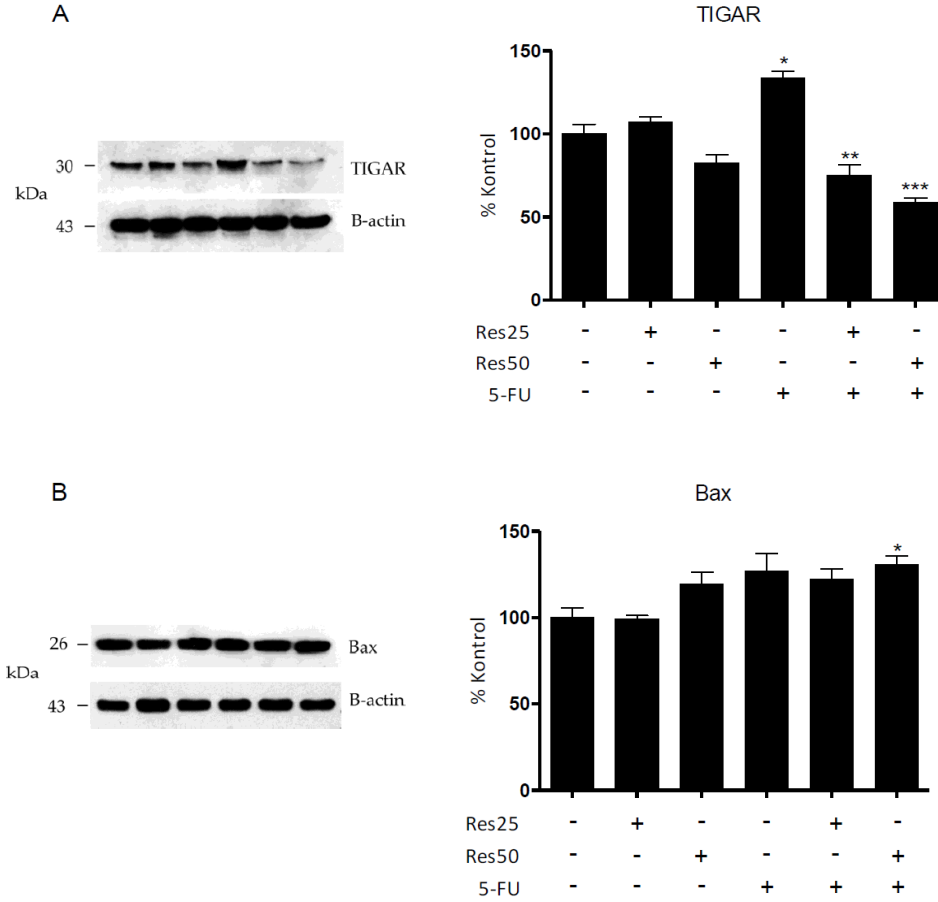


Şekil 2: Resveratrol, 5FU ve RES/5FU kombinasyonlarının hücre içi ROS düzeyine olan etkisi. (Kontrol grubuna kıyasla, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ ve *** $p < 0.001$).

Resveratrol ve 5-Fu Kombinasyonunun Tigar ve Bax Proteinlerinin Ekspresyon Düzeylerine Etkisi

A549 hücreleri, 24 saat süre ile resveratrol, 5-FU ve kombinasyonları ile tedavi edildikten sonra TIGAR ve Bax proteinlerinin ekspresyon düzeylerindeki değişim Western blot tekniği ile belirlenmiştir. TIGAR protein ekspresyonunda, resveratrol tedavisinin istatistiksel

olarak anlamlı bir değişime neden olmadığı, öte yandan 5-FU tedavisinin ise kontrol grubuna oranla bir artışa neden olduğu belirlenmiştir (Şekil 3A). Pro-apoptotik Bax protein ekspresyonunda ise kontrol grubuna oranla sadece 50 µM resveratrol ve 5 µM 5-FU'nun kombine edildiği grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur (Şekil 3B).



Şekil 3: Resveratrol ve 5-FU kombinasyonlarının TIGAR ve Bax proteinlerinin ekspresyon düzeylerine olan etkisi. A) TIGAR proteini ekspresyon düzeyi B) Bax proteini ekspresyon düzeyi (Kontrol olarak β -actin kullanıldı). (Kontrol grubuna kıyasla, * $p<0.05$, ** $p<0.01$ ve *** $p<0.001$).

TARTIŞMA

Kemoterapi, birçok ciddi yan etkisi olmasına rağmen kanser tedavisi için uygulanan en yaygın tedavi yaklaşımlarından biridir. Bu durum, arttırılmış anti-kanser aktivitesi ile daha az yan etkiye sahip olan yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi gerekliliğini zorunlu

kılmaktadır. 5-FU, yüksek anti-metabolik aktivitesi ile DNA ve RNA makro moleküllerini inhibe ederek hücrelere karşı seçici öldürücü etkiye sahip kemoterapötik ajan olarak kabul edilmektedir (4,5). Yakın zamanlı çalışmalarda, 5-FU'nun hücre döngüsünün durdurulması ve hücre ölüm tipi

apoptozisi uyarabildiği gösterilmiştir (17,18). Kolon kanseri dışındaki kanser türlerinde tek başına yüksek etki gösteremediğinden dolayı sisplatin, lökoverin ve oksalpin gibi ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılmaktadır (5). Çoklu ilaç kombinasyonları, uygulanan ajanların etkinliğini artırmakla beraber, kombinasyonların neden olduğu yan etkilerin artmasına da neden olmaktadır. Doğal polifenolik bir bileşik olan resveratrolün, sahip olduğu antioksidan aktivite ile çeşitli kanser türlerinde apoptozisi uyardığı ve anjiogenezisi baskıladığı rapor edilmiştir (19,20). Bu çalışma ile, akciğer kanseri A549 hücre hattında, 5-FU ve resveratrol kombinasyonunun potansiyel etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Önceki çalışmalar, bir izoflavon olan genisteinin 5-FU ile birlikte tedavisinin, kolon kanseri hücrelerinin proliferasyonunu, sadece genistein veya 5-FU ile karşılaştırıldığında daha etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir (21). Yapılan bir başka araştırmanın sonuçlarına göre, resveratrol ve 5-FU ile kolon kanseri hücrelerinin birlikte tedavisi, tek başına resveratrol veya 5-FU ile karşılaştırıldığında hücre proliferasyonunu daha etkili bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (22). Yakın zamanlı bir başka çalışmada ise, B16 melenoma hücrelerinin resveratrol ve 5-FU ile kombine tedavisinin doz bağımlı olarak, hücre proliferasyonunu azalttığı, COX-2, VASP ve VEGF ekspresyon seviyelerini düzenleyerek, anjiyogenez üzerindeki sinerjistik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (23). Çalışmamızda, A549 hücreleri, resveratrol (25 µM ve 50 µM) ve 5-FU (5 µM) ile ayrı ayrı ve kombinasyonları halinde 24 saat süre ile tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası hücre canlılıkları WST-1 testi ile belirlenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, 25 µM resveratrol tedavisinin hücre canlılığına bir etkisinin olmadığı öte yandan resveratrol (RES50, %16.77) ve 5-FU'nun (5-FU, %21.38) bireysel inhibisyon etkisinin kombinasyon gruplarında (RES25/5-FU, %30.79 ve RES50/5-FU, %38.02) önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir (Şekil 1A). Elde edilen bu sonuçlar, resveratrol ve 5-FU'nun

kombinasyonunun, tek başına resveratrol veya 5-FU ile karşılaştırıldığında hücre büyümesini daha verimli bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Dahası, A549 hücresinde, resveratrolün 5-FU'nun, hücre canlılığı üzerine olan etkisini arttırdığını göstermektedir. Ayrıca, resveratrol ve 5-FU ayrı ayrı ve kombinasyon tedavilerinin, A549 hücre hattının koloni oluşturma yeteneğine olan etkisi koloni formasyon deneyi ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar kombinasyon gruplarında oluşan koloni sayısının sadece resveratrol ve 5-FU grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azaldığını ortaya koymuştur (Şekil 1B). Seçilmiş resveratrol ve 5-FU'nun kombinasyon dozunun, hücre çoğalmasını ve A549 akciğer kanseri hücre hattının koloni oluşturma kabiliyetini inhibe etmede daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Hücre hasar, oksidatif stres ve DNA hasarına yol açabilen yüksek ROS seviyeleri, maruz kalmanın şiddetine ve süresine bağlı olarak hücre sağ kalımını veya apoptoz mekanizmalarını ortaya çıkarabilir. p53'ün kontrolü altında TIGAR'ın glikoliz inhibisyonuna neden olan hücre hasarını fruktoz-2,6-bisfosfat (Fru-2,6-P2) düzeyini azalttığı, pentoz fosfat yoluyla vasıtasıyla NADPH düzeyini ise artırarak ROS seviyesini kontrol ettiği ve oksidatif fosforilasyon kaynaklı apoptozisi engellediği bildirilmiştir (12,13). Ayrıca, TIGAR'ın metabolik veya beslenmeye dayalı oluşum gösteren streslere tepki olarak ROS'u modülasyona uğrattığı ve ROS kaynaklı otofajiyi inhibe ettiği rapor edilmiştir (24). ROS'a karşı oluşan yanıt antikanser ajanlarının sitotoksik etkisine karşı korumada kritik rol oynayabilmektedir (15, 25). Ayrıca hücre içi yüksek glutatyon (GSH) konsantrasyonu hücrelerin birçok kemoterapötik ajana karşı direnç kazanmasından sorumlu tutulmuştur (13). Kumar ve arkadaşları resveratrolün ROS aracılı apoptozis ve otofajiyi teşvik etmek için TIGAR'ı inhibe ettiğini ve olası kanser tedavisi için resveratrol ve klorokin kombinasyonunun önemli olduğunu bildirmişlerdir (26). Hücre hattına bağlı olmaksızın resveratrol

tedavisi uygulanan hastalarda TIGAR protein seviyesinde azalma gözlemlenmiş ve buna bağlı olarak resveratrolün ROS bağımlı anti-tümör aktivitesinde TIGAR proteinin önemli bir yere sahip olduğu belirlenmiştir (27). Farklı kanser hücre hatlarında TIGAR inhibisyonunun apoptotik yolağı aktive ettiği bildirilmiştir (13,28). Resveratrol ve 5-FU kombinasyonlarının hücre içi ROS düzeyine olan etkisini belirlemek amacıyla A549 hücreleri 24 saat süre ile resveratrol (25 µM, 50 µM) ve 5-FU (5 µM) ile ayrı ayrı ve kombinasyonları şeklinde tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası A549 hücre içi ROS düzeyi DCFDA kiti kullanılarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, hücre içi ROS düzeyinin kontrol grubuna oranla RES25, RES50 ve 5-FU gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde arttığını göstermiştir. Kombinasyon gruplarındaki artışın ise sadece 5-FU ile tedavi edilen grupla kayda değer bir farkı olmadığı belirlenmiştir (Şekil 2). Ayrıca çalışmamızın odak noktası olan, hücre içi ROS düzeyi ile doğrudan ilişkili TIGAR ve pro-apoptotik Bax proteinlerinin ekspresyon düzeyleri western blot analizi ile belirlenmiştir. Ekspresyon düzeyleri analiz sonuçlarına göre, TIGAR proteininin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çarpıcı bir biçimde 5-FU grubunda %33.60 oranında arttığı, öte yandan RES25/5-FU kombinasyon grubunda %25.09 ve RES50/5-FU grubunda ise %41.05 oranında azaldığı tespit edilmiştir (Şekil 3A). Elde edilen bu sonuçlar, sadece 5-FU tedavisi ile artan TIGAR ekspresyonunun, 5-FU'nun resveratrol ile kombine edildiği gruplarda azaldığını göstermektedir. Kombinasyon tedavisi ile azalan TIGAR ekspresyonunun, ROS aracılı apoptozisi teşvik edebileceğini ortaya koymaktadır. Programlı hücre ölümü olan apoptoziste, anahtar uygulayıcısı olarak karşımıza Kaspaz-3 çıkarken, anti-apoptotik Bcl-2 ve pro-apoptotik Bax proteinleri apoptozisin mitokondriyal yolağında önemli roller oynamaktadır (29). Bcl-2, mitokondriyal membran depolarizasyonunu önleyerek kaspaz-3 aktivasyonunu

baskılamakta ve apoptozisin inhibe olmasına neden olmaktadır. Öte yandan Bax, mitokondriyal membran depolarizasyonunu indükleyerek apoptozisi teşvik etmektedir (30). Yapılan çalışmalar, ROS'un Bcl-2/Bax bağımlı mitokondriyal yolağı düzenleyerek apoptozisi indükleyebileceğini göstermiştir. Bcl-2'nin fosforilasyonunu düzenleyen hücre içi ROS artışı, azalmış Bcl-2 ve artan pro-apoptotik Bax ekspresyonuna neden olmakta ve bunun sonucu olarak hücreyi apoptozise karşı hassas hale getirmektedir (31-33). Elde ettiğimiz western blot sonucuna göre, Pro-apoptotik Bax proteininin ekspresyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece RES50/5-FU kombinasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir. Bu durum, sadece 5-FU tedavisinin TIGAR proteininin ekspresyonunu arttırdığını ve ROS aracılı apoptotik yolağın baskılanmasına neden olduğunu göstermektedir. Diğer yandan, resveratrol ve 5-FU kombinasyonunun ise doz bağımlı olarak TIGAR'ın ekspresyonunu azalttığı ve pro-apoptotik Bax ekspresyonunu ise arttırdığını ortaya koymuştur.

Elde ettiğimiz bu sonuçlar, A549 hücresinde 5-FU tedavisinin resveratrol ile birlikte kullanılmasının 5-FU'nun kemoterapötik etkisinin artmasına olanak sağlayacağını göstermektedir. Ancak, 5-FU ve resveratrol kombinasyonun, akciğer kanseri üzerindeki etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılması için ileri *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK tarafından (proje no:1919B011701166) desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Fitzgerald JB, Schoeberl B, Nielsen UB, Sorger PK. Systems biology and combination therapy in the quest for clinical efficacy. Nat Chem Biol. 2006;2(9):458-66.
2. Wang W, Yang SM, Su Y, Xiao ZY, Wang CY, Li XF et al. Enhanced antitumor effect of combined

- triptolide and ionizing radiation. *Clin Cancer Res.* 2007;13(16):4891-9.
3. Okon T, Schwartzberg L. Are we winning the war on cancer. *J Oncol Pract.* 2011;7(3):62-4.
 4. Ueda M, Kumagai K, Ueki K, Inoki C, Orino I, Ueki M. Growth inhibition and apoptotic cell death in uterine cervical carcinoma cells induced by 5-fluorouracil. *Int J Cancer.* 1997;71(4):668-74.
 5. Tsai CM, Hsiao SH, Frey CM, Chang KT, Perng RP, Gazdar AF et al. Combination cytotoxic effects of cis-diamminedichloroplatinum (II) and 5-fluorouracil with and without leucovorin against human non-small cell lung cancer cell lines. *Cancer Res.* 1993;53(5):1079-84.
 6. Stewart JR, Artime MC, O'Brian CA. Resveratrol: a candidate nutritional substance for prostate cancer prevention. *J Nutr.* 2003;133(7):2440-3.
 7. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S et al. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2004;24(5A):2783-840.
 8. Patel KR, Brown VA, Jones DJ, Britton RG, Hemingway D, Miller AS et al. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Res.* 2010;70(19):7392-9.
 9. Green DR. Apoptotic pathways: ten minutes to dead. *Cell.* 2005;121(5):671-4.
 10. Kim DH, Park KW, Chae IG, Kundu J, Kim EH, Kundu JK et al. Carnosic acid inhibits STAT3 signaling and induces apoptosis through generation of ROS in human colon cancer HCT116 cells. *Mol Carcinog.* 2016;55(6):1096-110.
 11. Gottlieb E, Vousden KH. p53 regulation of metabolic pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(4):1-14.
 12. Kondoh H, Leonart ME, Gil J, Wang J, Degan P, Peters G et al. Glycolytic enzymes can modulate cellular life span. *Cancer Res.* 2005;65(1):177-85.
 13. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, Vidal MN, Nakano K, Bartrons R et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell.* 2006;126(1):107-20.
 14. Won KY, Lim SJ, Kim GY, Kim YW, Han SA, Song JY et al. Regulatory role of p53 in cancer metabolism via SCO2 and TIGAR in human breast cancer. *Human Pathol.* 2012;43(2):221-8.
 15. Oliva CR, Moellering DR, Gillespie GY, Griguer CE. Acquisition of chemoresistance in gliomas is associated with increased mitochondrial coupling and decreased ROS production. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e24665.
 16. Tunç İ, Zergeroğlu S, Daylan B, Aydoğdu T, Mollamahmutoğlu L. Serviks Kanserlerinde BCL-2 ve BAX Protein Expresyonları ve Prognostik Faktörlerle Korelasyonu. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi.* 2004;7(4):140-8.
 17. Tseng YS, Tzeng CC, Chiu AWH, Lin CH, Won SJ, Wu IC et al. Ha-ras overexpression mediated cell apoptosis in the presense of 5-fluorouracil. *Exp Cell Res.* 2003;288(2):403-14.
 18. Huang CJ, Yang SH, Huang SM, Lin CM, Chien CC, Chen YC et al. A predicted protein, KIAA0247, is a cell cycle modulator in colorectal cancer cell sunder 5-FU treatment. *J Transl Med.* 2011;9(1):82-9.
 19. Garvin S, Ollinger K, Dabrosin C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts in vivo. *Cancer Lett.* 2006;231(1):113-22.
 20. Emmett MS, Dewing D, Pritchard-Jones RO. Angiogenesis and melanoma-from basic science to clinical trials. *Am J Cancer Res.* 2011;1(7):852-68.

21. Hwang JT, Ha J, Park, OJ. Combination of 5-fluorouracil and genistein induces apoptosis synergistically in chemo-resistant cancer cells through the modulation of AMPK and COX-2 signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;332(2):434-40.
22. Colin D, Gimazane A, Lizard G, Izard JC, Solary E, Latruffe N et al. Effects of resveratrol analogs on cell cycle progression, cell cycle associated protein and 5-fluorouracil sensitivity in human derived colon cancer cells. *Int J Cancer.* 2009;124(12):2780-8.
23. Lee SH, Koo BS, Park S.Y, Kim YM. Anti-angiogenic effects of resveratrol in combination with 5-fluorouracil on B16 murine melanoma cells. *Mol Med Rep.* 2015;12(2):2777-83.
24. Bensaad K, Cheung E C, Vousden K H. Modulation of intracellular ROS levels by TIGAR controls autophagy. *EMBO J.* 2009;28(19):3015-26.
25. Landriscina M, Maddalena F, Laudiero G, Esposito F. Adaptation to oxidative stress, chemoresistance, and cell survival. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11(11):2701-16.
26. Kumar B, Iqbal MA, Singh RK, Bamezai RN. Resveratrol inhibits TIGAR to promote ROS induced apoptosis and autophagy. *Biochimie.* 2015;118:26-35.
27. Yu H, Xie J, Li B, Sun Y, Gao Q, Ding Z et al. TIGAR regulates DNA damage and repair through pentose phosphate pathway and Cdk5-ATM pathway. *Sci Rep.* 2015;5:9853.
28. Zhao M, Fan J, Liu Y, Yu Y, Xu J, Wen Q. Oncogenic role of the TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator in nasopharyngeal carcinoma through NF- κ B pathway modulation. *Int J Oncol.* 2016;48(2):756-64.
29. Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 1999;13:1899-911.
30. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke.* 2009;40(5):331-9.
31. Hildeman DA, Mitchell T, Aronow B, Wojciechowski S, Kappler J, Marrack P. Control of Bcl-2 expression by reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(25):15035-40.
32. Li D, Ueta E, Kimura T, Yamamoto T, Osaki T. Reactive oxygen species (ROS) control the expression of Bcl-2 family proteins by regulating their phosphorylation and ubiquitination. *Cancer Sci.* 2004;95(8):644-50.
33. Luanpitpong S, Chanvorachote P, Stehlik C, Tse W, Callery PS, Wang L. Regulation of apoptosis by Bcl-2 cysteine oxidation in human lung epithelial cells. *Mol Biol Cell.* 2013;24(6):858-69.

OKUL ÖNCESİ VE OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARDA ŞOK DALGA LİTOTRİPSİ BAŞARISI FARKLI MI?

Is the Success of Shock Wave Lithotripsy Different in Preschool and School Age Children?

Fatih ÖZKAYA¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği, ERZURUM, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmamızdaki amaç, okul öncesi (0-7 yaş) ve okul çağı (8-16) dönemindeki böbrek taşı tedavisinde şok dalga litotripsi (SWL) etkinliğinin ve güvenilirliğinin retrospektif olarak karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014 - Ocak 2018 tarihleri arasında böbrek taşı olan ve SWL ile tedavi edilen 16 yaşından küçük toplam 283 çocuk hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar okul öncesi (Grup 1, <7 yaş) ve okul çağı (Grup 2, 7-16 yaş) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tanı, direkt üriner sistem grafisi, ultrasonografi, intravenöz ürografi ve/veya azaltılmış doz kontrastsız bilgisayarlı tomografi ile konuldu. Gruplar; başarı, odaklama yöntemi, taş lokalizasyonu, boyut, opasite ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Bulgular: İki yüz seksen üç çocuk hastanın 166 (%58.6)'sı erkek 117 (%41.4)'si ise kız idi. SWL başarı oranları grup 1'de 127/132 (%96.2) ve grup 2' de 136/151 (%90.1) olarak belirlendi. Grup 1'de 108 (%81.8) ve grup 2'de 93 (%61.6) hastada taş boyutlarının ≤ 10 mm olduğu belirlendi. Sırasıyla 1. ve 2. gruplarda opak / non-opak taş oranı; 54 (%40.9) / 78 (%59.1) ve 104 (%68.9) / 47 (%31.1) idi. Grup 1'de 5 (%3.8), grup 2'de ise 6 (%4) hastada komplikasyon izlendi.

Sonuç: Çocukluk çağında görülen taş hastalığında tedavi için birçok alternatif tedavi yöntemi olmasına rağmen, SWL hala güncelliğini korumakta ve uygun olgularda hala ilk basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Okul çağı dönemine göre okul öncesi dönemde kırılan taş fragmanlarının pasajı ve temizlenmesi daha kolaydır ve SWL başarısını arttırmaktadır. Okul öncesi çocuklardaki üriner sistem taş hastalığının tedavisinde SWL, okul çağındaki çocuklardan daha başarılıdır. Randomize prospektif daha büyük hasta serileri ile bu durum daha iyi aydınlatılabilecektir.

Objective: The aim of this study was to retrospectively compare the efficacy and safety of shock wave lithotripsy (SWL) in preschool (0-7 years) and school age (8-16) period.

Material and Methods: The data of 283 pediatric patients under the age of 16 years who were treated with SWL between January 2014 and January 2018 were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups as preschool (Group 1, <7 years) and school age (Group 2, 7-16 years). The diagnosis was made by direct urinary tract X-ray, ultrasonography, intravenous urography and/or reduced-dose non-contrast computed tomography. The groups were evaluated in terms of success, focusing method, stone localization, size, opacity and complications.

Results: Of the 283 pediatric patients, 166 (58.6%) were male and 117 (41.4%) were female. SWL success rates were 127/132 (96.2%) in group 1 and 136/151 (90.1%) in group 2. In 108 patients (81.8%) and 93 (61.6%) patients in group 2, stone sizes were less than 10 mm. The ratio of opaque / non-opaque stones in groups 1 and 2 was respectively 54 (40.9%) / 78 (59.1%) and 104 (68.9%) / 47 (31.1%). Complications were observed in 5 patients (3.8%) of group 1 and 6 (4%) patients in group 2.

Conclusion: Although there are many alternative methods of treatment for stone disease in childhood, SWL is still used as a first-line treatment option in appropriate cases currently. In the preschool period, the passage and clearance of the broken stone fragments is easier than in the school age period and increases the success of SWL. In the treatment of urinary tract stone disease in preschool children, SWL is more successful than school-age children. This will be better elucidated by larger randomized prospective patient series.

Anahtar Kelimeler: Şok dalga, litotripsi, pediatrik, taş hastalığı

Keywords: Shock wave, lithotripsy, pediatric, stone disease



Yazışma Adresi / Correspondence:

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, 25100, Yakutiye, ERZURUM, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905059436892

Geliş Tarihi / Received: 11.06.2019

ORCID NO: ¹0000-0002-7776-4231

Dr. Fatih ÖZKAYA

Dalı, 25100, Yakutiye, ERZURUM, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: drfatihm@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2019

GİRİŞ

Çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) nadir görülen bir durumdur. Gelişmiş ülkelerde %2 ila 3 arasında görülmesine rağmen, gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde daha sık görülür (1). Türkiye’de Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde ise endemiktir (2). Bir çalışmaya göre Türkiye’de okul çağındaki çocuklarda ÜSTH insidansı %1’dir(3). Son yıllarda 15 yaşından küçük çocuklardaki ÜSTH’nin prevalansının arttığı bildirilmiştir (4). Yüksek morbidite ve nüks oranları nedeniyle de büyük bir sağlık problemi haline gelmiştir. ÜSTH; enfeksiyon, çevresel faktörler, diyet, üriner sistemin anatomik malformasyonları veya metabolik nedenlerden kaynaklanabilir (5). Ana metabolik nedenler; hiperkalsiüri, hipositatüri, sistinüri, hiperoksalüri ve hiperürükozürüdür. Pediatrik ÜSTH’nin nedenleri ve prevalansında coğrafya ve ırkın da önemli rolü olduğu düşünülmektedir (6). ÜSTH’nin tedavisi çocuklarda ve erişkinlerde benzerdir. Tedavi yöntemleri; vücut dışı şok dalga litotripsisi (SWL), üreterorenoskopi (URS), perkütan nefrolitotomi (PNL) ve laparoskopik cerrahidir. Anatomik malformasyonu olan olgularda açık cerrahi de bir seçenek olabilir. Teknolojideki ilerlemeler ve endoskopik cihazların minyatürleşmesiyle diğer minimal invaziv prosedürler; mini-PNL, mikro-PNL, ultra-mini PNL ve retrograd intrarenal cerrahi (RIRS) SWL’ye alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır (7). Her ne kadar endoürolojik prosedürler ÜSTH tedavisi için bir seçenek olsalar da pediatrik hastalarda üretral enstrümantasyon özellikle küçük erkek çocuklarda komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ciddi üreter ve üretra darlığı gibi geç komplikasyonlardan dolayı URS’nin güvenilirliği hala tam olarak belirlenmemiştir.

SWL, çocuklarda <2 cm böbrek taşlarının tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir (8). SWL’nin çocuklardaki böbrek taşlarının tedavisinde oldukça etkili olduğu ve yetişkinlerdeki tedavi başarı

oranlarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9-14). SWL’nin üst üriner sistem taşlarının birincil tedavisindeki başarısı %68-84 arasında değişmektedir (9-12). Çocuk taşlarında taş fragmantasyonunun daha iyi olmasının yanı sıra, kırılan taş fragmanlarının pasajının da daha kolay olduğu gösterilmiştir. SWL’nin başarısı; taş büyüklüğüne, sayısına, metabolik hastalıklara ya da anatomik bozukluklara bağlı olarak değişebilir (15, 16). Uzun ve kısa dönem takiplerde yüksek enerjili şok dalgalarının ciddi yan etkileri gösterilememiştir. Ancak, SWL minimal invaziv bir yaklaşım olmasına rağmen, böbrek ve çevre organlar üzerindeki güvenilirliği ve biyoetkisi ile ilgili kaygılar dile getirilmektedir. SWL’nin erişkin taş tedavisinde Gıda ve İlaç Yönetimi (Food and Drug Administration, FDA) onayı olmasına rağmen, çocuklarda hala FDA onayı yoktur.

Bu çalışmamızdaki amaç, okul öncesi (0-7 yaş) ve okul çağı (8-16) dönemindeki böbrek taşı tedavisinde SWL’nin etkinliğinin ve güvenilirliğinin retrospektif olarak karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Son 5 yılda, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi’nde 2500’den fazla hastaya SWL uygulandı. Çalışma için Atatürk Üniversitesi tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (Tarih: 30.05.2019; Karar No:04/93).

Ocak 2014-Ocak 2018 tarihleri arasında hem ultrasonik hem de floroskopik odaklama sistemi olan elektromanyetik çalışma prensipli Siemens Lithostar Litotriptor (Germany)® kullanılarak böbrek taşı olan, 16 yaşından küçük toplam 283 çocuk hasta SWL ile tedavi edildi. Bu yaş grubu kliniğimizde SWL ile tedavi edilen tüm hastaların yaklaşık olarak %10’unu oluşturuyordu. Kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Hastalar okul öncesi (Grup 1, <7 yaş) ve okul çağı (Grup 2, 7-16 yaş) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1’de 77 (%58.3) erkek ve 55 (%41.7) kız çocuk olmak

üzere toplam 132 hasta mevcut iken, grup 2’de 97 (%64.2) erkek ve 54 (%35.8) kız çocuk (151 hasta) mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması grup 1 ve 2’de sırasıyla 2.81 (1-6 yıl), 11.43 (7-16 yıl) yıl idi. Hastalar; öykü, fizik muayene, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, serum kreatin ve kan üre azot (BUN) ölçümleri ile değerlendirildi. Tanı, direkt üriner sistem grafisi (DUSG), ultrasonografi (USG), intravenöz ürografi (IVU) ve/veya azaltılmış doz kontrastsız bilgisayarlı tomografi (CT) ile konuldu. Taşlar; hastaların 47 (%16.6)’sinde üst pol, 185 (%65.4)’inde orta pol/pelvis ve 51 (%18)’inde alt pol yerleşimli idi. Taş yükü, taşların uzun eksenlerinin ölçümü ile yapıldı ve sınıflandırıldı.

Dışlama kriterleri; düzeltilemeyen kanama diyatezi, üreter taşları, böbrek yetmezliği, üreteropelvik bileşke (UPJ) darlığı ve üreterovezikal (UV) darlık olması idi. Üriner sistem enfeksiyonu varlığında kültüre uygun antimikrobiyal tedavi sonrası SWL işlemi uygulandı. Ayrıca bu hastalara SWL’den 1 gün önce başlanarak işlemi takip eden 3 gün proflaktik antibiyotik tedavisi verildi. SWL işlemi tüm çocuklarda sedo-analjezi altında yapıldı. Sedoanaljezik olarak 5 yaşından küçük hastalarda pentothal sodium 3–4 mg/kg ve fentanyl 1–2 µg/kg kullanılırken, 5 yaşından büyük hastalarda propofol 1–2 mg/kg ve fentanyl 1–2 µg /kg kullanıldı. Hiçbir hastamızda entübasyon veya laringeal maske gerekmedi. Odaklama işlemi 24 (%8.5) çocukta floroskopik, 259 (%91.5) çocukta ise ultrasonografik olarak yapıldı ve böylece radyasyon maruziyeti minimuma indirildi. Tüm çocuklarda işlem supin pozisyonda yapıldı. SWL işleminde şok dalgaları 14kV-20 kV enerji ile oluşturuldu ve enerji tedricen arttırıldı. Ortalama enerji 18,5 kV idi. Ortalama şok dalga sayısı dakikada 60-80 vuru arasında değişiyordu ve işlem süresince ortalama 2545.5 vuru idi. 2-3 haftalık aralıklarla uygulanan seanslarda seans sayısı 1-3 aralığında idi. Tüm hastalar işlem sonrası 2 saatlik gözlem altında tutuldu.

İleri derece hidronefrozu, soliter böbreği veya çapı 15 mm’den büyük taşı olan hastalara double J (DJ) üreteral stent yerleştirildikten sonra SWL işlemi uygulandı. Seanslardan 1 hafta sonra DÜSG ve USG ile fragmantasyon değerlendirildi. Radyopak olmayan ancak USG’de dilatasyon belirlenen hastalarda düşük doz non-kontrast tomografi ile radyolüsen üreter taşları belirlendi. 5 mm ve/veya daha büyük fragmanların varlığında SWL işlemi 2 hafta sonra tekrarlandı. Tüm hastalar son SWL’den 3 ay sonra değerlendirildi. Seanslar sonrasında fragman olmaması veya 4 mm’den küçük klinik önemsiz fragman varlığı başarı olarak kabul edildi. 3 seans SWL sonrası taşların fragmente olmaması başarısızlık olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 paket programında değerlendirilmiş, tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde dağılımları ile verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel analiz ki-kare testi ile değerlendirildi ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

SWL yapılan 283 çocuk hastanın 166 (%58.6)’sı erkek 117 (%41.4)’si ise kız idi. Ortalama taş boyutu grup 1 ve grup 2’de sırası ile 8.20 ve 9.67 mm idi. SWL başarı oranları grup 1’de 127/132 (%96.2) ve grup 2’ de 136/151 (%90.1) olarak belirlendi ve SWL okul öncesi grupta daha başarılı bulundu (p = 0.044). Grup 1’de 11 (%8.3) hastada, grup 2’de ise 13 (%8.6) hastada taşlar floroskopi ile odaklandı. Diğer hastaların tamamında ultrasonik odaklama kullanıldı. Grupların seans sayısı, komplikasyon oranları, başarı oranları, odaklama yöntemleri ve taşların opasiteleri ile ilgili bilgiler Tablo 1’de verildi.

Taş boyutu 201 (%71) hastada ≤10 mm iken, 82 (%29) hastada >10 mm idi. 10 mm ve daha küçük taşlarda başarı oranı %97.5 (196/201) iken bu oran 10 mm’den büyük taşlarda %81.7 (67/82) idi (p<0.05). Grup 1’de 108 (%81.8) ve grup 2’de 93 (%61.6) hastada taş

boyutlarının ≤ 10 mm olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Tüm hastalar incelendiğinde SWL işleminin başarılı olduğu 263 hastada (%92.9) ortalama taş boyutu 8.83 mm iken SWL'nin başarısız olduğu 20 hastada (%7.1) taş boyutunun 10.63 mm olduğu belirlendi. Sırasıyla 1. ve

2. gruplarda opak / non-opak taş oranı; 54 (%40.9) / 78 (%59.1) ve 104 (%68.9) / 47 (%31.1) idi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde opak nonopak taş oranının 158 (%55.8) / 125 (%44.2) olduğu belirlendi. SWL başarısına etki eden faktörler Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1: Gruplara göre taşların boyutu, odaklama yöntemi, seans sayısı, başarı ve komplikasyon oranları ile opasite durumları

		<7 yaş (Grup 1)	7-16 yaş (Grup 2)
Başarı (n, %)	Başarılı	127 ^a (96.2)	136 (90.1)
	Başarısız	5 (3.8)	15 (9.9)
Odaklama Yöntemi (n, %)	Ultrason	121 ^b (91.7)	138 ^b (91.4)
	Floroskopi	11 (8.3)	13 (8.6)
Ortalama Taş Boyutu (mm)		8.2	9.67
Seans Sayısı (n, %)	1	94 (71.2)	101 (66.9)
	2	27 (20.5)	37 (24.5)
	3	11 (8.3)	13 (8.6)
Komplikasyon (n, %)		5 (3.8)	6 (4)
Opasite (n, %)	Opak	54 (40.9)	104 ^c (68.9)
	Non-opak	78 (59.1)	47 (31.1)

a: Grup 1'de SWL başarısı Grup 2'den yüksek bulundu ($p=0.044$)

b: Gruplar arasında odaklama yöntemi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.934$)

c: Grup 2'de Grup 1'e göre opak taş varlığı anlamlı derecede daha yüksek bulundu. ($p=0.000$)

Tablo 2: SWL başarısını etkileyen faktörler

	Odaklama yöntemi		Boyut (mm)	Lokalizasyon ^b			Taş boyutu	
	(n %)	(n %)		(n %)	(n %)	(n %)	(n %)	
	Ultrason	Floroskopi		Üst pol	Orta Pol /Pelvis	Alt Pol	≤ 10 mm	> 10 mm
Başarılı	249 ^a (94.7)	14 (5.3)	8.83	45 (17.4)	167 (%64.5)	47 (18.1)	196 ^c (74.5)	67 (25.5)
Başarısız	10 (50)	10 (50)	10.63	2 (8.3)	18 (%75)	4 (16.7)	5 (25)	15 (75)

a: Ultrasonik odaklama yapılan taşlarda SWL başarısı floroskopik odaklamadan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.000$)

b: Böbrek içerisindeki taş lokalizasyonunun SWL başarısına anlamlı etkisi yoktu ($p=0.865$)

c: Taş boyutu ≤ 10 mm olan taşlarda SWL'nin başarısı, taş boyutu > 10 mm olan taşlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.000$)

Hastalara uygulanan tek seans, ikinci ve üçüncü seans SWL sonrasında taşsızlık oranları sırası ile %44.75, %66.6 ve %88.5 olarak belirlendi. Tüm hastalar incelendiğinde toplam başarı oranı %92.9 (263/283) idi. Grup 1'de 5 (%3.8) hastada (4 üriner trakt enfeksiyonu, 1 taş yolu), grup 2'de ise 6 (%4) hastada (4 üriner trakt enfeksiyonu, 2 taş yolu) komplikasyon izlendi ve komplikasyonlar bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

TARTIŞMA

ÜSTH pediatrik yaş grubunda %2'lik prevalans ile nadir görülen bir durumdur (4). Ancak insidansında geniş bir aralık vardır; gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde oranları sırasıyla %5-15 ve %1-5'dir (17). Taş hastalığı sıklıkla anatomik ve metabolik anomaliler veya enfeksiyonla ilişkilidir ve pediatrik yaş gruplarında taşın yeniden oluşma riski yüksektir (18). Çocukluk çağı ÜSTH; epidemiyolojik özellikler açısından farklılık gösteren son dönem böbrek yetmezliğinin ve dolayısıyla, diyalizin ve böbrek naklinin en önemli nedenlerindedir. Çocukluk çağında görülen taş hastalığında tedavi için birçok alternatif tedavi yöntemi olmasına rağmen, SWL hala güncelliğini korumakta ve uygun olgularda hala ilk basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği / Avrupa Pediatrik Üroloji Derneği (EAU / ESPU) kılavuzu da çocuklarda birçok taş olgusunda hala ilk tedavi seçeneği olarak SWL'yi önermektedir. Hospitalizasyon süresinin ve iyileşme süresinin kısa olması, komplikasyon oranının önemli ölçüde düşük olması SWL'nin önemli avantajlarından (19). İlk olarak Newman ve ark. SWL'nin çocuklarda başarılı bir şekilde uygulandığını bildirmişlerdir (15). Daha sonra SWL yüksek başarı oranları ve güvenilirlik profili, düşük morbidite ile çocukluk çağı ÜSTH'de tercih edilmeye başlanmıştır (13, 20, 21). Pediatrik popülasyonda SWL kullanımının

başlamışından bu yana 35 yıldan fazla bir süre geçmesine rağmen, kılavuzlarda SWL uygulamaları ile ilgili hala tam bir konsensüs oluşmamıştır. Bununla birlikte, deneysel ve klinik çalışmalar SWL'nin böbreklerde ve komşu organlarda güvenli bir prosedür olduğunu göstermiştir (1, 19, 22, 23). Literatürde SWL başarı oranları %68 ile %97.6 arasında bildirilmektedir (13). Çalışmamızdaki SWL başarı oranları literatür ile uyumludur.

Özellikle pediatrik yaş grubundaki ÜSTH'nin erkeklerde daha sık görüldüğü, nadir pediatrik hasta serilerinde ise kız çocuklarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bizim serimizde de erkeklerde daha sık olduğu bulundu (Erkek/Kız=166 (%58.6)/117 (%41.4) (24,25). Yetişkinlerde yapılan semptomatik ürolitiazisin epidemiyolojik çalışmalarının birçoğunda da taş görülme sıklığının erkek popülasyonda daha fazla olduğu gösterilmiştir (26,27).

Okul öncesi dönemde (<7 yaş) okul çağı dönemine (7-16 yaş) göre taş oluşum süresinin daha kısa olması, taşların genellikle küçük ve yumuşak olması, şok dalga iletimi için hasta doku hacminin küçük olması, cilt taş mesafesinin kısa oluşu ve üreter kompliyansının daha iyi olması nedeniyle kırılan taş fragmanlarının pasajı ve temizlenmesi okul öncesi çocuklarda daha kolaydır (28, 29). Literatüre baktığımızda Aksoy ve ark. 0-5 yaş arası çocuklarda taşsızlık oranlarının 11-14 yaş arasındaki çocuklara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (13). Biz de literatüre benzer şekilde, çalışmamızda <7 yaş grubunda, 7-16 yaş grubuna göre SWL'nin daha başarılı olduğunu belirledik. Geçmiş yıllarda opak taşların oranı daha yüksek olmasına rağmen, son yıllarda nonopak taşların insidansında önemli artış gözlenmektedir. Bu artışın neye bağlı olduğu bilinmemekle birlikte beslenme ve yaşam tarzındaki değişiklikler suçlanmaktadır. Bizim serimizde 7 yaş altındaki hastalardaki nonopakt taş oranı %59 kadar yüksekti, halbuki okul çağı çocuklarda bu oran %31 kadardı. Nonopakt taşların tanısında, SWL sırasında odaklanmasında ve tedavi

başarısının değerlendirilmesinde zorluklar mevcuttur. Çoğu olguda taş fragmanlarının takibinde nonkontrast tomografi kullanılması radyasyon maruziyetini anlamlı derecede artırmaktadır. Renal radyo opak taşlar SWL tedavisi sırasında sıklıkla hem ultrasonografi hem de floroskopi ile görüntülenebilir. Tüm litotriptörlerde odaklama için ultrason sistemi mevcut değildir. Ultrasonik odaklamanın önemli bir avantajı, SWL prosedürünün eş zamanlı izlenmesine izin vermesidir (30). USG'nin diğer önemli avantajı ise iyonize radyasyon kullanılmamasıdır (31). Floroskopik odaklamada her ne kadar girişimsel prosedürlere kıyasla endişe verici bir doz alımı olmasa da iyonize radyasyonun kümülatif etkisi, aynı taş için birden fazla SWL seansı gerekebilmesi, tanı için iyonize radyasyon gerektiren DÜSG ve/veya düşük doz nonkontrast tomografi çekilmesi ve operatörün iyonize radyasyona maruz kalması da dikkate alınmalıdır. Bizim çalışmamızda gruplar arasında odaklama yöntemi açısından ultrasonik ve floroskopik odaklama arasında fark olmamasına rağmen, tüm hastaların SWL başarısı incelendiğinde ultrasonik odaklama yapılan taşlarda SWL başarısının floroskopik odaklama yapılanlara göre daha yüksek olduğunu belirledik. Bu durum ultrasonik odaklamada taşın SWL sırasında eş zamanlı takibine olanak vermesi nedeniyle daha sık aralıklarla kontrol edilip odaklanmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda taş boyutu ≤ 10 mm olan hastalar, >10 mm olan hastalar ile karşılaştırıldığında, pediatrik hasta grubunda taş boyutu küçüldükçe SWL başarısının ters orantılı olarak arttığını belirledik. Goel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, pediatrik hasta grubunda 10 mm'den daha küçük taşlarda başarı oranı ≤ 10 mm taşlardan daha yüksek bulunmuştur ve çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir (32).

Literatürde alt kaliks taşlarında SWL'den sonra taşın arınma oranlarının daha başarısız olmasına rağmen, bizim çalışmamızda fark saptanmadı (33). Bunu etkileyen faktörler; düşük infundibulopelvik açısı, kompleks kalisiyel patern, anatomik anormallikler, dar

infundibulum çapı ve uzun bir infundibulumdur ve genellikle taş klirensi için en olumsuz prognostik faktörler olarak kabul edilirler. Çalışmamızın retrospektif olması ve tüm hastalarda bu faktörlerin incelenememesi nedeniyle bu durum açıklanamamıştır.

SWL, pediatrik ürolitiazis tedavisinde minimal invaziv, etkili ve güvenli bir prosedürdür. Okul öncesi çocuklardaki üriner sistem taş hastalığının tedavisinde SWL, okul çağındaki çocuklardan daha başarılıdır. Randomize prospektif daha büyük hasta serileri ile bu durum daha iyi aydınlatılabilecektir.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

KAYNAKLAR

1. Cohen TD, Ehreth J, King LR, Preminger GM. Pediatric urolithiasis: medical and surgical management. *Urology*. 1996;47(3):292-303.
2. Sen H, Seckiner I, Bayrak O, Erturhan S, Demirbag A. Treatment alternatives for urinary system stone disease in preschool aged children: results of 616 cases. *J Pediat Urol*. 2015;11(1):34.e1-5.
3. Remzi D, Cakmak F, Erkan I. A study on the urolithiasis incidence in Turkish school-age children. *J Urol*. 1980;123(4):608.
4. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU International*. 2012;109(7):1082-7.
5. Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD. Childhood urolithiasis: experiences and advances. *Pediatrics*. 1991;87(4):445-50.
6. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):962-5.
7. Dede O, Sancaktutar AA, Dagguli M, Utangac M, Bas O, Penbegul N. Ultra-mini-percutaneous nephrolithotomy in pediatric nephrolithiasis: both

- low pressure and high efficiency. *J Pediatr Urol.* 2015;11(5):253.e1-6.
8. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II. *J Urol.* 2016;196(4):1161-9.
 9. Myers DA, Mobley TB, Jenkins JM, Grine WB, Jordan WR. Pediatric low energy lithotripsy with the Lithostar. *J Urol.* 1995;153(2):453-7.
 10. Elsobky E, Sheir KZ, Madbouly K, Mokhtar AA. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using two second-generation lithotripters. *BJU International.* 2000;86(7):851-6.
 11. Muslumanoglu AY, Tefekli A, Sarilar O, Binbay M, Altunrende F, Ozkuvanci U. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2405-8.
 12. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Hussain M, Zafar MN et al. Management of pediatric urolithiasis in Pakistan: experience with 1,440 children. *J Urol.* 2003;169(2):634-7.
 13. Aksoy Y, Ozbey I, Atmaca AF, Polat O. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using a mpl-9000 lithotripter. *World J Urol.* 2004;22(2):115-9.
 14. Raza A, Turna B, Smith G, Moussa S, Tolley DA. Pediatric urolithiasis: 15 years of local experience with minimally invasive endourological management of pediatric calculi. *J Urol.* 2005;174(2):682-5.
 15. Newman DM, Coury T, Lingeman JE, Mertz JH, Mosbaugh PG, Steele RE et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy experience in children. *J Urol.* 1986;136(1 Pt 2):238-40.
 16. Carvajal Busslinger MI, Gygi C, Ackermann D, Kaiser G, Bianchetti M. Urolithiasis in childhood: when to do what? *Eur J Pediatr Surg.* 1994;4(4):199-200.
 17. Mahmud M, Zaidi Z. Percutaneous nephrolithotomy in children before school age: experience of a Pakistani centre. *BJU International.* 2004;94(9):1352-4.
 18. Unsal A, Resorlu B, Kara C, Bozkurt OF, Ozyuvali E. Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy in infants, preschool age, and older children with different sizes of instruments. *Urology.* 2010;76(1):247-52.
 19. Thomas R, Frentz JM, Harmon E, Frentz GD. Effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal function and body height in pediatric patients. *J Urol.* 1992;148(3 Pt 2):1064-6.
 20. Demirkesen O, Onal B, Tansu N, Altintas R, Yalcin V, Oner A. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower caliceal stones in children compared with stones in other renal locations. *Urology.* 2006;67(1):170-4; discussion 4-5.
 21. Esen T, Krautschick A, Alken P. Treatment update on pediatric urolithiasis. *World J Urol.* 1997;15(3):195-202.
 22. McCullough DL, Yeaman LD, Bo WJ, Assimos DG, Kroovand RL, Griffin AS et al. Effects of shock waves on the rat ovary. *J Urol.* 1989;141(3):666-9.
 23. Van Arsdalen KN, Kurzweil S, Smith J, Levin RM. Effect of lithotripsy on immature rabbit bone and kidney development. *J Urol.* 1991;146(1):213-6.
 24. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol.* 2007;177(6):2300-5.
 25. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States:

- 1976-1994. *Kidney International*. 2003;63(5):1817-23.
26. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA et al. Stone composition as a function of age and sex. *CJASN*. 2014;9(12):2141-6.
27. Ordon M, Urbach D, Mamdani M, Saskin R, Honey RJ, Pace KT. A population based study of the changing demographics of patients undergoing definitive treatment for kidney stone disease. *J Urol*. 2015;193(3):869-74.
28. Smaldone MC, Docimo SG, Ost MC. Contemporary surgical management of pediatric urolithiasis. *Urol Clin North Am*. 2010;37(2):253-67.
29. Dogan HS, Altan M, Citamak B, Bozaci AC, Karabulut E, Tekgul S. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. *J Pediatr Urol*. 2015;11(2):84.e1-6.
30. Bohris C, Bayer T, Lechner C. Hit/Miss monitoring of ESWL by spectral doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(5):705-12.
31. Van Besien J, Uvin P, Hermie I, Tailly T, Merckx L. Ultrasonography is not inferior to fluoroscopy to guide extracorporeal shock waves during treatment of renal and upper ureteric calculi: A randomized prospective study. *Biomed Res Inter*. 2017;2017:1-7.
32. Goel H, Gahlawat S, Bera MK, Pal DK, Aggarwal O. Role of clinical and radiological parameters in predicting the outcome of shockwave lithotripsy for ureteric stones. *Urol Ann*. 2018;10(2):159-64.
33. Tan MO, Kirac M, Onaran M, Karaoglan U, Deniz N, Bozkirli I. Factors affecting the success rate of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi in children. *Urol Res*. 2006;34(3):215-21.

LOCKING PLATE VERSUS INTRAMEDULLARY DEVICE FIXATION FOR THE DISTAL METATARSAL CHEVRON OSTEOTOMY IN HALLUX VALGUS: A RETROSPECTIVE STUDY

Halluks Valgus Cerrahisinde Distal Metatars Chevron Osteotomisinin Kilitli Plak ve İntramedüller Cihaz ile Tespitinin Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Çalışma

Ahmet Sinan SARI¹, Ubeydullah SEVGİLİ², Özgün KARAKUŞ³

^{1,2,3}Ömer Halisdemir University Teaching Hospital, Department of Orthopedic Surgery, NİĞDE, TÜRKİYE

ABSTRACT

ÖZ

Objective: Recently, an innovative intramedullary device was introduced for the fixation of the capital fragment in the distal metatarsal chevron osteotomy. The aim of the present study was to compare the outcomes of locking plate and intramedullary device fixation in the distal metatarsal chevron osteotomy in the surgical treatment of hallux valgus.

Material and Methods: We reviewed 29 patients (29 feet) treated with distal metatarsal chevron osteotomies fixated by locking plate or intramedullary device for hallux valgus. Locking plate fixation were used for 14 patients (14 feet) and intramedullary device fixation were used for 15 patients (15 feet).

Results: The mean follow-up period was 31 (6–56) months. The locking plate and intramedullary device groups did not differ significantly with respect to age, affected side, surgical time, duration of hospital stay, follow – up period or postoperative American Orthopedic Foot and Ankle Society scores ($p>0.05$). The hallux valgus angle and the intermetatarsal angle decreased significantly in both the locking plate and the intramedullary device groups ($p<0.01$). Two patients (14.3%) in the locking plate group and 5 patients (33.3%) in the intramedullary device group had implant removal surgery because of implant irritation but the difference in implant removal rates were not statistically significant.

Conclusion: We found both locking plate and intramedullary device fixation methods were effective in the fixation of distal metatarsal chevron osteotomy for correction of moderate hallux valgus. However, both locking plate and intramedullary device fixation methods were associated with a relatively high implant removal rate.

Keywords: Chevron osteotomy, implant removal, intramedullary device, locking plate, osteotomy plate

Amaç: Yakın zamanda, distal metatars chevron osteotomisinin tespitinde kullanılmak üzere yeni bir intramedüller cihaz geliştirilmiştir. Çalışmamızın amacı halluks valgus cerrahisinde yapılan distal metatars chevron osteotomisinde, kilitli plak tespiti sonuçlarını intramedüller cihaz tespiti sonuçları ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Geriye dönük olarak, halluks valgus tedavisi için distal metatarsal chevron osteotomisi yapılmış ve kilitli plak veya intramedüller cihaz ile tespit edilmiş 29 hastanın 29 ayağı incelenmiştir. Kilitli plak ile tespit 14 hastada (14 ayakta) ve intramedüller cihaz tespit 15 hastada (15 ayakta) kullanılmıştır.

Bulgular: Ortalama takip süresi 31 aydır (6–56). Kilitli plak ve intramedüller cihaz grupları arasında hastanın yaşı, ameliyat edilen taraf, ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, takip süresi veya postop Amerikan Ortopedik Ayak ve Ayak Bileği Skoru (AOFAS) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ameliyat sonrası dönemde halluks valgus açısı ve intermetatarsal açı ameliyat öncesi döneme göre her iki grupta da anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p<0.01$). Kilitli plak grubunda 2 (%14.3) hastada ve intramedüller cihaz grubunda 5 (%33.3) hastada implant irritasyonu sebebi ile implant çıkarma ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Ancak implant çıkarma oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Distal metatars chevron osteotomisinde hem kilitli plak hem de intramedüller cihaz tespitinin orta dereceli halluks valgusun cerrahi tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Ancak hem kilitli plak hem de intramedüller cihaz tespitinin nispeten yüksek implant çıkarma oranları ile karakterize olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Chevron osteotomisi, implant çıkarma, intramedüller cihaz, kilitli plak, osteotomi plağı



Correspondence / Yazışma Adresi:

Nigde Omer Halisdemir University Teaching Hospital, Department of Orthopedic Surgery, Nigde, TURKEY

Phone / Tel: +90 538 988 77 72

Received / Geliş Tarihi: 03.06.2019

ORCID NO: ¹0000-0002-5429-1929 ²0000-0003-2201-2080

Dr. Ahmet Sinan SARI

E-mail / E-posta: drasinansari@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 15.12.2019

³0000-0002-7430-1768

INTRODUCTION

Hallux valgus is the most common deformity of the forefoot in adults (1). Progressive subluxation of the first metatarsophalangeal (MTP) joint occurs and the first toe gradually shifts toward the second toe with medial deviation of the first metatarsal in the course of the adult hallux valgus (2). Numerous surgeries including various osteotomies have been described to correct the hallux valgus deformity (3). Among these osteotomies, the distal metatarsal chevron osteotomy has become widely utilized because of its good clinical results, technical simplicity and inherent stability (4,5). Austin and Leventen originally described the technique of the distal metatarsal chevron osteotomy with no fixation (6). However in some cases, displacement of the osteotomy fragments have been reported and since then some types of fixation including Kirschner wires, screws, plates, bio absorbable pins and monofilament wires have all been used in order to decrease the complication rates and secure the osteotomy site (7-14).

Recently, an innovative intramedullary device was introduced for the fixation of the capital fragment in the distal metatarsal chevron osteotomy (4,5,15). Bennett and Sabetta found perfect healing of the osteotomy site with this intramedullary device. They also reported a high percentage of patient satisfaction and a low complication rate in the treatment of hallux valgus with distal metatarsal chevron osteotomy (15). Matsumoto, Gross and Parekh concluded that distal metatarsal chevron osteotomy using the intramedullary device had better fixation stability and had greater shift of the capital fragment without increased risk of complications (4). However, to our knowledge no study compared the intramedullary devices used in the distal metatarsal chevron osteotomy with screw or plate fixation up to now.

The aim of the present study is to compare the outcomes of locking plate and intramedullary device

fixation methods in the distal metatarsal chevron osteotomy for the surgical treatment of hallux valgus.

MATERIALS AND METHODS

Local ethics committee approved (Date: 09.05.2018; Decision number: 2018/262) the present study. Patients were contacted in order to obtain oral and written consents before enrollment into the study. We retrospectively evaluated 29 feet in 29 patients who underwent distal metatarsal chevron osteotomy fixated with a locking plate or an intramedullary device for symptomatic hallux valgus. Power analysis was not performed because of the retrospective nature of the study. The procedures were performed by two authors (A.S.S. and U.S.) between January 2013 and August 2017. 14 feet (14 patients) were stabilized with locking plates by one surgeon (A.S.S.) and 15 feet (15 patients) were stabilized with intramedullary devices performed by one surgeon (U.S.). This method was chosen to minimize surgical bias. Patients who had osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint, rheumatoid arthritis, hallux rigidus or who had revision hallux valgus surgery were excluded from the study. Age, sex, the affected side, the follow-up period, the surgical time, the duration of hospital stay data's were obtained from the patients' official records. The complications caused by the distal metatarsal chevron osteotomy were questioned by face to face interview with patients and by reviewing the patients' official records. Radiographically, hallux valgus angle (HVA) and intermetatarsal angle (IMA) were measured. The HVA was the angle between the longitudinal axis of the first metatarsus and the longitudinal axis of the first proximal phalanx and the IMA was the angle between the longitudinal axis of the first metatarsus and the longitudinal axis of the second metatarsus (Figure 1). Clinical results were calculated using the American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS) ankle-hind foot score using the radiographic measurements and the physical examination of the patients by the

same investigator (A.S.S.) at the last follow-up of the patient. All of the radiographic measurements were performed by the same investigator (A.S.S.). The mean patient age was 45.6 (31–63) in the locking plate group and 40.0 (29–56) in the intramedullary device group. All patients were female both in locking plate and intramedullary device groups. The mean follow-up period was 31 (6–56) months.

Surgical Technique

A 5 cm slightly curved longitudinal incision was made from the midpoint of the medial side of the first metatarsal bone to the slightly distally to the medial side of the first MTP joint line. After sharp dissection of the subcutaneous tissue, L shaped capsulotomy was made and the capsule was reflected off the metatarsal head. The phalanx was adducted and bunion was resected from the metatarsal head by using an oscillating saw. Chevron osteotomy was performed with two bone cuts intersecting $70^{\circ} - 90^{\circ}$ at the center of the metatarsal head (Figure 2). The lengths of the bone cuts were similar with each other.

In the locking plate group, the capital fragment was translated laterally approximately 50% of the width of the osteotomy line in the first metatarsal bone and a temporary K-wire fixation was achieved from dorsal to palmar direction. Fluoroscopic image was obtained to ensure the lateral shift of the metatarsal head. Next, the medial shelf of bone was partially removed using an oscillating bone saw. A six hole T shaped 2.0 mm titanium locking plate (Double Medical Technology Inc., Haicang District, Xiamen, China) was applied to the medial side of the metatarsal bone and temporarily fixed with a K-wire. First, 1.5 mm drill bit was used and the most distal hole in the proximal side of the osteotomy was drilled in an oblique fashion in order to achieve a stronger fixation. 2.0 mm cortical screw was applied to the most distal hole in the proximal side of the osteotomy in appropriate length. Then, 1.5 mm drill bit was used and the two holes in the distal side of the osteotomy were drilled. 2.0 mm locking screws were

applied to the holes in the distal side of the osteotomy in appropriate length. Then, the most proximal two holes were drilled by using 1.5 mm drill bit and 2.0 mm locking screws were applied to these holes. Totally, the distal side of the chevron osteotomy was fixed with two locking screws and the proximal side of the chevron osteotomy was fixed with one cortical and two locking screws (Figure 3 and 4). Fluoroscopic image was obtained again to ensure the fixation of the osteotomy site. The redundant capsule was removed and capsulorrhaphy was performed. The tissue layers were then closed in anatomic manner.

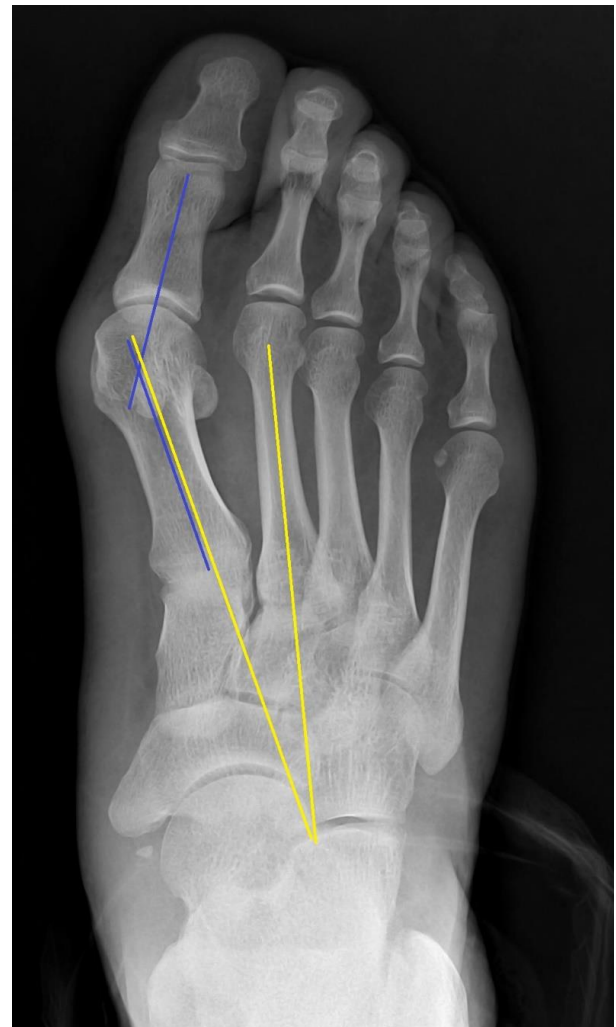


Figure 1: Plain radiograph of the hallux valgus angle (HVA) and intermetatarsal angle (IMA). The angle between the blue lines, the line of the longitudinal axis of the first proximal phalanx and the line of the longitudinal axis of the first metatarsal bone of the foot represents the hallux valgus angle. The angle between the yellow lines, the line of the longitudinal axis of the first metatarsal bone and the line of the longitudinal

axis of the second metatarsal bone of the foot

represents the intermetatarsal angle.



Figure 2: Intraoperative photograph of the chevron osteotomy. Blue lines represent the chevron osteotomy line in the metatarsal head.

In the intramedullary device group, Hallux Osteotomy Locking Plate (HOL)[™] (ITS GmbH, Graz, Austria) was used (16). After the osteotomy, the capital fragment was translated laterally approximately 50% of the width of the osteotomy line in the first metatarsal bone and a temporary K-wire fixation was achieved from dorsal to palmar direction. Fluoroscopic image was obtained to ensure the lateral shift of the metatarsal head. Next, the stem of the intramedullary device was inserted into the intramedullary canal of the first metatarsal bone in the appropriate size. The sleeve of the locking screw bolt was attached to the stem and the

metatarsal head was drilled by using 1.8 mm drill bit. The hole was measured and 3.0 mm locking screw was applied to the metatarsal head and locked to the HOL (Figure 5 and 6). Fluoroscopic image was obtained again to ensure the fixation of the osteotomy site. The redundant capsule was removed and capsulorrhaphy was performed. The tissues layers were then closed in anatomic manner.

Postoperatively all patients were worn a non weight bearing cast for three weeks. After three weeks weight bearing was allowed as tolerated.



Figure 3: Anteroposterior radiograph of the foot after distal metatarsal chevron osteotomy fixedated with a locking plate.



Figure 5: Anteroposterior radiograph of the foot after distal metatarsal chevron osteotomy fixed with an intramedullary device.

Statistical Analysis

Compliance with the normal distribution of continuous variables was checked with Shapiro-Wilk test. Homogeneity of groups' variances was checked by Levene's test. Two independent group means were compared by Student's t test if parametric test assumptions were available. If assumptions are not available, Mann Whitney U test was used for comparisons of groups' medians. Two dependent groups' medians were compared by Wilcoxon test. In

order to determine relationships between categorical variables Fisher's Exact test was applied. Data analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences, version 19.0 (SPSS 19, Armonk, NY: IBM Corp). A p value of ≤ 0.05 was considered statistically significant. The results of statistical analysis were expressed as number of observations (n), mean \pm standard deviation ($\bar{x} \pm S_x$), median and minimum–maximum values [M (min–max)], percentages (%).



Figure 4: Anteroposterior radiograph of the foot after distal metatarsal chevron osteotomy fixedated with a locking plate.



Figure 6: Anteroposterior radiograph of the foot after distal metatarsal chevron osteotomy fixedated with an intramedullary device.

RESULTS

A total of 29 feet in 29 patients included to the study. All participants were female. Fourteen feet were in the locking plate group and 15 feet were in the intramedullary device group. All the osteotomies in the present study healed with bony union within 12 weeks

after the surgery. Nonunion or delayed union were not observed. The locking plate and the intramedullary device groups did not differ significantly with respect to age ($p=0.120$), affected side ($p=0.999$), surgical time ($p=0.183$), duration of hospital stay ($p=0.622$) or the follow – up period ($p=0.363$) (Table 1).

Table 1: Variables Between the Study Groups (Locking plate group n=14 feet in 14 patients and intramedullary device group n=15 feet in 15 patients).

		Locking Plate	Intramedullary Device	Total	p
Age (years)	mean±sd	45.57±9.93	40.0±8.78	42.69±9.61	.120
	median	43.5	40	42	
	min - max	31 – 63	29 – 56	29 – 63	
Surgical Time (Minutes)	mean±sd	39.29±8.96	33.0±12.93	36.04±11.45	.183
	median	40	30	40	
	min - max	25 – 50	20 – 50	20 – 50	
Time Spent in the Hospital (days)	mean±sd	1.93±1.0	1.80±1.08	1.86±1.03	.622
	median	2	1	2	
	min - max	1 – 4	1 – 4	1 – 4	
Follow – up Period (months)	mean±sd	33.57±16.28	28.73±11.66	31.07±14.04	.363
	median	35.5	30	34	
	min - max	8 – 56	6 – 44	6 – 56	
Affected Side		8 left	9 left	17 left	.999
		6 right	6 right	12 right	

* T test and Mann-Whitney tests were used.

Preoperative and postoperative HVA and IMA angles are presented in Table 2. The locking plate and the intramedullary device groups did not differ significantly with respect to preoperative HVA and IMA ($p=0.286$; 0.318 respectively) and postoperative HVA and IMA ($p=0.598$; 0.894 respectively) (Table 2). Postoperatively, a significant decrease in the HVA and the IMA was observed both in the locking plate ($p<0.01$) and the intramedullary device ($p<0.001$) groups (Table 3). The locking plate and the intramedullary device groups did not differ significantly with respect to the flexion and extension

degree of the first MTP joint ($p=0.892$; 0.792 respectively) and the AOFAS ankle-hind foot scale score ($p=0.428$) (Table 4).

Avascular necrosis, infection, loss of correction or implant failure was not observed in any patients. Two patients (14.3%) in the locking plate group and 5 patients (33.3%) in the intramedullary device group had implant removal surgery because of implant irritation (Table 5). Implant removal rate among the two groups were not statistically different ($p=0.390$). The patients reported significant decrease in their pain after removal of their implants.

Table 2: Preoperative and Postoperative HVA and IMA between the Treatment Groups (Locking plate group n=14 feet in 14 patients and intramedullary device group n=15 feet in 15 patients).

		Locking Plate	Intramedullary Device	Total	p
Pre – HVA (°)	mean±sd	27.14±5.22	29.0±3.07	28.10±4.27	.286
	median	26	30	30	
	min - max	20 – 35	25 – 32	20 – 35	
Pre – IMA (°)	mean±sd	13.71±2.27	13.0±1.6	13.35±1.95	.318
	median	13	12	12	
	min - max	12 – 18	12 – 16	12 – 18	
Post – HVA (°)	mean±sd	13.0±10.47	15.6±7.82	14.35±9.12	.598
	median	11	15	15	
	min - max	-6 – 30	6 – 29	-6 – 30	
Post – IMA (°)	mean±sd	6.29±3.22	6.6±2.5	6.45±2.82	.894
	median	7	6	6	
	min - max	2 – 11	4 – 11	2 – 11	

p values represent the comparisons of the valuables between the treatment groups. Abbreviations: (°), degrees; Pre-HVA, the hallux valgus angle measured preoperatively; Post-HVA, the hallux valgus angle measured postoperatively. Pre-IMA, the intermetatarsal angle measured preoperatively; Post-IMA, the intermetatarsal angle measured postoperatively. * Mann-Whitney test was used.

Table 3: Preoperative and Postoperative HVA and IMA between the Treatment Groups (Locking plate group n=14 feet in 14 patients and intramedullary device group n=15 feet in 15 patients).

	Groups			
	Locking Plate		Intramedullary Device	
	Pre – HVA(°)	Post – HVA(°)	Pre – HVA(°)	Post – HVA(°)
Number	14	14	15	15
Mean	27.14	13.0	29.0	15.6
Median	26	11	30	15
Standard Deviation	5.22	10.47	3.07	7.82
Minimum	20	-6	25	6
Maximum	35	30	32	29
P value	<.01		<.001	
	Pre – IMA(°)	Post – IMA(°)	Pre – IMA(°)	Post – IMA(°)
Number	14	14	15	15
Mean	13.71	6.29	13.0	6.6
Median	13	7	12	6
Standard Deviation	2.27	3.22	1.6	2.5
Minimum	12	2	12	4
Maximum	18	11	16	11
P value	<.01		<.001	

p values represent the comparisons of the preoperative and postoperative values of HVA and IMA between the treatment groups. Abbreviations: (°), degrees; Pre-HVA, the hallux valgus angle measured preoperatively; Post-HVA, the hallux valgus angle measured postoperatively. Pre-IMA, the intermetatarsal angle measured preoperatively; Post-IMA, the intermetatarsal angle measured postoperatively. * Wilcoxon signed rank test was used.

Table 4: Postoperative Flexion and Extension of the First MTP joint and the AOFAS Score between the Treatment Groups (Locking plate group n=14 feet in 14 patients and intramedullary device group n=15 feet in 15 patients).

		Locking Plate	Intramedullary Device	Total	p
MTP Joint Flexion (°)	mean±sd	25.71±14.26	26.0±16.17	25.86±15.0	.892
	median	20	15	20	
	min - max	10 – 45	10 – 45	10 – 45	
MTP Joint Extension (°)	mean±sd	25.0±16.64	20.8±11.18	22.83±13.99	.792
	median	25	20	20	
	min - max	10 – 60	5 – 35	5 – 60	
AOFAS	mean±sd	80.22±10.01	84.4±17.79	82.38±14.47	.428
	median	85	95	85	
	min - max	68 – 95	62 – 100	62 – 100	

Abbreviations: (°), degrees; MTP, metatarsophalangeal; AOFAS, the American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS) ankle – hind foot score. * Mann-Whitney test was used.

Table 5: Implant Removal Rate between the Treatment Groups (Locking plate group n=14 feet in 14 patients and intramedullary device group n=15 feet in 15 patients).

		Locking Plate	Intramedullary Device	Total	p
Need For Implant Removal	Yes	2 (14.3%)	5 (33.3%)	7 (24.1%)	.390
	No	12 (85.7%)	10 (66.7%)	22 (75.9%)	

* Mann-Whitney test was used.

DISCUSSION

The distal metatarsal chevron osteotomy has been widely accepted in the surgical treatment of the mild to moderate and occasionally severe hallux valgus deformity (3-9). There are several techniques for the fixation of the metatarsal head including K wires, screws, plates, bio absorbable pins and monofilament wires (7-14).

Recently, an innovative intramedullary device was introduced for the fixation of the capital fragment in the distal metatarsal chevron osteotomy (4,5,15). Palmanovich and Myerson claimed that relatively high lateral translation of the metatarsal head could be obtained and be fixed by a stable intramedullary device even in some of the severe hallux valgus deformities and necessity of the proximal metatarsal osteotomy could be decreased by the intramedullary device

fixation in these severe deformities (5). In another study, Bennett and Sabetta found perfect healing of the osteotomy site and high patient satisfaction rate with this intramedullary device (15). In a study by Matsumoto, Gross and Parekh it was concluded that distal metatarsal chevron osteotomy using the intramedullary device had greater fixation stability and had higher lateral translation of the metatarsal head without increased risk of complications (4). Although intramedullary device fixation of the distal metatarsal chevron osteotomy yielded good results, to our knowledge no study compared the intramedullary devices used in the distal metatarsal chevron osteotomy with screw or plate fixation up to now. In the present study, we retrospectively evaluated 29 feet in 29 patients who underwent the distal metatarsal chevron osteotomy fixated with a locking plate or an intramedullary device for moderate hallux valgus. In

our study, the intramedullary device called Hallux Osteotomy Locking Plate™ (HOL) used for the fixation of the capital fragment in the distal metatarsal chevron osteotomy had some differences as compared with the intramedullary device called Mini Maxlock Extreme™ ISO Plate System (Wright Medical Group N.V. Memphis, Tennessee, USA) (ISO plate) used in the studies of Bennett et al., Palmanovich et al. and Matsumoto et al (4,5,15). First, in the HOL there is only one 3.0 mm cancellous screw for the capital fragment fixation locked to the medullary stem instead of two 2.4 mm cortical screws for the capital fragment fixation locked to the medullary stem in the ISO plate (16,17). Second, medullary fixation can be achieved by press fit anchorage of the stem to the medullary canal of the first metatarsal bone in the HOL instead of one 2.4 mm locking cortical screw fixation of the stem to the first metatarsal bone in the ISO plate. However, the basic concepts of the HOL and the ISO plate seem similar. Both the HOL and ISO plate resists metatarsal head displacement with screw fixation of the capital fragment and with their broad surfaces by confronting the medially displacing forces of the metatarsal head.

We found that both locking plate and intramedullary device fixation techniques were capable of decreasing HVA and IMA angles significantly in the distal metatarsal chevron osteotomy in the treatment of moderate hallux valgus. However, there was no significant difference in the correction amount of HVA and IMA between locking plate and intramedullary device fixation techniques postoperatively. The surgical time, the duration of hospital stay, postoperative flexion and extension degree of the first MTP joint and the postoperative AOFAS ankle-hind foot scale scores also did not differ significantly between the locking plate and intramedullary device fixation groups.

The utilization of the metallic alloy implants could have been complicated with implant irritation and implant removal surgery may be warranted in some

situations. In our study, the locking plate and the intramedullary device both had low profile feature. However, 2 patients (14.3%) in the locking plate group and 5 patients (33.3%) in the intramedullary device group required implant removal surgery because of implant irritation. In medical literature, the need for secondary surgery for implant removal has ranged from 2% to 15%, according to various studies (18). In our study, the implant removal rate both in the locking plate and in the intramedullary device groups were higher than previously reported.

There are some limitations in our study. First the present study is retrospective. Second, the sample size of the present study is small. Prospective studies with larger sample size and with longer follow – up periods are clearly needed to determine the correction ability of the intramedullary devices in HVA and IMA in hallux valgus surgery.

We hypothesized that fixation of the distal metatarsal chevron osteotomy with the intramedullary device might provide better correction of the HVA and IMA postoperatively as compared to locking plate fixation. However, there was no significant difference between locking plate and intramedullary device fixation methods with respect to the correction amount of HVA and IMA. In conclusion, these methods both are effective in the fixation of distal metatarsal chevron osteotomy for correction of moderate hallux valgus. However, the locking plate and the intramedullary device fixation techniques may be associated with a high implant removal rate than expected.

Conflict of Interests: None.

Acknowledgements: We thank to Emre Demircay, MD for his effort in the manuscript reviewing process.

REFERENCES

1. Hecht PJ, Lin TJ. Hallux valgus. Med Clin North Am. 2014;98(2):227-32.
2. Smith BW, Coughlin MJ. Treatment of hallux valgus with increased distal metatarsal articular

- angle: Use of double and triple osteotomies. *Foot Ankle Clin.* 2009;14(3):369-82.
3. Komur B, Yılmaz B, Kaan E, Yucel B, Duymus TM, Ozdemir G, Guler O. Mid-term results of two different fixation methods for chevron osteotomy for correction of hallux valgus. *J Foot Ankle Surg.* 2018;57(5):904-9.
 4. Matsumoto T, Gross CE, Parekh SG. Short-term radiographic outcome after distal chevron osteotomy for hallux valgus using intramedullary plates with an amended algorithm for the surgical management of hallux valgus. *Foot Ankle Spec.* 2019;12(1):25-33.
 5. Palmanovich E, Myerson MS. Correction of moderate and severe hallux valgus deformity with a distal metatarsal osteotomy using an intramedullary plate. *Foot Ankle Clin.* 2014;19(2):191-201.
 6. Austin DW, Leventen EO. A new osteotomy for hallux valgus: A horizontally directed “V” displacement osteotomy of the metatarsal head for hallux valgus and primus varus. *Clin Orthop Relat Res.* 1981;(157):25-30.
 7. Andrews BJ, Fallat LM, Kish JP. Screw versus plate fixation for chevron osteotomy: A retrospective study. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55(1):81-4.
 8. Knecht JF, Van Pelt WC. Austin bunionectomy with kirschner wire fixation. *J Am Podiatry Med Assoc.* 1981;71(3):139-44.
 9. Kissel CG, Unroe BJ, Parker RM. The offset “V” bunionectomy using cortical screw and buried Kirschner wire fixation. *J Foot Ankle Surg.* 1992;31(6):560-77.
 10. Quinn MR, Di Stazio J, Kruljac SJ. Herbert bone screw fixation of the Austin bunionectomy. *J Foot Surg.* 1987;26(6):516-9.
 11. Barca F, Busa R. Austin/chevron osteotomy fixed with bioabsorbable poly-L-lactic acid single screw. *J Foot Ankle Surg.* 1997;36(1):15-20.
 12. Winemaker MJ, Amendola A. Comparison of bioabsorbable pins and Kirschner wires in the fixation of chevron for hallux valgus. *Foot Ankle Int.* 1996;17(10):623-8.
 13. Buckenberger RK, Goldman FD. Chevron bunionectomy fixation: in vitro stability assessment of plate-and-screw system compared with Kirschner wire. *J Foot Ankle Surg.* 1995;34(3):266-72.
 14. Yearian PR, Brown T, Goldman FD. Chevron bunionectomy with microplate and screw fixation: a retrospective follow-up of 26 feet. *J Foot Ankle Surg.* 1996;35(6):532-6.
 15. Bennett GL, Sabetta JA. Evaluation of an innovative fixation system for chevron bunionectomy. *Foot Ankle Int.* 2016;37(2):205-9.
 16. Hallux Osteotomy Locking Plate™ (ITS GmbH, Austria) Official Brochure. Date of acces: 04.10.2018: http://www.its-implant.com/images/pdfs/en/HOL_en.pdf.
 17. Mini maxlock extreme™ (Wright Medical Group N.V., USA) Official Brochure. Date of acces: 04.10.2018: http://www.wmtemedia.com/ProductFiles/Files/PDFs/SET-604-017_EN_LR_LE.pdf.
 18. Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, Diekmann J, Noll Y, Kreimeyer U et al. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study. *Biomed Eng Online.* 2013;12(1):62-8.

HALLUCINATION AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Parkinson Hastalarında Halusinasyon ve Risk Faktörleri

Bahar SAY¹, Yasemin ÜNAL², Tuğba TUNÇ³, Gülnihal KUTLU⁴, Ufuk ERGÜN⁵

^{1,5}Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Neurology, KIRIKKALE, TÜRKİYE

^{2,4}Muğla Sıtkı Kocman University Faculty of Medicine, Department of Neurology, MUĞLA, TÜRKİYE

³Gazi University Faculty of Medicine, Department of Neurology, ANKARA, TÜRKİYE

ABSTRACT

Objective: Hallucination is one of the non-motor symptoms in Parkinson disease (PD). Several factors may affect the presence of hallucination. In the present study, we aimed to compare PD patients presenting with and without hallucinations, to determine risk factors, and to find out common hallucination types.

Material and Methods: Idiopathic Parkinson patients regarding to UK Parkinson Disease Society Brain Bank with and without hallucinations were compared. The patients with psychotic symptoms due to metabolic, infectious, and structural causes were excluded. Disease severity was evaluated by Unified Parkinson Disease Rating Scale and Hoehn and Yahr staging. Cognitive status was assessed by Minimental State Examination test. Depression was diagnosed on the basis of DSM-V Tr. Description of hallucination, treatment, co-morbidity, sleep disturbances, REM sleep behavioral disorder, age, gender, scores of test and scale, stage of disease were recorded.

Results: A total of 91 (59 female, 32 male) patients with idiopathic PD were enrolled. The group with hallucinations (Group 1) had 40 (43.9%) patients and the one without hallucinations (Group 2) had 51 (54.9%) patients. Total score of Unified Parkinson Disease Rating Scale was significantly higher in Group 1 than Group 2 (37.83±16.65; 30.18±14.83; p=0.028). Sleep disturbances were high in Group 1 (n=24, 60%) when compared to Group 2 (n=14, 27.4%) (p=0.007). The mean duration of hallucinations was 24.87±56.47 months in Group 1. Twenty-one patients (23.9%) had visual hallucinations; 15 (16.5%) patients had illusions (minor hallucinations); and four (4.4%) patients had auditory hallucinations.

Conclusion: Disease severity in Parkinson's disease may be a factor in the presence of hallucinations. Hallucinations may also occur with sleep disorders. Minor hallucinations are frequently observed in early stages, with visual hallucinations being the most common hallucinations that may occur in every disease stage.

Keywords: Minor hallucination, visual hallucination, disease severity, sleep

ÖZ

Amaç: Halusinasyon Parkinson hastalığındaki non-motor semptomlardan biridir. Halusinasyon varlığında birçok risk faktörü rol oynayabilir. Bu çalışmada halusinasyonu olan ve olmayan Parkinson hastalarının karşılaştırılması, risk faktörlerinin belirlenmesi, sık görülen halusinasyon tiplerinin bulunması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: İngiltere Beyin Bankası kriterlerine göre idiopatik Parkinson hastalığı tanısı olan hastalarda halusinasyonu olan ve olmayanlar karşılaştırıldı. Metabolik, enfeksiyöz ve yapısal nedenlere bağlı psikotik semptomu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalık şiddeti Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği ve Hoehn ve Yahr evrelemesine göre belirlendi. Kognitif durum Minimental Durum Değerlendirme testi ile değerlendirildi. Depressif duyu durum tanısı DSM-5 ile konuldu. Mevcut ise halusinasyon tanımlaması, tedavi, komorbidite, uyku bozuklukları, REM uyku davranış bozukluğu, yaş, cinsiyet, ölçek ve test skorları ile hastalık evresi kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 91 (59 kadın, 32 erkek) idiopatik Parkinson hastası alındı. Halusinasyonu olan grup (Grup 1) da 40 (%43.9), halusinasyonu olmayan grupta (Grup 2) 52 (%54.9) hasta vardı. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği toplam skoru Grup 1 de Grup 2 ye göre anlamlı oranda yüksekti (37.83±16.65; 30.18±14.83; p=0.028). Uyku bozuklukları Grup 2 (n=14, %27.4) ile karşılaştırıldığında Grup 1'de (n=24, %60) anlamlı oranda yüksekti (p=0.007). Halusinasyon süresi Grup 1'de ortalama 24.87±56.47 aydı. 21 (%23.9) hasta görsel halusinasyon, 15 (%16.5) hasta illüzyon (minör halusinasyon) ve dört (%4.4) hasta işitsel halusinasyona sahipti.

Sonuç: Parkinson hastalığında hastalık şiddeti halusinasyon varlığında etken olabilir. Halusinasyonlar uyku bozuklukları ile birlikte görülebilir. Minör halusinasyonlar sıklıkla erken evrede izlenirken, en sık görülen görsel halusinasyon her evrede izlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Minör halusinasyon, görsel halusinasyon, hastalık şiddeti, uyku



Correspondence / Yazışma Adresi:

Yenişehir, Ankara Yolu 7.Km. Kırıkkale Üniversitesi Kampüsü, 71450, Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone / Tel: +900318 444 4 071

Received / Geliş Tarihi: 13.09.2019

ORCID NO:

¹0000-0003-2595-3804 ²0000-0002-6110-9558

⁵0000-0002-2664-1549

Dr. Bahar SAY

E-mail / E-posta: drbaharsay@gmail.com

Accepted / Kabul Tarihi: 20.12.2019

³0000-0001-6510-7931 ⁴0000-0002-9325-4151

INTRODUCTION

Parkinson disease (PD) is the second most common movement disorder after tremor. Its prevalence increases with aging and it affects more than 1% of people older than 60 years. Its cardinal motor signs include bradykinesia/akinesia, tremor, rigidity, and postural instability. The diagnosis of the disease is made if one of the other signs is present in addition to bradykinesia (1,2). The non-motor symptoms including neuropsychiatric, gastrointestinal, cardiovascular, urological, sleep and sexual function disorders may also accompany the motor symptoms. Psychosis is one of the common non-motor symptoms.

Hallucination is an unreal perception without outside stimulus. It is simple at early PD but becomes complex at advanced stage (3). Visual hallucinations are the most common type (4). Defining hallucinations is an important task for determining and correcting risk factors and improving patients' and their relatives' quality of life. In the present study it was aimed to compare PD patients with and without hallucinations, to determine risk factors, and to find out common hallucination types.

MATERIALS AND METHODS

Patients with idiopathic PD were allocated from two tertiary centers. All patients were evaluated clinically by two neurologists. Parkinson's patients with hallucination (Group 1) were compared with Parkinson's patients without hallucination (Group 2). This study was approved by the university's ethics committee (Date: 24.07.2019; decision number:2019/11-2019.06.21). All patients or their relatives were provided written informed consent.

Selection of Patients

This study included patients with resting tremor, rigidity, or postural instability in addition to bradykinesia on the basis of UK Parkinson Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) criteria and known

levodopa response. Patients with conditions potentially causing secondary parkinsonism, such as hydrocephalus, brain tumor, recurrent head trauma, and long-term neuroleptic use prior to PD onset were excluded, as were those with sudden-onset disease symptoms or with a gradual progression, those without levodopa response, and those having Parkinson plus (2). Patients with psychotic symptoms due to metabolic, infectious, and structural causes were also excluded.

Clinical Assessment of Patients

Patients were assessed on the basis of UPDRS and Hoehn and Yahr (H&Y) staging for disease severity. Cognitive status was evaluated by Minimental Status Examination (MMSE). Depression was diagnosed on the basis of DSM-V Tr scales. Diagnosis was made by the presence of at least five of the disturbances including weight and sleep problems, psychomotor agitation or retardation, fatigue or energy loss, feeling of worthlessness, reduced concentration, and thought of death in addition to at least one of depressed mood for at least two weeks, loss of interest in favorite activities or things, or inability to enjoy (5). Sleep disorders were questioned as daytime sleepiness, night sleep disturbances.

Presence of hallucinations, and if present, their detailed description, treatment, patients' co-morbidities, REM sleep behavioral disorder (RBD), sleep disturbances, scores of test and, if present, depressive mood were recorded. Information about patients who were unable to respond was obtained from a relative or caregiver. All examinations and data recording were done by neurologists.

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

This scale assesses many aspects of PD and provides a clinical ratio for disease severity. It consists of four sections, namely mental section, motor examination, daily life activities (DLA), and treatment complications. The sections are scored between 0 (no

symptom or sign) and 4 (severe symptom or sign possible) (6).

Hoehn and Yahr (H&Y) Staging

Staging of Parkinson disease is done with the H&Y scale. Accordingly, the disease is defined in 5 stages (7).

Minimental Status Examination (MMSE)

Used for evaluation of cognitive status, this test assesses 5 cognitive domains, namely orientation (10 points), registration (3 points), attention and calculation (5 points), recall (3 points), and language (9 points). Over a total of 30 points, 27-20 points indicate normal cognition; 24-26 points indicate mild cognitive impairment; and below 24 points indicate dementia (8,9).

Statistical Analysis

The study data were analyzed using SPSS 21 (SPSS Inc, Chicago, III, USA) software package. The results were expressed as mean±standard deviation for normally distributed variables and median (minimum-maximum) for non-normally distributed ones. $P<0.05$ was considered statistically significant. Inter-group comparisons were performed with Chi-Square test or Fisher's exact test for categorical variables, independent samples t test for normally distributed quantitative variables, and Mann Whitney-U test for non-normally distributed quantitative variables. More than two groups were compared with Kruskal-Wallis test. Correlations between study variables were tested with Pearson correlation test.

RESULTS

A total of 91 (59 female, 32 male) patients with PD were enrolled in this study. There were 40 (43.9%) patients (27 male, 13 female) in Group 1 and 51 (54.9%) patients (32 male and 19 female) in Group 2. The two groups did not differ significantly with respect to age and sex ($p=0.139$; 0.637 respectively).

Demographic and clinical characteristics of the study group are presented in Table 1. The total UPDRS score was significantly higher in Group 1 than Group 2 (37.83 ± 16.65 ; 30.18 ± 14.83 ; $p=0.028$). Sleep disturbances were high in Group 1 ($n=24$, 60%) compared to Group 2 ($n=14$, 27.4%) ($p=0.007$). In Group 1, 17 (41.4%) patients had sleep problems at night and 7 (17%) patients had daytime sleepiness.

The groups did not differ significantly with respect to other characteristics. According to H&Y staging, 8 (20%) patients in Group 1 had stage 1 disease; 23 (57.5%) patients had stage 2 disease; 7 (17.5%) patients had stage 3 disease; and 2 patients had stage 4 disease. Nineteen (37.3%) patients in Group 2 had stage 1 disease; 27 (52.9%) patients had stage 2 disease; and 5 (9.8%) patients had stage 3 disease. The groups had no significant differences with respect to the H&Y stage ($p=0.110$).

The comparison with regard to the UPDRS subgroup scores revealed that mental subscore and DLA scores were significantly higher in group 1 compared to Group 2 (4.38 ± 1.82 ; 2.55 ± 1.99 $p<0.001$; 13.05 ± 6.86 , 9.78 ± 6.20 ; $p=0.001$) (Table 2).

A treatment-based analysis showed a significant difference between the two groups with regard to COMT inhibitor (with levodopa) and antipsychotic use ($p=0.038$; 0.040 respectively) (Table 3). The mean duration of hallucinations was 24.87 ± 56.47 months. Twenty-one (23.9%) patients had visual hallucinations; 15 (16.5%) patients had illusions (minor hallucinations); four (4.4%) patients had auditory hallucinations. The distribution of hallucinations was assessed by H&Y staging (Table 4). Among patients with visual hallucinations, three patients saw hallucinations in the form of a close relative; one patient saw a distant relative; five patients saw an unknown person; five patients saw animals; four patients saw animals and humans; and three patients saw unidentified objects. Four patients with auditory hallucinations heard human voice.

Table 1: Demographic and disease characteristics of Group 1 and Group 2

Data	Total (n:91)	Group 1 (n:40)	Group 2 (n:51)	p
Age, mean±SD	71.08±8.74	69.55±8.74	72.27±8.64	0.139
Gender, n (%)				0.637
Female	59 (64.8)	27 (67.5)	32 (62.7)	
Male	32 (35.2)	13 (32.5)	19 (37.3)	
UPDRS total score	33.54±16.03	37.83±16.65	30.18±14.83	0.028*
MMSE score, mean±SD	26.10±3.39	26.45±3.07	25.82±3.62	0.413
Depression, n (%)	23 (25.3)	11 (27.5)	12 (23.5)	0.665
RBD, n (%)	16 (17.6)	7 (17.5)	9 (17.6)	0.985
Sleep disturbances, n (%)	38 (41.7)	24 (60)	14 (27.4)	0.007*
Comorbidity, n (%)				
HT	34 (37.4)	17(42.5)	17 (33.3)	0.370
DM	11 (12.1)	7 (17.5)	4 (7.8)	0.161
CVD	13 (13.9)	5 (12.1)	8 (15.3)	0.279
COPD	6 (6.6)	1 (2.5)	5 (9.8)	0.666
Malignancy	3 (3.3)	1 (2.5)	2 (3.9)	0.224
Prostate	3 (3.3)	1 (2.5)	2 (3.9)	1.000
Thyroid	2 (2.2)	-	2 (3.9)	0.502

*p<0.05 MMSE; Minimental Status Examination, UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale, RBD; Rem Sleep Behaviour Disease, HT; Hypertension, DM; Diabetes Mellitus, CVD; Cardiovascular Disease, COPD; Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group 1; Patients with hallucination, Group 2; Patients without hallucination

Table 2: Scores of UPDRS in Group 1 and Group 2

UPDRS parts	Total (n:91)	Group 1 (n:40)	Group 2 (n:51)	p value
UPDRS mental status	3.35±2.11	4.38±1.82	2.55±1.99	<0.001*
UPDRS motor	17.84±9.25	18.5±9.24	17.31±9.31	0.547
UPDRS DLA	11.22±6.67	13.05±6.86	9.78±6.20	0.001*
UPDRS complication	0.41±0.94	0.63±1.25	0.24±0.55	0.052

*p<0.05 UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale, DLA; Daily Life Activities
Group 1; Patients with hallucination, Group 2; Patients without hallucination

Table 3: Treatment modalities in Group 1 and Group 2

Treatment, n (%)	Total (n:91)	Group 1 (n:40)	Group 2 (n:51)	p value
Levodopa	35 (38.4)	11 (27.5)	24 (47.1)	0.058
DA	55 (60.4)	25 (62.5)	30 (58.8)	0.722
COMT inhibitor (with levodopa)	53 (58.2)	36 (90)	17 (33.3)	<0.001*
Rasagiline	29 (31.9)	15 (37.5)	14 (27.5)	0.307
Amantadine	4 (4.4)	4 (10)	-	0.034
Antidepressant	12 (13.2)	4 (10)	8 (15.7)	0.426
Antipsychotic	11 (12.1)	8 (20)	3 (5.9)	0.040*

*p<0.005 DA; Dopamine Agonist, COMT; Catechol O-Methyltransferase,
Group 1; Patients with hallucination, Group 2; Patients without hallucination

Table 4: Hallucinations according to disease stage in Group 1

Hoehn and Yahr stage	Hallucination, n (%)			Total
	Visual	Audituar	Minor	
1	3 (37.5)	-	5 (62.5)	8
2	13 (56.5)	2 (8.7)	8 (34.8)	23
3	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	7
4	2 (100)	-	-	2

DISCUSSION

In the present study, hallucinations and their risk factors in idiopathic PD were examined, and visual hallucinations were found to be most common form of hallucination. Total UPDRS score showed significant difference between the groups with and without hallucination.

The UPDRS is a widely accepted scale for rating PD's severity and progression (10). A higher total UPDRS score in the hallucinating group indicates that disease involvement and disease severity are more advanced. In PD, the incidence of hallucinations and psychosis may increase with disease severity (11). Furthermore, an analysis of UPDRS subgroups showed that the hallucinating group had significantly higher mental subscale and daily life activity scores. Questioning hallucination in the mental subscore caused a high score. Both groups had mild cognitive impairment. Worsening of cognitive status is one of the well-known risk factors for hallucination in Parkinson's disease. However, dementia is expected in advanced stage patients (12). According to disease H&Y stage, there was a very small number of advanced patients, and the study may be limited in this manner; however, unintelligible speech, hypophonia, or aphonia may have prevented clinicians from noticing hallucinations or the rate of physician visits may have been reduced.

In Parkinson disease the agents used for therapy, especially dopamine agonists, amantadine and monoaminoxidase B inhibitors induce hallucinations by causing progressive dysfunction in amygdala, limbic system, and cortical centers where visual inputs are processed (13-15). High-dose levodopa may cause

visual hallucinations in PD (16). In this study, the rate of the use of COMT inhibitor (with levodopa) was higher in patients with hallucination. Use of this combination was thought to be higher in patients with hallucination because of the severity of the disease. Additionally, antipsychotic agent use due to a need for symptomatic treatment was also higher among patients with hallucinations than those without. Treatment modalities of hallucination and psychosis in PD include non-pharmacologic strategies, dose reduction of offending agents, and the addition of non-dopaminergic antipsychotics (17).

Visual hallucinations are the most common hallucination form in PD and occur with a prevalence of 22-38% (18). Patients commonly see a family member or an unknown person. Seeing animals is the second most common type. They do not commonly create problems in patients' daily lives. The present study also revealed that hallucinations were mostly in the form of a human (unknown person) or animal. In PD, visual hallucination occurs in elderly with sleep disturbance. Sleep disorders in patients are thought to cause bad dreams and subsequent hallucinations (16). In a study conducted in Asian society, visual hallucinations were observed in 22.5% of HY I and II in Parkinson's patients and were associated with vivid dreams and sleep disorders (19). In this study, where visual hallucinations were frequently observed, sleep disorders were higher in patients with hallucinations. Visual hallucinations were observed at each stage regarding to H&Y staging. Second most commonly, patients suffered minor hallucinations in present study. The latter are also described as a sense of as if there

was something, seeing a silhouette, or illusions. They may be seen from the early stages of the disease (20). Presence of sense is the most common minor hallucination (15,21,22). They have been previously reported that it is present even in the premotor stage. They are not related to depression, anxiety, apathy, and treatment and closely related to RBD (23). In the present study, minor hallucinations were also observed at an earlier stage (stage 1) regarding to H&Y. The groups did not differ with regard to depression and RBD. Minor hallucinations have been reported to occur in a lower proportion of normal populations than PD (24). In the present study auditory hallucinations were observed in a small number of cases (4 cases). The patients heard human voices. Two patients had isolated auditory hallucinations while two others had combined visual and auditory hallucinations. In patients with isolated auditory hallucinations, the latter disappeared upon gradual cessation of DA.

In PD auditory hallucinations are rarer than visual hallucinations. They do not show paranoid properties. They show an association with visual hallucinations in 8-13% of cases, but isolated occurrence is rare (23,24). In a study of 216 Parkinson's patients, the hallucination rate was 39%. Minor hallucination was observed in 25% of these cases, visual hallucination was observed in 22 % and auditory hallucination was observed in 9.7% (isolated in 2.3%) (25).

Tactile, olfactory hallucinations seen in PD were not observed in this study. Gustatory hallucinations, on the other hand, are reported in case reports in the literature (21,26).

In summary, hallucinations may be seen in every stage of PD. Disease severity is an important determinant for the occurrence of hallucinations. Minor hallucinations are frequently observed in early stages, with visual hallucinations being the most common hallucinations that may occur in every disease stage.

Conflict of Interest: None

REFERENCES

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2017;124(8):901-5.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55(3):181-4.
3. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. J Neurol. 2005;252(7):753-64.
4. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. Mov Disord. 2012;27(7):858-63.
5. Amerikan Psikiyatri Birliđi. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci baskı (DSM-5) (Çev. ed. E. Körođlu) Hekimler Aankara. Yayın Birliđi, 2013.
6. Akbostancı MC, Balaban H, Atbaşoğlu C. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği motor muayene bölümü ve anormal istemsiz hareketler ölçeğinin değerlendiriciler arası güvenilirlik çalışması. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi. 2000;3:7-13.
7. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967;17(5):427-42.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients fort the cilinican. J Physchiatr Res. 1975;12(3):189-98.
9. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized minimental state examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. Turk Psikiyatri Derg. 2002;13(4):273-81.

10. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(5):867-76.
11. Levin J, Hasan A, Höglinger GU. Psychosis in Parkinson's disease: identification, prevention and treatment. *J Neural Transm (Vienna).* 2016;123(1):45-50.
12. Onofrij M, Espay AJ, Bonanni L, Delli Pizzi S, Sensi SL. Hallucinations, somatic-functional disorders of PD-DLB as expressions of thalamic dysfunction. *Mov Disord.* 2019;34(8):1100-11.
13. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):605-10.
14. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol.* 1995;65:115-38.
15. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, Pérez J, Ribosa-Nogué R, Marín J et al. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord.* 2016;31(1):45-52.
16. Kulisevsky J, Roldan E. Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004;63(3):28-30.
17. Panchal SC, Ondo WG. Treating hallucinations and delusions associated with Parkinson's disease psychosis. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(1):3.
18. Fenelon, G. Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease, *J. Neurol. Sci.*2010;289(1-2):12-7.
19. Wu DD, Li SH, Jin LY, Jin Y, Cui YY, Zhao H et al. Influencing factors of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease and its relationship with sleep disorders. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96(13):1016-20.
20. Fenelon G, Soulas T, Cleret de Langavant L, Trinkler I, Bachoud-Levi AC. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(11):1219-1224.
21. Fenelon G, Soulas T, Zenashi F, Langavant FC. The changing face of Parkinson's disease associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord.* 2010;25(6):763-6.
22. Williams DR, Warren JD, Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry.* 2008;79(6):652-5.
23. Inzelberg R, Kippervasser S, Korczn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(4):533-5.
24. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123(4):733-45.
25. Marsh L, Williams JR, Rocco M, Grill S, Munro C, Dawson TM. Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology.* 2004;63(2):293-300.
26. Holroyd S, Currie L, Wooten G.F. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001;70(6):734-8.

NİĞDE İLİ CİVARINDA YAŞAYAN SAĞLIKLI BİREYLERDE AYAK BİLEĞİ MORFOMETRİK ANALİZ ÖLÇÜMLERİ

Morphometric Analysis of Ankle Joint in Niğde Province of Turkey

Ubeydullah SEVGİLİ¹, Ahmet Sinan SARI², İbrahim Deniz CANBEYLİ³

^{1,2} Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi A.D., NİĞDE, TÜRKİYE

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Ayak bileği eklemine ve bu eklemi oluşturan kemik yüzeylerin morfolojik ölçümleri ayak bileği protez tasarımları için temel kılavuzdur. Çalışmamızın amacı Niğde bölgesinin sahip olduğu ayak bileği eklemi morfolojik ölçümlerini belirlemek ve ulusal ayak bileği protez tasarımları geliştirmeyi amaçlayan araştırmacılar için bir veri kaynağı oluşturmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine 2 Ocak 2018-30 Haziran 2018 tarihleri arasında başvuran ve herhangi bir sebepten dolayı ayak bileği Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) çekilen hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu görüntülerden ayak bileği boyut ölçümleri, ayak bileği en-boy oranları, distal tibia eğim ölçümleri ve komplikasyonla ilişkili anatomi ölçümleri ve 15 indekse ait değerlendirmeler yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 100 hastaya ait 100 MRG tetkiki üzerinde ölçümler tamamlanmıştır. Hastalardan 71'i kadın ve 29'u erkektir. Ortalama yaş tüm çalışma grubunda 43.75±14.80 (14-75), kadın cinsiyette 44.37±15.06 (14-75) ve erkek cinsiyette 42.24±14.28 (18-73) olarak bulunmuştur. Tibia ve talus boyut ölçüm parametreleri TiAL, MTiTh, SRTi, TiW, TaAL, TaW, MalW erkeklerde kadınlara nazaran anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak sırası ile tibia ve talus en-boy oranlarını ifade eden MTiTh/TiW ve TaAL/TaW parametreleri ve komplikasyon ile ilişkili anatomi ölçüm parametreleri APG, MDV, MDA ve MalW/TiW cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Sonuç: Bu sonuçlar erkeklerde kadınlara nazaran daha büyük boy protez bileşenlerinin gerekebileceğini ancak tek tip protez tasarımının her iki cinsiyette de kullanılabilirliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ayak bileği protezi, Niğde, morfometrik analiz, tibia, talus

Objective: The modern designs of the total ankle prosthesis systems depend heavily on the available information on the morphology of the bones of the ankle joint. However, to our knowledge there is no study describing the characteristics of ankle morphometry in Turkish population. The aim of the present study was to determine the morphology of the ankle joint in healthy subjects in Niğde province of Turkey and to reveal a dataset for the innovation of the national total ankle prosthetic system designs.

Material and Methods: We reviewed all ankle Magnetic Resonance Imaging (MRI) scans of the patients from the digital archive of our hospital from October 2, 2018 to June 30, 2018 to obtain 100 eligible ankle MRI scans. Fifteen indexes were measured and size diversity, aspect (anteroposterior/mediolateral) ratio, distal anteroposterior inclination angle, and complication-related anatomy of the ankle were determined.

Results: MRI of 71 female and 29 male ankles were retrospectively analyzed. The mean age in the whole study group was 43.75±14.80 (14-75). The size parameters of the tibia and talus; TiAL, MTiTh, SRTi, TiW, TaAL, TaW, MalW were greater in male group than in female group significantly. However, aspect ratio parameters of the ankle MTiTh/TiW and TaAL/TaW and the complication related anatomy parameters APG, MDV, MDA and MalW/TiW did not differ according to the gender significantly.

Conclusion: These results suggest that larger prosthetic components may be required in the total ankle arthroplasty surgery in males compared to females. However, the same total ankle prosthesis design should be appropriate in both gender in Niğde province of Turkey.

Keywords: Ankle prosthesis, Niğde, morphometric analysis, tibia, talus



Yazışma Adresi / Correspondence:

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi EAH, Ortopedi A.D., NİĞDE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 506 4019963

Geliş Tarihi / Received: 18.06.2019

ORCID NO: ¹0000-0003-2201-2080, ²0000-0002-5429-1929

Dr. Ubeydullah SEVGİLİ

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi EAH, Ortopedi A.D., NİĞDE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: ubeydullahsevgili@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 20.12.2019

³0000-0003-3880-4779

GİRİŞ

Ayak bileği osteoartriti sakatlığa sebep olan ve hastalarda ciddi ağrıya ve hayat kalitesinde bozulmaya yol açan bir hastalıktır (1). İlerlemiş ayak bileği osteoartriti klasik olarak ayak bileği artrodez ameliyatı ile tedavi edilmektedir (2). Ayak bileği artrodez ameliyatı her ne kadar ayak bileği eklem stabilitesini sağlasa ve ağrı için etkili bir tedavi olsa da ayak bileği eklem hareketinde kalıcı kayıp ile sonuçlanmaktadır ve bu kayıp hastaların hareket kabiliyetini ciddi oranda kısıtlamaktadır (2). İlerlemiş ayak bileği osteoartriti için cerrahi tedavi seçenekleri arasında ayak bileği artroplastisi ayak bileği eklem hareketlerini koruması sebebi ile ayak bileği artrodez ameliyatına iyi bir alternatiftir (3). Ancak ayak bileği artroplastisi ameliyatı artrodez ameliyatına nazaran daha yüksek komplikasyon ve başarısızlık oranına sahiptir (3). Bu sebeple halen birçok hekim ilerlemiş ayak bileği osteoartriti için, eklem hareketinde kalıcı kayba sebep olsa da cerrahi tedavi olarak ayak bileği artrodez ameliyatını tercih etmektedir (3).

Tıbbi literatürde ayak bileği artroplastisi ameliyatındaki nispeten yüksek komplikasyon ve düşük başarı oranları temel olarak mevcut protez tasarımlarındaki yetersizliğe bağlanmıştır (4,5). Ayak bileği eklemine ve bu eklemi oluşturan kemik yüzeylerin morfolojik ölçümleri ayak bileği protez tasarımları için temel kılavuzdur. Gerek başarılı protez tasarımları için gerekse de kullanılan cerrahi tekniklerin optimize edilmesi için ayak bileği eklemine morfolojisi, geometrisi ve biyomekanik özelliklerinin derinlemesine bilinmesi gereklidir (5). Ayak bileği eklemine anatomik özelliklerine sadık kalınarak yapılmış ayak bileği artroplastisi ameliyatının en iyi klinik sonucu vereceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6).

Son yıllarda artan bilgi birikimi ve gelişen teknoloji ile birlikte yeni tasarıma sahip ayak bileği artroplastisi sistemleri ortaya çıkmış ve ilerlemiş ayak bileği osteoartrit tedavisi için artroplastisi ameliyatını tekrar

ilgi çekici hale getirmişlerdir (7). Literatürde çeşitli etnik gruplarda yapılmış ayak bileği morfolojik ölçümlerini içeren çalışmalar mevcuttur (4,8-11). Ancak şimdiye kadar Türkiye nüfusu üzerinde ayak bileği eklemi morfolojik ölçümlerini belirleyen tıbbi literatürde yayımlanmış bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamızın amacı Niğde bölgesinin sahip olduğu ayak bileği eklemi morfolojik ölçümlerini belirlemek ve ulusal ayak bileği protez tasarımları geliştirmeyi amaçlayan araştırmacılar için bir veri kaynağı oluşturmaktır.

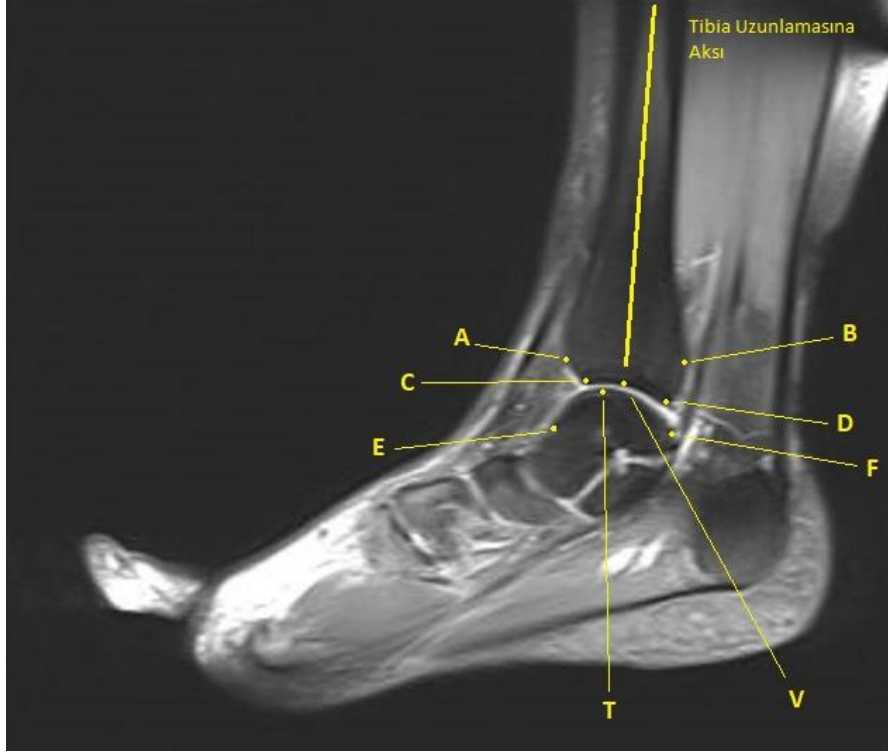
GEREÇ VE YÖNTEM

2 Ocak 2018-30 Haziran 2018 tarihleri arasında Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine başvuran ve herhangi bir sebepten dolayı ayak bileği Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) çekilen hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışma için yerel etik kurul izni alınmıştır (Tarih: 17.04.2019; Karar No: 2019/262).

Bu hastalardan ayak bileğinde osteoartrit, romatoid artrit, gut artrit gibi ayak bileği morfolojik ölçümlerini etkileyebilecek nitelikte hastalığa sahip olanlar, diyabet, periferik arter hastalığı, KOAH marfan sendromu, akondroplazi, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği gibi ayak bileği morfolojik ölçümlerini etkileyebilecek nitelikte sistemik hastalığa sahip olanlar, geçirilmiş SVO, polio sekeli, aynı veya karşı taraf GKD gibi alt ekstremitenin kullanımını bozabilecek nitelikte hastalığa sahip olanlar, geçirilmiş alt ekstremitte kırığına sahip olanlar, kronik sistemik steroid kullanımına sahip olanlar, MRI görüntüleme talus veya tibia eklem yüzünde OCD görülen veya MRI sonucuna göre ayak bileği eklemine ilgilendiren herhangi bir hastalık teşhis edilen hastalar ve çalışmaya yazılı onam vermeyen hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Bu süreç sonunda 100 hastaya ait 100 ayak bileği MRG tetkiki ölçümler için saklanmıştır. Elde olunan bu MRG tetkiklerinden sagittal plan ölçümleri için

koronal planda tibia longitudinal aksına en yakın geçen sagittal kesit ve koronal plan ölçümleri için sagittal planda tibia longitudinal aksına en yakın geçen koronal kesit görüntüleri kullanılmıştır. Bu görüntülerden ayak

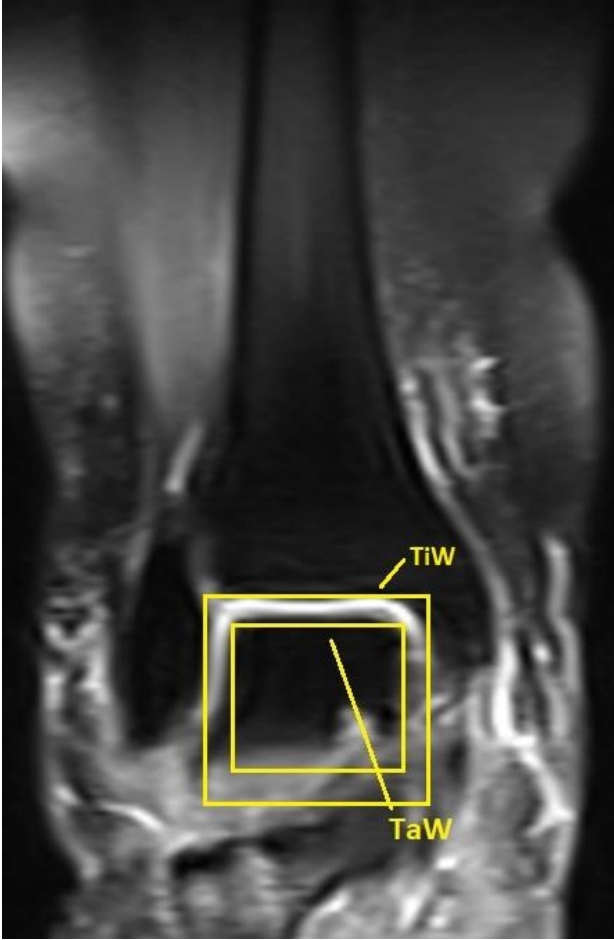
bileği boyut ölçümleri (Tablo 1), ayak bileği en-boy oranları, distal tibia eğim ölçümleri ve komplikasyonla ilişkili anatomi ölçümleri yapılmıştır (Tablo 2; Resim 1-6) (1,4,10).



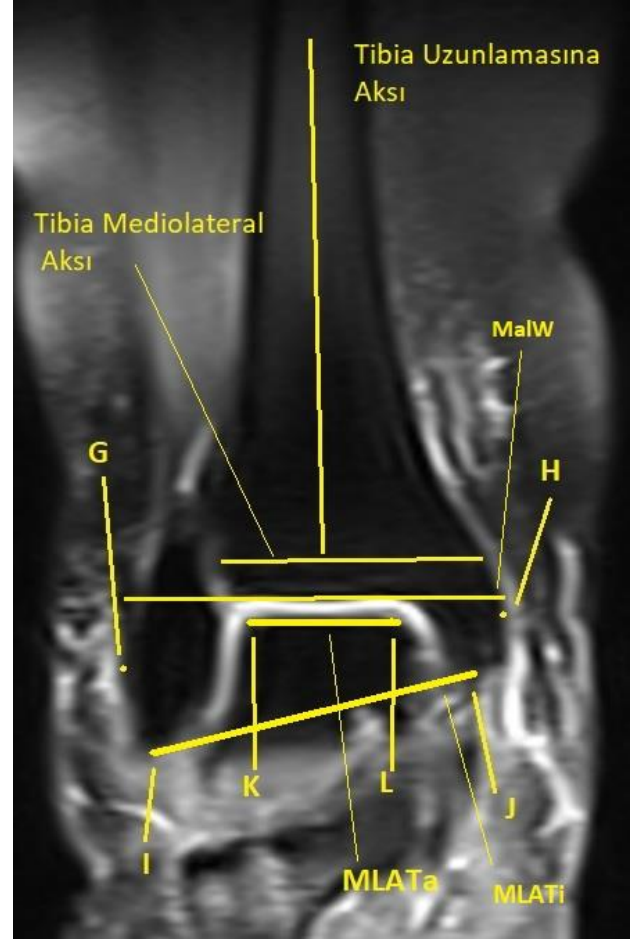
Resim 1: Sagittal plan MR kesitinde ölçüm yapılan referans noktaları



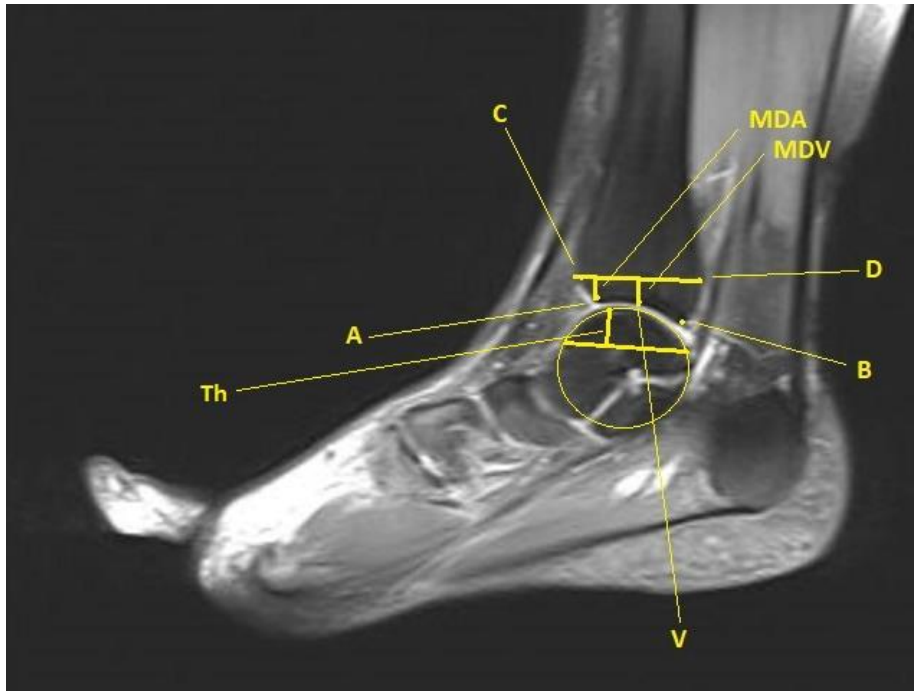
Resim 2: Sagittal plan MR kesitinde SRTi ve SRTa ölçümü



Resim 3: Koronal plan MR kesitinde TiW ve TaW ölçümü.



Resim 4: Koronal plan MR kesitinde MLATi, MLATa ve MalW ölçümü



Resim 5: Sagittal plan MR kesitinde Th, MDA ve MDV ölçümü



Resim 6: Sagittal plan MR kesitinde APG ve APA ölçümü

İstatistik Analiz

Çalışmamızda Statistical Package for Social Sciences, version 19.0 (SPSS 19, Armonk, NY: IBM Corp) programı kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama±standart sapma ($\bar{X} \pm S_x$), ortanca ve minimum-maksimum değerler [M

(min-max)] ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Grup homojenitesi ise Levene testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analiz kısmında ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tablo 1: Çalışmamızda yapılan ayak bileği boyut ölçümleri

Ayak bileği boyut ölçümleri		
Tibia Ölçümleri	TiAL (Tibia Ark Uzunluğu)	Sagittal planda tibia eklem yüzünün en ön (A) ve en arka (B) noktaları arasındaki mesafe (A – B arasındaki mesafe, mm) (Resim 1)
	MTiTh (Maksimal tibial kalınlık)	Sagittal planda tibiyanın en ön noktası (C) ile bu noktanın anteroposterior aksa göre karşılık gelen en arka noktası (D) arasındaki mesafe (C – D arasındaki mesafe, mm) (Resim 1)
	SRTi (Tibia sagittal yarı çap)	Sagittal planda tibia eklem yüzüne en iyi uyan en küçük çemberin yarı çapı (mm) (Resim 2)
	TiW (Tibial genişlik)	Koronal planda tibia eklem yüzüne en iyi uyan en küçük karenin kenar uzunluğu (mm) (Resim 3)
	MLATi (Malleoler açısı)	Koronal planda lateral ve medial malleollerin en uç noktalarını birleştiren çizgi ile tibia mediolateral aksın arasındaki açı (I – J çizgisi ile tibia mediolateral aksı arasındaki açı) (derece °) (Resim 4)
Talus Ölçümleri	TaAL (Talus ark uzunluğu)	Sagittal planda troklea talinin en ön (E) ve en arka (F) noktaları arasındaki mesafe (E – F arasındaki mesafe, mm) (Resim 1)
	SRTa (Talus sagittal yarı çap)	Sagittal planda talus eklem yüzüne en iyi uyan en küçük çemberin yarı çapı (mm) (Resim 2)
	Th (Talus eklem yüksekliği)	TaAL çizgisi ile (E – F) talusun eklem yüzünün en yüksek noktası (T) arasındaki mesafe (T – EF çizgisi arasındaki mesafe, mm) (Resim 5)
	TaW (Talar genişlik)	Koronal planda talus eklem yüzüne en iyi uyan en küçük karenin kenar uzunluğu (mm) (Resim 3)
	MLATa (Talar açısı)	Koronal planda Talus eklem yüzü ile tibia mediolateral aksın arasındaki açı (K – L çizgisi ile tibia mediolateral aksı arasındaki açı) (derece °) (Resim 4)
MalW (Malleoler genişlik)	Koronal planda tibiyanın mediolateral aksı boyunca medial malleolün en medial noktası ile lateral malleolün en lateral noktası arasındaki mesafe (G – H arasındaki mesafe, mm) (Resim 4)	

Tablo 2: Çalışmamızda yapılan ayak bileği en – boy oranları, distal tibia eğim ölçümleri ve komplikasyon ile ilişkili anatomi ölçümleri

Ayak bileği en – boy oranları	
MTiTh/TiW (Tibia en – boy oranı)	Maksimal tibial kalınlık / Tibial genişlik oranı
TaAL/TaW (Talus en – boy oranı)	Talus ark uzunluğu / Talar genişlik oranı
Distal tibia eğim ölçümleri	
APG (Anteroposterior boşluk)	Sagittal planda tibia eklem yüzünün en ön (A) ve en arka (B) noktalarının tibia longitudinal aks üzerindeki izdüşümleri arasındaki mesafe (mm) (Resim)
APA (Distal tibia inklinasyon açısı)	Sagittal planda tibia eklem yüzünün en ön (A) ve en arka noktalarını (B) birleştiren çizginin tibia longitudinal aks ile yaptığı açı (derece °) (Resim)
Komplikasyonla ilişkili anatomi ölçümleri	
MDA	Sagittal planda MTiTh çizgisi ile tibia eklem yüzünün en ön noktası arasındaki mesafe (CD çizgisi – A arasındaki mesafe, mm) (Resim 5)
MDV	Sagittal planda MtiTh çizgisi ile tibia eklem yüzünün verteks noktası arasındaki mesafe (CD çizgisi – V arasındaki mesafe, mm) (Resim 5)
MalW/TiW	Malleoler genişlik / Tibial genişlik oranı

BULGULAR

Çalışmamızda 100 hastaya ait 100 MRG tetkiki üzerinde ölçümler tamamlanmıştır. Hastalardan 71'i kadın ve 29'u erkektir. Ortalama yaş tüm çalışma grubunda 43.75±14.80 (14-75), kadın cinsiyette 44.37±15.06 (14-75) ve erkek cinsiyette 42.24±14.28 (18-73) olarak bulunmuştur. Tüm çalışma grubunda ve cinsiyete göre oluşturulan gruplarda ölçümleri yapılan parametrelere ait ortalama değer, standart sapma, ortanca değer ve en küçük – en büyük değerler tablo 4'te belirtilmiştir. TiAL, MTiTh, SRTi, TiW, TaAL, TaW, MalW ve APA parametreleri erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). Diğer ölçümler ve oranlarda cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Çalışmamızda ölçümleri yapılan parametreler arasında en yüksek korelasyon SRTi ile SRTa arasında bulunmuştur (r=0.76). Bu korelasyon değerini sırası ile TiW ile TaW (r=0.66), MTiTh ile TaW (r=0.57), MTiTh ile TiAL (r=0.52) ve MTiTh ile TiW (r=0.50) korelasyon değerleri takip etmiştir (Tablo 4). Hastaların yaşı ile ölçümü yapılan parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Ölçümleri yapılan tüm parametrelerin korelasyon analizleri Tablo 4'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Ayak bileği eklemının ve bu eklemi oluşturan kemik yüzeylerin morfolojik ölçümleri ayak bileği protez tasarımları için temel kılavuzdur. Başarılı ayak bileği protez tasarımları geliştirebilmek için ayak bileği eklemının morfolojik özelliklerinin derinlemesine bilinmesi gereklidir (5).

Ayak bileği protez tasarımlarında kullanılan tibial ve talar komponent ölçümleri, tibia ve talus boyut ölçüm parametrelerine göre belirlenmektedir (4,10,11). Sırası ile tibia ve talus en – boy oranlarını ifade eden MTiTh/TiW ve TaAL/TaW parametreleri ise, tibial ve talar komponent yerleştirildikten sonra mediolateral

olarak ilgili kemikleri ne kadar kapladığı ile ilgili bilgi vermektedir (4,10,11). Şöyle ki; aynı protez tasarımının MTiTh/TiW ve TaAL/TaW parametreleri açısından ciddi bir farka sahip iki farklı hastada kullanıldığını varsayalım. Böyle bir durumda, tibial ve talar komponentin ilgili kemiklerin ön-arka çapına göre ölçü alınarak yerleştirildiği durumda, MTiTh/TiW ve TaAL/TaW oranı az olan hastada tibial veya talar komponent mediolateral olarak kemik yüzeyini daha az kaplayacak, tersi durumda ise daha fazla kemik kesisi gerektirerek malleol kırığı riski doğuracaktır. Ayak bileği protez tasarımına göre tibial ve talar komponentin ilgili kemiklerin mediolateral çapına göre ölçü alınarak yerleştirildiği durumda ise, MTiTh/TiW ve TaAL/TaW oranı az olan hastada tibial veya talar komponent ön – arka açıdan kemik yüzeyini daha fazla kaplayarak sıkışmaya sebep olabilecektir (4,10,11). Benzer şekilde komplikasyon ile ilişkili anatomi ölçüm parametreleri APG, MDV ve MDA ise, cerrahi esnasında ayak bileği protez sistemlerinin kemik kesi açılarını ve seviyelerini belirlemektedir (8). Komplikasyon ile ilişkili anatomi ölçüm parametrelerinin çok farklı olduğu hastalarda ayak bileği protez sistemlerinin kullanması gereken el aletleri, kesi blokları ve referans noktalarının da farklı olması gereklidir (4,8).

Çalışmamızda tibia ve talus boyut ölçüm parametreleri TiAL, MTiTh, SRTi, TiW, TaAL, TaW, MalW erkeklerde kadınlara nazaran anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak sırası ile tibia ve talus en – boy oranlarını ifade eden MTiTh/TiW ve TaAL/TaW parametreleri ve komplikasyon ile ilişkili anatomi ölçüm parametreleri APG, MDV, MDA ve MalW/TiW cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 3). Mevcut sonuçlar erkeklerde kadınlara nazaran daha büyük boy protez bileşenlerinin gerekebileceğini ancak tek tip protez tasarımının her iki cinsiyette de kullanılabileceğini göstermektedir.

Tablo 3: Ölçümü yapılan tüm parametrelerin cinsiyete göre dağılımı

	Kadın Cinsiyet (n = 71)		Erkek Cinsiyet (n = 29)		Toplam (n = 100)		p
	Ortalama±SS (En Küçük – En Büyük Değer)	Ortanca	Ortalama±SS (En Küçük – En Büyük Değer)	Ortanca	Ortalama±SS (En Küçük – En Büyük Değer)	Ortanca	
TiAL (mm)	28,67±2,95 (22,20 – 38,00)	29,00	30,74±2,46 (27,00 – 36,00)	30,00	29,27±2,96 (22,20 – 38,00)	29,00	<0,05
MTiTh (mm)	37,96±3,65 (30,20 – 50,00)	38,00	41,18±2,93 (34,00 – 47,30)	41,20	38,90±3,74 (30,20 – 50,00)	38,50	<0,05
SRTi (mm)	23,27±3,37 (15,50 – 34,00)	23,00	24,24±2,96 (15,50 – 28,00)	25,00	23,55±3,27 (15,50 – 34,00)	24,00	<0,05
TiW (mm)	29,74±2,91 (24,00 – 37,00)	29,00	32,47±3,15 (28,00 – 42,00)	32,00	30,53±3,22 (24,00 – 42,00)	30,00	<0,05
MLATi (°)	12,92±3,64 (6,00 – 23,00)	13,00	13,78±4,44 (7,00 – 25,00)	13,00	13,17±3,88 (6,00 – 25,00)	13,00	
TaAL (mm)	31,19±3,61 (24,00 – 40,00)	31,00	33,41±3,49 (27,00 – 42,00)	33,00	31,83±3,70 (24,00 – 42,00)	32,00	<0,05
SRTa (mm)	19,75±2,56 (15,00 – 26,00)	19,10	20,62±2,53 (14,00 – 26,00)	21,00	20,01±2,57 (1,40 – 2,60)	20,00	
Th (mm)	7,04±1,65 (4,00 – 12,00)	7,10	7,33±1,33 (4,60 – 10,70)	7,00	7,12±1,56 (4,00 – 12,00)	7,05	
TaW (mm)	24,89±2,37 (20,00 – 32,00)	25,00	26,74±2,15 (23,00 – 32,00)	26,50	25,43±2,45 (20,00 – 32,00)	25,00	<0,05
MLATa (°)	4,54±2,12 (1,00 – 10,00)	4,70	4,70±2,41 (1,00 – 9,60)	5,00	4,59±2,20 (1,00 – 10,00)	5,00	
MalW (mm)	60,80±3,94 (49,00 – 73,00)	61,00	65,67±4,99 (59,00 – 82,00)	65,00	62,21±4,79 (49,00 – 82,00)	61,70	<0,05
MTiTh/TiW	1,28±0,13 (1,00 – 1,56)	1,29	1,28±0,12 (1,02 – 1,52)	1,28	1,28±0,13 (1,00 – 1,56)	1,28	
TaAL/TaW	1,26±0,17 (0,88 – 1,67)	1,28	1,26±0,15 (1,07 – 1,56)	1,21	1,26±0,17 (0,88 – 1,67)	1,26	
APG (mm)	5,75±1,76 (2,00 – 9,60)	5,60	6,42±2,00 (2,70 – 10,00)	6,30	5,95±1,85 (2,00 – 10,00)	5,80	
APA (°)	7,25±2,89 (2,00 – 15,00)	6,90	9,02±3,74 (3,30 – 20,00)	9,00	7,77±3,24 (2,00 – 20,00)	7,35	<0,05
MDA (mm)	11,57±3,31 (6,00 – 18,60)	11,00	11,10±3,48 (3,00 – 19,00)	11,00	11,44±3,35 (3,00 – 19,00)	11,00	
MDV (mm)	6,02±1,59 (3,30 – 10,00)	5,90	6,51±1,74 (2,90 – 10,00)	6,40	6,17±1,64 (2,90 – 10,00)	6,00	
MalW/TiW	2,06±0,19 (1,68 – 2,50)	2,06	2,04±0,20 (1,54 – 2,41)	2,09	2,05±0,19 (1,54 – 2,50)	2,06	

Tablo 4: Ölçümü yapılan tüm parametrelerin korelasyon analizleri

	TiAL	MTiTh	SRTi	TiW	MLATi	TaAL	SRTa	Th	TaW	MLATa	MalW	MTiTh/TiW	TaAL/TaW	APG	APA	MDA	MDV	MalW/TiW
TiAL	x	0,52	0,26	0,44	-	0,37	0,25	-	0,34	-	0,42	-	-	0,29	-	-	-	-
MTiTh	0,52	x	0,21	0,50	-	0,42	0,25	-	0,57	-	0,49	0,40	-	0,29	-	-	0,26	-
SRTi	0,26	0,21	x	0,38	-	-	0,76	-	0,25	-	0,35	-	-	-	-	-	-	-
TiW	0,44	0,50	0,38	x	0,20	0,23	0,38	-	0,66	-	0,49	-0,51	-0,26	-	-	-	0,24	-0,67
MLATi	-	-	-	0,20	x	-	-	-	0,22	-	-	-	0,24	-	0,25	0,30	0,23	0,26
TaAL	0,37	0,42	-	0,23	-	x	-	0,33	0,22	-	0,37	-	0,70	0,30	-	-	0,21	-
SRTa	0,25	0,25	0,76	0,38	-	-	x	-	-	-	0,30	-	-	-	-	-	-	-0,21
Th	-	-	-	-	-	0,33	-	x	-	-	-	-	0,24	-	-	-	-	-
TaW	0,34	0,57	0,25	0,66	0,22	0,22	-	-	x	-	0,43	-	-0,49	-	-	-	-	-0,32
MLATa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-0,32	-0,36	-	-	-
MalW	0,42	0,49	0,35	0,49	-	0,37	0,30	-	0,43	-	x	-	-	-	0,25	-	-	0,24
MTiTh/TiW	-	0,40	-	-0,51	-	-	-	-	-	-	-	x	0,24	-	-	-	-	0,58
TaAL/TaW	-	-	-	-0,26	0,24	0,70	-	0,24	-0,49	-	-	0,24	x	0,21	-	-	-	0,28
APG	0,29	0,29	-	-	-	0,30	-	-	-	-0,32	-	-	0,21	x	-	-	-	-
APA	-	-	-	-	0,25	-	-	-	-	-0,36	0,25	-	-	-	x	-	-	0,23
MDA	-	-	-	-	0,30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	0,47	-0,21
MDV	-	0,26	-	0,24	0,23	0,21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,47	x	-
MalW/TiW	-	-	-	-0,67	0,26	-	-0,21	-	-0,32	-	0,24	0,58	0,28	-	0,23	-0,21	-	x

Tablo 5: Çalışmamızda ölçümü yapılan ayak bileği boyut ölçümlerinin literatürde yer alan diğer etnik gruplar ile karşılaştırması

	Ülke	TiAL (mm)	MTiTh (mm)	SRTi (mm)	TiW (mm)	MLATi (°)	TaAL (mm)	SRTa (mm)	Th (mm)	TaW (mm)	MLATa (°)	MalW (mm)
Stagni et al (4)	İtalya	31,4±3,5	41,4±3,9	27,8±4,4	31,9±3,5		41,7±4,4	23,4±3,1		30,4±3,3		69,0
Kwon et al (10)	Kore	29,2±2,9	39,4±3,6	23,3±2,8	31,1±3,1		35,3±3,6	21,5±2,6	10,5±1,1	30,5±3,0		67,6
Kou et al (11)	Çin	28,4±2,9	42,0±5,1	26,1±4,0		12,5±3,0	32,3±4,1				1,1±1,1	63,1±3,4
Mevcut Çalışma	Türkiye	29,27±2,96	38,90±3,74	23,55±3,27	30,53±3,22	13,17±3,88	31,83±3,70	20,01±2,57	7,12±1,56	25,43±2,45	4,59±2,20	62,21±4,79

Tablo 6: Çalışmamızda ölçümü yapılan ayak bileği en-boy oranları, distal tibia eğim ölçümleri ve komplikasyonla ilişkili anatomi ölçümlerinin literatürde yer alan diğer etnik gruplar ile karşılaştırması

	Ülke	MTiTh/TiW	TaAL/TaW	APG (mm)	APA (°)	MDA (mm)	MDV (mm)	MalW/TiW
Stagni et al (4)	İtalyan	1,30	1,37	2,7±1,8	5,0±3,4	11,5±3,5	8,7±3,5	2,2±0,14
Kwon et al (10)	Kore	1,27±0,13	1,16±0,14	4,2±1,7	8,2±3,2	12,4±2,7	10,0±10,0	2,2
Kou et al (11)	Çin			3,6±2,8	7,4±5,7	11,4±4,0	4,0±2,2	
Mevcut Çalışma	Türkiye	1,28±0,13	1,26±0,17	5,95±1,85	7,77±3,24	11,44±3,35	6,17±1,64	2,05±0,19

Korelasyon analizleri incelendiğinde beklenildiği üzere tibia ve talus boyut ölçümlerinin kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük ve orta dereceli korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Komplikasyon ile ilişkili anatomi ölçüm parametreleri ise genel olarak diğer parametreler ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir (Tablo 4).

Tıbbi literatürde farklı etnik grupların ayak bileği morfolojik ölçümleri üzerine yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur (4,8-11). Stagni et al., Kwon et al. ve Kou et al. sırası ile İtalya, Kore ve Çin nüfusunda çalışmış ve bu toplumlardaki ayak bileği morfolojik ölçümlerini yayınlamışlardır (4,10,11). Bu çalışmalardaki bulgular ile mevcut çalışmamızın bulguları birlikte Tablo 5 ve Tablo 6'de verilmiştir. Çalışmamız genel olarak literatür ile uyumludur.

Tibia boyut ölçümlerini oluşturan TiAL, MTiTh, SRTi, TiW ve MTiTh/TiW parametreleri İtalya, Kore ve Çin toplumunda yapılmış çalışmalar ile kıyaslandığında Kore nüfusuna daha yakın bulunmuştur (Tablo 5 ve 6). Bununla beraber TaAL ve MalW parametreleri ise İtalya, Kore ve Çin toplumunda yapılmış çalışmalar ile kıyaslandığında Çin nüfusuna daha yakın bulunmuştur (Tablo 5) (4,10,11). Ancak, literatürde yer alan bu çalışmalar incelendiğinde Stagni et al. ve Kwon et al. tarafından gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda ayak bileği morfolojik ölçümlerinin direk röntgenogramlar (XR) üzerinde yapıldığı, Kou et al. tarafından gerçekleştirilmiş olan çalışmada ise ayak bileği morfolojik ölçümlerinin bilgisayarlı tomografi (BT) kesitleri üzerinde yapıldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise ayak bileği morfolojik ölçümleri MR görüntüleri üzerinde yapılmıştır. Ayak bileği eklem kıkırdak dokusu MR görüntülemeye XR ve BT'ye göre çok daha ayrıntılı görülmektedir (12,13). Ölçümlerin yapıldığı görüntüleme yöntemlerindeki bu farklılık ölçüm sonuçlarını etkilemiş olabilir. Ayrıca her ne kadar mevcut çalışmada ayak bileği morfolojik ölçümleri MRG kesitlerindeki kemik doku üzerinden yapılmış olsa da ölçüm yapılan MRG kesitlerinde ayak

bileği eklem kıkırdak dokusunun net olarak görülmesi ölçüm sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bununla birlikte çalışma sonuçlarımız Niğde yöresinde yapılmış olması sebebi ile tüm Türkiye nüfusuna genellenemez. Bu sebeple mevcut çalışma sonuçları neticesinde değişik etnik gruplar arası farklılıkların olabileceği ve protezlerin bu farklılıkları karşılayacak şekilde tasarlanması gerekeceği sonucuna ulaşılamamaktadır. Bu sonuca ulaşmak ancak farklı toplumlara ait parametrelerin karşılaştırılması, benzerlik ve farklılıkların ortaya konması ile mümkün olacaktır.

Kısıtlılıklar

İlk olarak çalışmamızın sınırlı bir bölgede yapılmış olmasından dolayı tüm Türkiye nüfusuna uyarlanamayacağı açıktır. Bu sebeple burada elde edilmiş olan bulgular ulusal ayak bileği protez tasarımları için bir veri kaynağı olsa da tüm Türkiye'yi kapsayacak bir ulusal protez tasarımı için Türkiye'nin başka coğrafi bölgelerinde ve başka etnik kökenlerde de çalışmanın tekrarlanması gerekmektedir.

Çalışmamızın erkeklerde kadınlara nazaran daha büyük boy protez bileşenlerinin gerekebileceğini ancak tek tip protez tasarımının her iki cinsiyette de kullanılabileceğini göstermektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Mevcut değildir.

KAYNAKLAR

1. Kuo CC, Lu HL, Lu TW, Leardini A, Kuo MY, Hsu HC. Validity and reliability of ankle morphological measurements on computerized tomography-synthesized planar radiographs. Biomed Eng Online. 2016;15(1):92.
2. Thomas R, Daniels TR, Parker K. Gait analysis and functional outcomes following ankle arthrodesis for isolated ankle arthritis. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(3):526-35.
3. Haddad SL, Coetzee JC, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Nalysnyk L. Intermediate and long-term

- outcomes of total ankle arthroplasty and ankle arthrodesis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(9):1899-905.
4. Stagni R, Leardini A, Ensini A, Cappello A. Ankle morphometry evaluated using a new semi-automated technique based on X-ray pictures. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2005;20(3):307-11.
 5. Leardini A. Geometry and mechanics of the human ankle complex and ankle prosthesis design. *Clin. Biomech.* 2001;16(8):706-9.
 6. Easley ME, Vertullo CJ, Urban WC, Nunley JA. Total ankle arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002;10(3):157-67.
 7. Giannini S, Romagnoli M, O'Connor JJ, Catani F, Nogarin L, Magnan B et al. Early clinical results of the BOX ankle replacement are satisfactory: a multicenter feasibility study of 158 ankles. *J Foot Ankle Surg.* 2011;50(6):641-7.
 8. Fessy MH, Carret JP, Bejui J. Morphometry of the talocrural joint. *Surg Radiol Anat.* 1997;19(5):299-302.
 9. Hayes A, Tochigi Y, Saltzman CL. Ankle morphometry on 3D-CT images. *Iowa Orthop J.* 2006;26(1):1-4.
 10. Kwon DG, Sung (1)KH, Chung CY, Park MS, Lee SH, Kim TW et al. Preliminary findings of morphometric analysis of ankle joint in Korean population. *J Foot Ankle Surg.* 2014;53(1):3-7.
 11. Kuo CC, Lu HL, Leardini A, Lu TW, Kuo MY, Hsu HC. Three-dimensional computer graphics-based ankle morphometry with computerized tomography for total ankle replacement design and positioning. *Clin Anat.* 2014;27(4):659-68.

NONFONKSİYONE ADRENAL İNSİDENTALOMALARDA İNSULİN REZİSTANSI VE YENİ İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

Insulin Resistance in Nonfunctioning Adrenal Incidentaloma and New Inflammatory Markers

Zehra AKGÜN¹, Aşkın GÜNGÜNEŞ², Şenay DURMAZ³

¹Çorum Alaca Devlet Hastanesi İç Hastalıkları, ÇORUM, TÜRKİYE

^{2,3}Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Son dönemlerde, nonfonksiyone adrenal insidentaloma (NFAİ) saptanma sıklığının artması ve bu kitlelerin henüz rutin metodlarla ölçülemeyen bazı aktif metabolitleri salgıladığına dair ciddi kuşular uyandırması sebebiyle, bu çalışmada NFAİ'li hastalarda yeni inflamatuvar belirteçler olan ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), nötrofil/lenfosit oranı (N/L), platelet/lenfosit (P/L) oranı ile insülin rezistansı ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve NFAİ tanısı konan 60 hasta ve herhangi bir nedenle çekilen üst abdomen bilgisayarlı tomografi (BT)'de adrenal kitlesi olmayan ve herhangi başka patolojiye rastlanmayan 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Bulgular: Kontrol grubu ile fonksiyonel olmayan adrenal insidentaloma hastaları arasında cinsiyet, yaş, antropometrik ölçümler, açlık plazma glukozu ve lipid profili açısından anlamlı fark yoktu. Ortalama MPV, PDW, N/L oranı, P/L oranı karşılaştırıldığında NFAİ'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. NFAİ hastaları, sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek açlık insülin seviyesine (p=0.016) ve HOMA-IR düzeylerine sahipti (p=0.01). HOMA-IR ile MPV, PDW, N/L oranı ve P/L oranı arasında hiçbir ilişki korelasyon saptanmadı.

Sonuç: NFAİ hastalarda MPV, N/L, P/L oranları gibi yeni ateroskleroz ve subklinik inflamatuvar markerlarda değişiklik olmadığını gösterdik. İnsülin direnci NFAİ hastalarında kontrol grubuna göre daha sık gözlenmektedir ve bu açıdan hastaların yakın takibi gerekmektedir. Bu hastalardaki insülin direncinin fizyopatolojisini açıklayacak daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nonfonksiyone adrenal insidentaloma, ortalama trombosit volumu, trombosit dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, insülin rezistansı

Objective: Due to the increase of incidence of nonfunctioning adrenal incidentaloma (NFAI) recently, and the suspicion that these masses secrete some active metabolites that cannot yet be measured by routine methods, we aimed to determine the relationships between insulin resistance and new inflammatory markers such as mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), neutrophil/lymphocyte ratio (N/L), platelet/lymphocyte ratio (P/L) in patients with NFAI in our study.

Material and Methods: Sixty patients admitted to the endocrinology outpatient clinic and diagnosed as NFAI and 60 healthy controls without adrenal mass and no other pathology on upper abdomen computed tomography (CT) for any reason were included in the study.

Results: There were no significant differences between control group and patients with NFAI in terms of gender, age, anthropometric measurements, fasting plasma glucose and lipid profile. The mean MPV, PDW, N/L ratio and P/L ratio were not significantly different between healthy control group and NFAI group. The patients with NFAI had higher fasting insulin level (p=0.016) and higher HOMA-IR value than their healthy control group (p=0.01). There were no correlations between HOMA-IR and MPV, PDW, N/L ratio, P/L ratio.

Conclusion: We demonstrated no difference in new markers of atherosclerosis and systemic inflammation such as MPV, PDW, N/L ratio and P/L ratio in patients with NFAI. Insulin resistance was more frequent in the patients with NFAI than in controls, therefore, close follow-up is required. The further prospective studies to explain the physiopathology of insulin resistance in these patients are needed.

Keywords: Nonfunctioning adrenal incidentaloma, mean platelet volume, platelet distribution width, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, insulin resistance



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905332418180

Geliş Tarihi / Received: 27.08.2019

ORCID NO: ¹0000-0001-7516-3419, ²0000-0002-8998-9729

Dr. Şenay DURMAZ

E-posta / E-mail: sarikan822@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 20.12.2019

³0000-0001-7982-3031

GİRİŞ

Adrenal kaynaklı fonksiyonel bir hastalığı düşündürülen anamnez ve fizik muayenene bulgusu olmayan hastalarda, çeşitli nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleriyle rastlantısal olarak saptanan kitlelere “nonfonksiyone adrenal insidentaloma” (NFAİ) adı verilmektedir (1,2). Adrenal insidentalomalı hastalara yaklaşımda, morbidite ve mortalite üzerine etkileri nedeniyle benign seyreden nonfonksiyonel kitlelerin, malign ve hormon salgılayan adrenal kitlelerden ayırıcı tanısının yapılması önemlidir (3,4). Tümörün boyutu benign-malign ayrımı açısından önemli bir parametre olup tümör boyutu arttıkça malignite olasılığı da artış göstermektedir (5). Adrenal tümörün manyetik rezonans görüntüleme ya da bilgisayarlı tomografide saptanan radyolojik görünüm özellikleri histolojik tipinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bu özellikle cerrahi rezeksiyon için gerekli boyut kriterlerini göstermeyen kitlelerde yardımcı olmaktadır (6). Literatürlerde adrenal insidentalomalı hastaların %80’i nonfonksiyonel adrenal adenom (NFAA), %5’i subklinik Cushing sendromu, %5’i feokromositoma, %1’i primer aldosteronizm, %5’inden azı adrenokortikal karsinom ve %2.5’i metastatik lezyon olup geriye kalanını miyelolipom, ganglionöroma ve benign kistler oluşturur (2,7). Adrenal insidentalomaların çoğunluğunu NFAA’lar oluştursa da %15-20’sinin hormon sekresyonu yaptığı bildirilmiştir (1,2,7). Klinik olarak bulgu vermeyen adrenal adenomlu hastaların birçoğunun az da olsa kortizol fazlalığına maruz kalabileceği düşünülmektedir (8).

Günümüzde tartışılan önemli bir konu, fonksiyonel olmayan adrenal insidentalomalı hastalarda kardiyometabolik risklerin artmış olduğudur (9). Son çalışmalarda NFAİ’li hastalarda tip 2 diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi sıklığının arttığı belirlenmiştir (10). Ayrıca hastalarda metabolik sendromun birçok bileşeninin özellikle artmış trombojenik ortam, insülin direnci,

hepatosteatoz ve abdominal obezite gözlenmesi, farklı metabolik yolların bozulduğunu düşündürmektedir (11). NFAİ’li hastalarda Interlökin-6 (IL-6), resistin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi artmış proinflamatuvar mediatörlerin insülin direnci, metabolik sendrom ve artmış kardiyometabolik risk arasındaki subklinik inflamasyonun çözülemeyen patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (12). Bir *invivo* çalışmada fonksiyonel kortikotropin reseptörlerinin ve enzimlerinin artmış salınımı, hem sitokrom p-450 enzim aktivitesinin artmasıyla, hem de endojen kortizol üretimi ile ilişkilendirilmiş ve bu durumun metabolik bozukluk oluşturabilecek bir etkiye sahip olan klinik ve biyokimyasal olarak tespit edilemeyen artmış adrenal steroid üretimi ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür (13). Adrenal insidentaloma saptanma sıklığının artması ve anılan kitlelerin henüz rutin metotlarla ölçülemeyen bazı aktif metabolitleri salgıladığına dair ciddi kuşklar olsa da literatürde şimdiye kadar NFAİ’li hastalarda ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), nötrofil/lenfosit (N/L) oranı, platelet lenfosit (PLT/L) oranı gibi yeni inflamatuvar belirteçler (34-39) ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada radyolojik görüntülemelerde tesadüfen saptanan ve fonksiyon göstermediği düşünülen adrenal adenomlu hastalarda yeni inflamatuvar belirteçler olan MPV, PDW, N/L oranı ve P/L oranı ile insülin direnciyle ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda nonfonksiyonel adrenal insidentaloma tanısı konan 60 hasta ve Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği, İç Hastalıkları polikliniği, Gastroenteroloji polikliniği,

Acil polikliniği ve Üroloji polikliniğine başvuran, herhangi bir nedenle çekilen üst abdomen BT’de adrenal kitlesi olmayan ve herhangi bir patolojiye rastlanmayan 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların biyokimyasal parametreleri, tam kan ölçümleri, kan basıncı ve antropometrik ölçümleri ile statik ve dinamik adrenal hormonal testleri sonuçları hastane sisteminden retrospektif olarak kaydedildi.

Herhangi bir görüntüleme yöntemiyle insidental olarak adrenal kitlesi bulunan, 18 yaş üstünde olan, Cushing sendromu, Conn sendromu, feokromasitoma, adrenokortikal karsinom ve metastazın dışlanarak nonfonksiyonel adrenal insidentaloma olduğu gösterilen, adrenal fonksiyonlara etki edecek ya da insülin direncine etki edecek ilaç öyküsü bulunmayan, trombosit fonksiyonlarına etki edecek hastalığı olmayan ve trombosit fonksiyonlarına etki edecek ilaç kullanmıyor olan, açlık plazma glukoz düzeyi <100 mg/dl olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Gebeler, alkol kullanımı olanlar, polikistik over sendromlu hastalar, yeme bozukluğu olanlar, antidepresan ve antipsikotik kullanımı olanlar, antiepileptik ilaç kullananlar, tanı konmuş diyabetik hastalar, tiroid fonksiyon testi bozuk olanlar, insülin direncine etki eden ilaç kullanımı olan hastalar, akut ya da kronik enfeksiyonu olan hastalar, malignitesi olan, koroner arter hastalığı olan hastalar, kanama diyatezi dahil trombosit fonksiyonunu etkileyecek hastalığı olan, romatolojik hastalık öyküsü olanlar, sigara kullanımı olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’ndan (Tarih: 09.01.2018; Karar numarası: 01/04) “Etik Kurul Onayı” alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerden bilgilendirilmiş onamlar alınmıştır.

Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya alınan her kişinin boyu, vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçümleri hastanemizin veri tabanından ya da hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) matematiksel olarak $VKI = \frac{\text{Vücut ağırlığı(kg)}}{\text{Boy(m)}^2}$ formülü kullanılarak her kişi için ayrı ayrı hesaplandı (14).

Deurenberg eşitliği olarak daha önceden literatürde tanımlanmış olan aşağıda gösterilen formül ile vücut yağ yüzdesi hesaplandı (15):

Vücut yağ yüzdesi (%F) = $1.2 \times VKI + 0.23 \times \text{Yaş} - 10.8 \times \text{Cinsiyet} - 5.4$ (Formulde cinsiyet yerine kadınlar için 1, erkekler için 0 kullanılmaktadır) (15). Yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesi yüzde alınarak matematiksel olarak hesaplandı.

Kan Basıncı Ölçümlerinin Kaydedilmesi

Çalışmaya alınan tüm kişilerin kan basıncı ölçümleri hastane veri tabanından ve hasta dosyalarından retrospektif olarak belirlendi.

Kan ve İdrar Örneklerinin Kaydedilmesi

Çalışmaya alınan hastaların verileri poliklinikte tutulan dosyalardan ve hastane sisteminden, sağlıklı kontrol grubunun verileri hastane sisteminden kaydedilmiştir. Hastaların dosyaları incelendiğinde tüm hastalar Cushing sendromu, feokromositoma, primer aldosteronizm ve adrenokortikal karsinom için araştırılmış olup, kayıtlı dosyalarından yalnızca NFAİ tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Feokromositoma tanısını dışlamak için 24 saatlik idrarda metanefrin ve vanilmandelik asit seviyelerinin normal sınırlarda olması kriter olarak belirlendi (6). Primer aldosteronizm açısından plazma aldosteron düzeyi <15 ng/dl olan ve plazma aldosteron/plazma renin aktivitesi oranı <20 olan hastalar çalışmaya alındı (6). Hasta dosyaları incelenerek Cushing sendromunu dışlamak amacıyla dinamik bir test olan 1 mg deksametazon supresyon testi uygulanmış ve test sonrası kortizol değerinin 1.8 mcg/dL’den düşük bulunduğu adrenal kiteli hastalar çalışmaya alınmıştır (6). Böylece subklinik Cushing sendromu dışlanmış olan hastaların verileri kullanılmıştır. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S),

androstenedion ve testosteron değerleri referans aralığında olan hastalar çalışmaya alındı.

Laboratuvar Analiz Yöntemleri

Otomatik tam kan sayımı cihazında (Mindray BC 6800, Shenzhen, China) akım sitometrik impedans yöntemi ile çalışılan hemogram parametreleri (hemoglobin, beyaz küre, platelet, nötrofil, lenfosit, MPV, PDW) hastane sistemindeki veri tabanından her bir kişinin hemogram kayıtlarına ulaşılarak kaydedildi. N/L ve P/L oranları ise matematiksel hesaplandı. Hastane sistemindeki ilk başvuru sırasındaki biyokimyasal verilerden açlık plazma glukozu ve tüm lipid paneli (Total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol) düzeyleri kaydedildi. C-Reactive Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, açlık plazma insülin düzeyleri retrospektif olarak sistemden kaydedildi.

İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

İnsülin direnci aşağıda gösterilen homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) formulu ile hesaplandı: $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık plazma insülin (microU/ml)}}{22.5}$. Bu formüle göre $HOMA-IR \geq 2.7$ insülin direnci olarak belirlenmektedir (16).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde “Statistical Package for the Social Science” (SPSS 20.0) istatistik programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, nominal değişkenler için sayı ve yüzdeler şeklinde belirtilmiştir. Bağımsız iki grubun sayısal bir değişken için karşılaştırılmasında normal dağılıma uyup uymamasına göre normal dağılıma uyanlarda Independent T testi ve normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. İki sayısal değişkenin birbiri ile ilişkisi araştırılırken normal dağıldığında korelasyon analizi olarak Pearson's testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise

Spearman's testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hasta grubunda, kişilerin %55 (n=33)'i kadın, %45 (n=27)'i erkektir. Kontrol grubunda, kişilerin %53.3 (n=32)'ü kadın, %46.7 (n=28)'si erkektir. Gruplar arasında, cinsiyet sıklıkları bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0.855$). Yaş ortalamaları, hasta grubunda 56.5 ± 6.4 /yıl ve kontrol grubunda 55.2 ± 9.0 /yıl bulundu. Gruplarda yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.737$).

a) *Antropometrik Ölçümler:* NFAİ grubunda VKİ 32 ± 4.7 kg/m², kontrol grubunda 32.9 ± 3.3 kg/m² olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.202$). Yağ kitlesi ortalamaları, hasta grubunda 30.1 ± 8.8 kg ve kontrol grubunda 30.9 ± 4.9 kg'dır ($p=0.510$). Yağsız kitle ortalamaları, hasta grubunda 52.1 ± 9.4 kg ve kontrol grubunda 49.9 ± 6.4 kg'dır ($p=0.151$). Yağ yüzdesi ortalamaları, hasta grubunda 36.1 ± 8.8 ve kontrol grubunda 39.3 ± 5.0 bulundu ($p=0.052$). Bel çevresi ortalamaları, hasta grubunda 94.0 ± 8.0 cm ve kontrol grubunda 91.8 ± 5.6 cm idi ($p=0.079$). Antropometrik ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

b) *Çalışma Gruplarının Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci ile İlgili Parametreleri:* Açlık plazma glukozu ortalamaları, hasta grubunda 86.6 ± 8.3 mg/dL olup kontrol grubu ile benzer bulundu (86.5 ± 8.6 mg/dL; $p=0.983$). Açlık insülin düzeyi ortalamaları, hasta grubunda 12.6 ± 4.8 µIU/mL ve kontrol grubunda 10.6 ± 4.1 µIU/mL idi. Açlık insülin ortalamaları kontrol grubuna göre NFAİ'li hastalarda anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.016$). HOMA-IR ortalamaları hasta grubunda 3.0 ± 1.1 ve kontrol grubunda 2.5 ± 0.9 idi. NFAİ grubunda HOMA-IR ortalamaları da kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olup Tablo 2'de gösterilmiştir ($p=0.01$).

NFAİ'li hastaların %56.7 (n=34)'sinde insülin direnci vardı, %43.3 (n=26)'ünde ise insülin direnci yoktu.

Kontrol grubunda, kişilerin %33.3 (n=20) ünde insülin direnci vardı, %66.7 (n=40)'sinde ise insülin direnci yoktu. NFAİ grubunda, insülin direnci olanların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazlaydı. (p=0.01) (Tablo 2).

Çalışma gruplarının açlık lipid düzeyleri ve kan basıncı ölçümleri ise Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 1: Antropometrik ölçümlerin sonuçları

	NFAİ grubu (n:60)	Kontrol grubu (n:60)	p değeri
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	32,0±4,7	32,9±3,3	0,202
Yağ kütlesi (kg)	30,1±8,8	30,9±4,9	0,510
Yağsız kitle (kg)	52,1±9,4	49,9±6,4	0,151
Yağ Yüzdesi (%)	36,1±8,8	39,3±5,0	0,052
Bel çevresi (cm)	94,0±8,0	91,8±5,6	0,079

Ortalama±standart sapma verilmiştir. *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 2: Açlık plazma glukozu, Açlık İnsülin düzeyi ve HOMA – IR Sonuçları

	NFAİ grubu (n:60)	Kontrol grubu (n:60)	p değeri
Açlık plazma glukozu (mg /dL)	96,6±8,3	96,5±8,6	0,983
Açlık İnsülin (µIU/mL)	12,6±4,8	10,6±4,1	0,016*
HOMA-IR	3,0±1,1	2,5±0,9	0,01*
İnsülin Direnci			
Var	%56,7 (n=34)	%33,3 (n=20)	0,01*
Yok	%43,3 (n=26)	%66,7 (n=40)	

Sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, nominal değişkenler için yüzde (n=sayı) verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 3: Çalışma gruplarının lipid düzeyleri ve kan basıncı ölçümleri

	NFAİ grubu (n:60)	Kontrol grubu (n:60)	p değeri
Total Kolesterol (mg/dL)	200,4±35,9	190,9±44,5	0,202
LDL Kolesterol (mg/dL)	122,2±30,0	114,2±39,2	0,213
HDL Kolesterol (mg/dL)	49,1±12,1	51,7±15,4	0,306
Trigliserid (mg/dL)	143,0±57,8	128,3±57,6	0,175
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	131,0±10,8	124,5±11,5	0,004*
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	83,9±8,8	76,5±8,9	0,001*

Ortalama±standart sapma verilmiştir. *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

c) *Tam Kan Sayımı, N/L Oranı, P/L Oranı, CRP ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı Sonuçları:* Hemoglobin ortalamaları, hasta grubunda 14.1±1.2 g/L ve kontrol grubunda 14.1±1.1 g/L'dir (p=0.998). Platelet sayısı hasta grubunda 256933±48107/mm³ ve kontrol grubunda 262333±60212 /mm³ idi (p=0.588). Ortalama MPV, hasta grubunda 9.6±1.2 fL ve kontrol grubunda 9.3±0.7 fL bulundu (p=0.114). PDW, hasta grubunda 16.0±0.4 fL ve kontrol grubunda 16.1±0.3 fL idi (p=0.359). Nötrofil sayısı ortalamaları, hasta grubunda 4794±1613/mm³ ve kontrol grubunda 4542±1190/mm³ idi (p=0.741). Lenfosit sayısı ortalamaları, hasta grubunda 2398±853/mm³ ve kontrol grubunda 2238±589/mm³ idi (p=0.667). N/L oranı ortalamaları, hasta grubunda 2.1±0.8 ve kontrol grubunda 2.1±0.8'di. (p=0.785). P/L oranı ortalamaları, hasta

grubunda 116.1±36.3 ve kontrol grubunda 112.7±35.9'di (p=0.375). CRP ortalamaları, hasta grubunda 4.2±3.0 mg/L ve kontrol grubunda 4.2±2.7 mg/L'di (p=0.834). Eritrosit sedimentasyon hızı, hasta grubunda 14.9±6.7 mm/saat ve kontrol grubunda 13.5±5.5 mm/saatti (p=0.223). Çalışma gruplarının verileri Tablo 4'de gösterilmiştir.

d) *HOMA-IR ile Yeni İnflamasyon Belirteçlerinin Korelasyon Analizi:* HOMA-IR ile MPV (r=-0.019; p=0.885), PDW (r=0.150; p= 0.252), N/L (r=-0.102; p=0.440), P/L (r=-0.200; p=0.126) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Adrenal kitlenin boyutu ile ne MPV (r=-0.200; p=0.126) ne PDW (r=-0.114; p=0.387), ne de N/L (r=-0.029; p=0.829) ve P/L (r=0.012; p=0.930) oranları arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı.

Tablo 4: Tam kan sayımı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı sonuçları

	NFAİ grubu (n:60)	Kontrol grubu (n:60)	p değeri
Hemoglobin (g/L)	14,1±1,2	14,1±1,1	0,998
Trombosit Sayısı (sayı/mm ³)	256933±48107	262333±60212	0,588
Beyaz Küre Sayısı (sayı/mm ³)	7789±1908	7406±1552	0,230
Ortalama Eritrosit Hacmi (fL)	87,6±4,4	87,6±4,2	0,995
Ortalama Platelet Hacmi (fL)	9,6±1,2	9,3±0,7	0,114
Platelet Dağılım Genişliği (fL)	16,0±0,4	16,1±0,3	0,359
Nötrofil Sayısı (sayı/mm ³)	4794±1613	4542±1190	0,741
Lenfosit Sayısı (sayı/mm ³)	2398±853	2238±589	0,667
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,16±0,87	2,16±0,83	0,785
Platelet/Lenfosit oranı	116,1±36,3	112,7±35,9	0,375
CRP (mg/L)	4,2±3,0	4,2±2,7	0,834
EritrositSedimentasyonHızı(mm/saat)	14,9±6,7	13,5±5,5	0,223

Ortalama±standart sapma verilmiştir. *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

TARTIŞMA

Biz, bu çalışmada nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda subklinik inflamasyonu gösteren yeni inflamatuvar markerların hiçbirinde (MPW, PDW, N/L ve P/L oranlarında) değişiklik olmadan insülin direncinin var olduğunu gösterdik. Bizim bilgilerimize göre yaptığımız bu çalışma literatürdeki ilk çalışmadır.

Literatürde, insülin direnci ile sistemik inflamasyonu ilişkilendiren çalışmalar vardır. Çalışmamıza benzer olarak Barutçu ve ark. 30 adrenal insidentalomalı hasta ve 66 kontrol grubu karşılaştırdığında açlık plazma glukozu ve HOMA-IR değerleri yüksek bulunmuştur (17). Ancak bu çalışma altta yatan fizyopatolojiyi açıklayacak bir çalışma değildir. Bizim çalışmamızda açlık plazma glukozu yüksek olan (>100 mg/dl) hastalar ve aşikâr diyabeti olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır buna rağmen HOMA-IR değeri hasta grubunda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Literatürde insülin direncinde oluşan sistemik inflamasyonun başlangıç noktasının yağ dokusu olduğu, adipozit kaynaklı TNF- α , IL-6, resistin, leptin, adiponektin, MCP-1, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve anjiotensinojen gibi biyoaktif maddelerin bu inflamatuvar sürecin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (18-20). Turan ve ark. yaptıkları bir çalışmada adrenal insidentalomalı hastalarda insülin rezistansının %56 gibi oldukça yüksek oranda mevcut olduğunu ve bu hasta grubunda özellikle bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diabetes mellitus gibi insülin direnci ile ilişkili durumların artmış sıklığına dikkat çektiler (21). Bizim düşüncemize göre insülin direnci ölçüm metodları da adrenal insidentalomalı hastalarda insülin direnci ölçüm sonuçlarını etkiliyor olabilir. *In vivo* ve ark. adrenal insidentalomalı kişilerde HOMA-IR ile birlikte quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), index of whole-body insulin sensitivity (ISI-composite) ve glukoz /insülin oranı (G/I) gibi daha sensitif olarak insülin direncini işaret ettiği belirlenen matematiksel modelleri kullandılar

(22). Bu çalışmada NFAİ'li hastalar kontrollerle ve subklinik Cushing sendromlu hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında insülin rezistansında kontrollere göre anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR formülü kullanılarak insülin rezistansı hesaplanmış olup kontrol grubuna göre nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı grupta anlamlı olarak insülin rezistansı bulunmuştur. Terzolo ve ark. ise bulguların aksine adrenal insidentalomalı 41 hastada açlık plazma glukoz seviyelerinin kontrol grubu ile benzer olduğunu raporladılar (23).

Bizim çalışmamızda da NFAİ grubunda açlık plazma glukoz seviyeleri açısından herhangi bir istatistiksel farklılık saptamadık. NFAİ hastalarda subklinik Cushing sendromu Tip 2 diyabetes mellitus, glukoz intoleransı ve hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların gelişimi ile ilişkili bulunsa da kortizol salınımındaki otonomi değişikliğinin bir sebebi olup olmadığı halen araştırılmaktadır (24-26). Subklinik Cushing sendromu tanı kriterleri kesin olmayıp tartışma hala devam etmektedir. Eller-Vainicher ve ark.'na göre subklinik Cushing sendromu tanısı 24 saatlik idrarda serbest kortizol >60 mcg/24 saat, 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol >3 mcg/dl, ACTH <10 pg/ml, gece yarısı serum kortizolü 5.4 mcg/dl olmasıdır (27). Bu supresyon testinin hem sensitivitesinin (%75-100) hem de spesifitesinin (%67-72) sabah bakılan bazal kortizol için kesim noktası 1.8 mcg/dL alındığında arttığı bilinmektedir (28). Subklinik Cushing sendromu biyokimyasal bir tanı olduğu için biz çalışmamızda 1.8 mcg/dl cutt off değerini kullandık. Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol değeri 1.8 mcg/dl ve üzerinde değildi. Dolayısıyla NFAİ'li hastalarımızda subklinik Cushing sendromu yoktu. Bu durum insülin rezistansındaki bu artışın subklinik Cushing sendromundan bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Garrapa ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada adrenal insidentalomalı kadınlarda dual-energy x-ray absorptiometry ile bakılan vücut

kompozisyonlarını araştırdıklarında hem adrenal insidentalomalı hastaların hem de Cushing sendromlu hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre overweight oldukları ve santral yağ dokularında artma olduğu bildirilmiştir (29). Abdominal yağlanma Cushing sendromlu olgularda adrenal insidentalomalı hastalara göre çok daha belirgindir. Garrapa ve ark. bu yağ dağılımı paterninin metabolik sendroma yol açan bir değişiklik olduğunu ilk kez vurgulamışlardır (29). Santral obezitenin temel mekanizmasının glukokortikoidler olduğu ileri sürülmüştür (29). Glukokortikoidler adipoz doku stromal hücrelerinin diferansiasyonunu regüle ederler ve adiposit fonksiyonlarına etki ederler (29). Masserini ve ark. insülin rezistansında glukokortikoid reseptör sensitivitesinin rol oynadığını ve glukokortikoid reseptör polimorfizmin de metabolik komplikasyonların gelişiminde olası rolü olduğunu göstermişlerdir (30). Bizim çalışmamızda ise vücut kitle indeksi ve bel çevresi nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarinkine benzer kontrol grubu alınmıştır. Buna rağmen HOMA-IR hasta grubunda anlamlı oranda yüksek bulduk.

Metabolik sendromun diğer parametreleri olan trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, kan basıncında ve bel çevresinde artma Gabriella ve ark.'nın yaptığı çalışmada adrenal insidentaloma ve Cushing sendromlu hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (29). Peppa ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada, nonfonksiyonel adrenal adenomu olan hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış hasta grubunun sistolik ve diastolik ortalama kan basıncı daha yüksek bulunmuştu (31). Ek olarak, hastaların serum trigliserid düzeyinin yüksek ve HDL kolesterol düzeyinin düşük olduğu ve LDL kolesterol düzeyinin kontrol grubundan farksız olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, fonksiyon göstermeyen adrenal adenomu olan olguların olumsuz kardiyometabolik prognostik faktörler sergilediği düşünülmüştür (31). Bizim çalışmamızda ise lipid

parametreleri açısından bir fark saptanmamıştır ancak hasta ve kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı bir fark yoktur ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastaları çalışmaya dahil etmediğimizden nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalardaki lipid düzeylerinin kontrol grubundan farklı bulunmamasının nedeni olabilir. Bernini ve ark. nonfonksiyonel adrenal insidentaloması olan dokuz hastada artmış hipertansiyon oranları bulmuş, adrenalektomi sonrası olguların kan basıncı ölçümlerinin normale döndüğü saptanmıştır (32). Çok merkezli bir çalışmada ise, kan basıncı değerleri, nonfonksiyonel adrenal adenomu olan olgularda sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (33). Bizim çalışmamızda da sistolik ve diastolik kan basıncı NFAİ'lilerde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

MPV, plateletlerin ortalama boyutunun ve platelet aktivitesinin bir indikatörüdür (34). Platelet aktivasyonu tümör gelişimini, angiogenezis ve metastaz oluşumunu etkilemektedir. MPV ile IL-6 ve trombopoetin arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Tümör mikroçevresinde IL-6 tümörögenesi uyarıcı önemli bir sitokindir (34). Bizim çalışmamızda platelet fonksiyonunun etkilenmemiş olması benign nonfonksiyonel adrenal insidentalomaların malign kitlelerden farklı olarak subklinik bir inflamasyona eşlik etmemesi olabilir. Kaya ve ark. şiddetli ateroskleroza olan hastalarda N/L oranı'nın hafif ateroskleroza olanlara ve ateroskleroza olmayan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (35). Bu sonuç N/L oranı ile inflamatuvar hastalıklarının ilişkisi ile ilgili hipotezi desteklemektedir. Akboğa ve ark.'nın yaptığı çalışmada metabolik sendrom olanlarla metabolik sendrom olmayanlar karşılaştırıldığında MPV'de belirgin fark olmamasına rağmen, P/L oranında belirgin artma bulunmuştur. Bunun platelet sayısından çok lenfositopeniden kaynaklandığı vurgulanmıştır (36). Raunkawmanee ve ark. 166 over kanserli

hastada yüksek P/L oranı olanlarda sağkalımın azaldığı (p=0.003) ve daha da önemlisi N/L'ye göre P/L'nin daha prediktif ve bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ileri sürdüler (37). Bizim çalışmamızda ise ne N/L ne de P/L oranları nonfonksiyonel adrenal adenomlarda kontrollerden farklı bulunmamış olması bu kitlelerdeki benign seyri işaret ediyor olabilir. Ayrıca NFAİ grubunda kontrol grubuna göre MPV, N/L ve P/L oranlarının benzer olmasının bir diğer nedeni de kontrol grubunun ortalama VKI değerinin 32.9 ± 3.3 kg/m² olması olabilir. Nitekim obez bireylerde obez olmayanlara kıyasla MPV anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (38). Ayrıca nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı VKI'den etkilenebilmektedir (39). Bizim verilerimizin prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamız retrospektif yapıldığından benign prognoza etkisinin olup olmadığı açık değildir.

Nonfonksiyonel adrenal kitlelerin niçin oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi, hem insülin reseptörü hem de IGF-1 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla adrenal tümör büyümesinde rol oynayabilir (40). İlginç bir şekilde, görünüşte işlevsiz olan adrenal insidentalomalarda sıklıkla yüksek insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansı ile ilişkilidir (40). Ancak, adrenal insidentalomanın bir primer insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemiden gelişip gelişmediği ya da insülin direncinin sadece adrenal insidentaloma tarafından hafif kortizol hipersekresyonu nedeniyle sekonder olması net değildir (40). Bizim çalışmamızda insülin direnciyle adrenal kitle boyutları arasında bir korelasyon tespit edilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı hastalarda MPV, N/L, P/L oranları gibi yeni ateroskleroz ve subklinik inflamatuvar markerlarda değişiklik olmadığını retrospektif olarak gösterdik. NFAİ'li hastalara hipertansiyon dışında metabolik sendrom parametrelerinden bağımsız olarak insülin direnci eşlik etmektedir. Bu hastalardaki insülin

direncinin fizyopatolojisini açıklayacak daha ileri prospektif çalışmalar çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16(4):460-84.
2. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med.* 2003;138(5):424-9.
3. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29(1):159-85.
4. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol.* 2000;163(2):398-407.
5. Song JH, Mayo-Smith WW. Current status of imaging for adrenal gland tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(4):847-61.
6. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-G34.
7. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-44.
8. Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, Vasiliou V, Alevizaki C, Thalassinou N. Elevated post-dexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in patients with

- adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(2):165-71.
9. Peppia M, Koliaki C, Raptis SA. Adrenal incidentalomas and cardiometabolic morbidity: an emerging association with serious clinical implications. *J Intern Med*. 2010;268(6):555-66.
10. Wagnerova H, Dudasova D, Lazurova I. Hormonal and metabolic evaluation of adrenal incidentalomas. *Neoplasma*. 2009;56(6):521-5.
11. Peppia M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis SA. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:527850.
12. Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, Morriconi L, Dall'Asta C, Corsi MM et al. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism*. 2007;56(5):686-92.
13. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T, Sasano H. Analysis of cortisol secretion in hormonally inactive adrenocortical incidentalomas: study of in vitro steroid secretion and immunohistochemical localization of steroidogenic enzymes. *Endocr J*. 2001;48(2):167-74.
14. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults- The evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6:51S-209S.
15. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991;65(2):105-114.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
17. Barutçu S, Tuna M M, Kılınç F, Pekkolay Z. Nonfonksiyonel adrenal insidentaloma insülin direnci ile ilişkili olabilir. *JCEI*. 2014;5(4):589-591.
18. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem*. 1993;268(35):26055-8.
19. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
20. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12.
21. Turan E, Kulaksızoğlu M, Karakurt F, Kaya A. Adrenal insidentalomalı hastalarda metabolik parametreler. *Bozok Tıp Dergisi*. 2015;5(2):1-3.
22. Ivović M, Marina LV, Vujović S, Tančić-Gajić M, Stojanović M, Radonjić NV et al. Nondiabetic patients with either subclinical Cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: clinical implications. *Metabolism*. 2013;62(6):786-92.
23. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):998-1003.
24. Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin North Am*. 2004;84(3):875-85.
25. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2004;7(4):217-23.
26. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical

- features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1440-8.
27. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M, Coletti F, Iorio L et al. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):91-9.
28. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(4):401-8.
29. Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloi E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5301-6.
30. Masserini B, Morelli V, Palmieri S, Eller-Vainicher C, Zhukouskaya V et al. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(6):623-8.
31. Peppà M, Boutati E, Koliaki C, Papaefstathiou N, Garoflos E, Economopoulos T et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism.* 2010;59(10):1435-41.
32. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, Miccoli P, Nami R, Lucani B et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(2):213-9.
33. Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(5):552-60.
34. van Rooy MJ, Pretorius E. Metabolic syndrome, platelet activation and the development of transient ischemic attack or thromboembolic stroke. *Thromb Res.* 2015;135(3):434-42.
35. Kaya H, Ertaş F, İslamoğlu Y, Kaya Z, Atılğan ZA, Çil H et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(1):50-4.
36. Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, Yayla C, Yılmaz S, Turak O et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets.* 2016;27(2):178-83.
37. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(4):265-73.
38. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005;59(8):981-2.
39. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(7):1300-6.
40. Altieri B, Tirabassi G, Della Casa S, Ronchi CL, Balercia G, Orio F et al. Adrenocortical tumors and insulin resistance: What is the first step? *Int J Cancer.* 2016;138(12):2785-94.

GLOMUS TÜMÖRLERİNİN PREOPERATİF ENDOVASKÜLER EMBOLİZASYONU; GÜVENİLİR VE ETKİN BİR ADJUVANT TEDAVİ SEÇENEĞİ

*Preoperative Endovascular Embolization of Glomus Tumors;
A Safe and Efficacious Adjuvant Treatment*

Hasanali DURMAZ¹, Bülent ÖCAL², Erdem BİRGİ³, Onur ERGUN⁴,
Kemal KESEROĞLU⁵, Emel ÇADALLI TATAR⁶, Baki HEKİMOĞLU⁷,
Mehmet Hakan KORKMAZ⁸

^{1,3,4,7} Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Radyoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE
^{2,5,6,8} Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Kulak Burun Boğaz Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Glomus karotikum, vagale ve jugulare tümörlerinde preoperatif yapılan endovasküler embolizasyon işlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 2012-2017 yılları arasında glomus tümörü nedeniyle 18 hastaya tanısal anjiyografi ve bazılarında embolizasyon yapıldı. Hastaların demografik bilgileri, tümör tipleri, embolizasyon ve komplikasyon oranları analiz edildi. Tümör embolizasyonunun etkinliğine, girişim öncesi ve sonrası alınan anjiyografiler karşılaştırarak karar verildi. Hastalar girişim sonrası vital bulgular ve olası komplikasyonlar açısından en az 24-48 saat takip edildi.

Bulgular: Tanısal anjiyografi yapılan 18 hastadan 10'una eş zamanlı embolizasyon da uygulandı. Altı hastada glomus jugulare, 1 hastada glomus vagale, 10 hastada glomus karotikum ve 1 hastada eş zamanlı glomus jugulare ve vagale mevcuttu. En sık embolize edilen arter %50 oranı ile asendan faringeal arterdi. Embolizasyon yapılan hastalarda tümör kan akımında en az %70 oranında bir azalma meydana geldiği saptandı. Yapılan işlemler ile ilgili herhangi bir komplikasyon oluşmadı.

Sonuç: Endovasküler selektif arter embolizasyonu glomus tümörlerinin preoperatif tedavisinde güvenilir ve etkin bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Endovasküler prosedürler, glomus, embolizasyon

Objective: The aim was to evaluate the outcomes of preoperative endovascular embolization for glomus tumors including glomus caroticum, glomus jugulare, and glomus vagale.

Material and Methods: Between 2012 and 2017, eighteen patients with glomus tumors were diagnosed by angiography and some of them were embolized. Data were extracted for demographics, tumor subtype and size, embolization, and the rate of complication. The efficacy of tumor embolization was determined by comparing angiography before and after the intervention. Patients were followed-up for at least 24-48 hours for vital signs and possible complications.

Results: A total of 18 patients underwent diagnostic angiography and of these, tumor was embolized in 10 patients. Six patients had glomus jugulare, 1 had glomus vagale, 10 had glomus caroticum and 1 had concurrent glomus caroticum and vagale. The most common embolized artery was ascending pharyngeal artery with a rate of 50%. Post-embolization angiography revealed that blood flow to tumor had decreased at least by 70%. No complications related to the procedure were experienced in any of the patients.

Conclusion: Endovascular selective artery embolization prior to surgery is a safe and effective method in treatment of glomus tumors.

Keywords: Endovascular procedures, glomus, embolization



Yazışma Adresi / Correspondence:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Radyoloji Kliniği, ALTINDAĞ, ANKARA

Tel / Phone: +905382797907

Geliş Tarihi / Received: 06.08.2019

ORCID NO: ¹0000-0003-3230-9240, ²0000-0003-4432-5070

³0000-0001-6497-2413, ⁴0000-0002-8923-1408

Dr. Hasanali DURMAZ

E-posta / E-mail: dr.hasan.ali.durmaz@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.12.2019

³0000-0001-7808-7300, ⁴0000-0002-0495-0500

⁷0000-0002-1824-5853, ⁸0000-0001-8732-3061

GİRİŞ

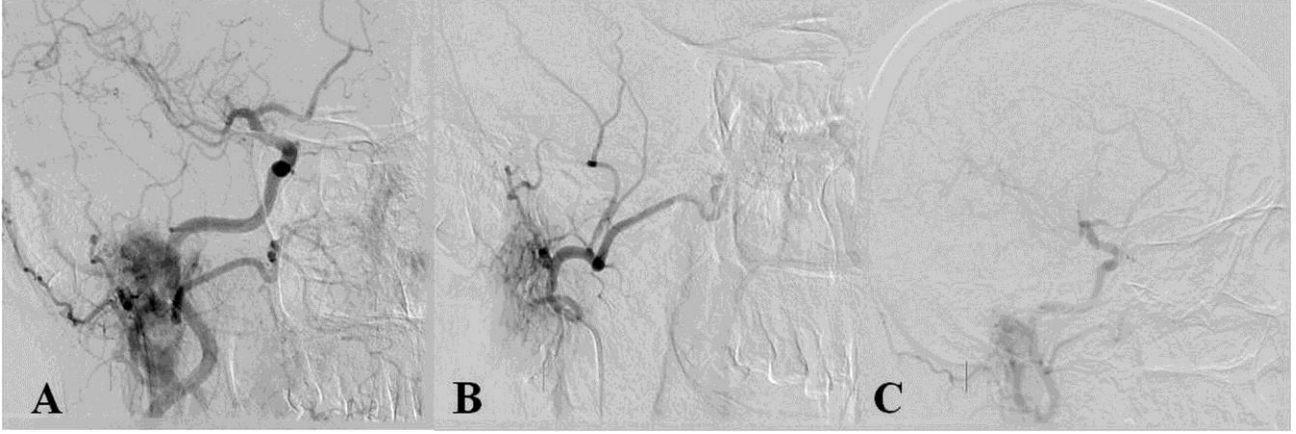
Paragangliomlar yüksek derecede vasküler ve büyük oranda benign özelliklere sahip, baş boyun bölgesinde 300 bin kişide 1 görülen nöroendokrin orijinli tümörlerdir (1). Baş-boyun bölgesi paragangliomlarına timpanik, juguler, karotis cisim ve vagal olmak üzere 4 bölgede rastlanır (2,3). Esas olarak boyunda kitle ve çevre kraniyal sinirlere bası yaparak semptomatik hale gelirler. Yüzde 10 olguda uzak metastaz yaparak malign tanı alabilirler (4). Karotis paragangliomaları, diğer adıyla karotis cisim tümörleri (ya da glomus karotikum); sıklıkla cerrahi yöntemlerle tedavi edilmekle birlikte yüksek oranda vaskülarize olmaları nedeniyle cerrahi eksizyon oldukça komplikedir (5). Aynı şekilde juguler paragangliomlar (glomus jugulare) da oldukça vaskülarize tümörlerdir ve yerleşimleri itibarıyla kraniyal sinir basısına bağlı semptomlar yapabilirler. Bu lezyonların cerrahisindeki esas ilerleme, girişimsel radyoloji ve anjiyoembolizasyon yöntemlerinin 1980'li yıllarda başlayan gelişimiyle sağlanmıştır. Bu yöntemlerle eksizyon öncesinde tümörün vasküler beslenmesi kontrol altına alınarak cerrahi sırasındaki kan kaybı ve dolayısıyla perioperatif komplikasyonlar dramatik olarak azaltılmıştır (6).

Bu çalışmada, glomus karotikum ve glomus jugulare tanılarıyla tedavi edilen hastalarda preoperatif embolizasyonun uygunluğu ve yapıldığında etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra glomus tümörü nedeniyle preoperatif

anjiyografi yapılan hastaların bilgileri retrospektif olarak dosyalarından tarandı (Tarih: 27.11.2017; Karar No: 43/11). Hastanemizde, glomus tümörü tanısı koymak ve gerektiğinde embolizasyon gerçekleştirmek için, planlanan ameliyattan 24-48 saat önce lokal anestezi altında dijital subtraksiyon anjiyografi yapılmaktadır. Bu amaçla ultrasonografi (USG) eşliğinde ve floroskopi altında sağ veya sol ana femoral artere vasküler kılıf yerleştirildikten sonra tanısal kateter ana karotis artere doğru yönlendirilmektedir. Daha sonra tümörün arteriyal besleyicilerini belirlemek için selektif eksternal karotis arter (EKA) anjiyografisi yapılmaktadır. Tümör besleyici damarların görüntülenmesinin ardından tanısal anjiyografi kateteri içerisinden mikrokaterler ileletilerek EKA'nın ilgili dallarından selektif olarak tümörün daha ayrıntılı anjiyografik görüntülenmesi yapılmaktadır. Eğer uygun bir besleyici arter ve/veya arterler varsa küçük boyutta (300-500 mikron) mikrosferik partiküller (Embosphere Microspheres®, MeritMedical, ABD) ile başlayarak embolizasyon gerçekleştirilir. Eğer tümöre olan akım azalmazsa daha büyük çaplı (500-700 mikron) partiküller ile akım kesilene ya da mikrokaterde kontrast madde geri kaçıışı (reflü) durana kadar embolizasyona devam edilir. Bu işlemler tespit edilen her bir selektif arter için tekrar edilir. İşlem sonunda ana karotis arterden alınan anjiyografi ile embolizasyonun derecesi ve internal karotis arterin açıklığı kontrol edilir (Resim 1). Tümör embolizasyonunun etkinliğine, girişim öncesi ve sonrası alınan anjiyografiler karşılaştırarak karar verilir. Hastalar girişim sonrası vital bulgular ve olası komplikasyonlar açısından en az 24-48 saat takip edilirler. Çalışmamıza dahil hastaların retrospektif olarak taradığımız verileri, tanımlayıcı istatistiksel analiz ile değerlendirildi.



Resim 1: 62 yaşındaki kadın hastada, sağ eksternal karotid arterin maksiller dalından boyanan glomus jugularenin (A) selektif embolizasyonu sonrası anjiyogramlarda kitle boyanmasının belirgin azaldığı (B) ve işlem sonunda internal karotis arterin kontrol edilerek patent olduğu (C) görülmekte.

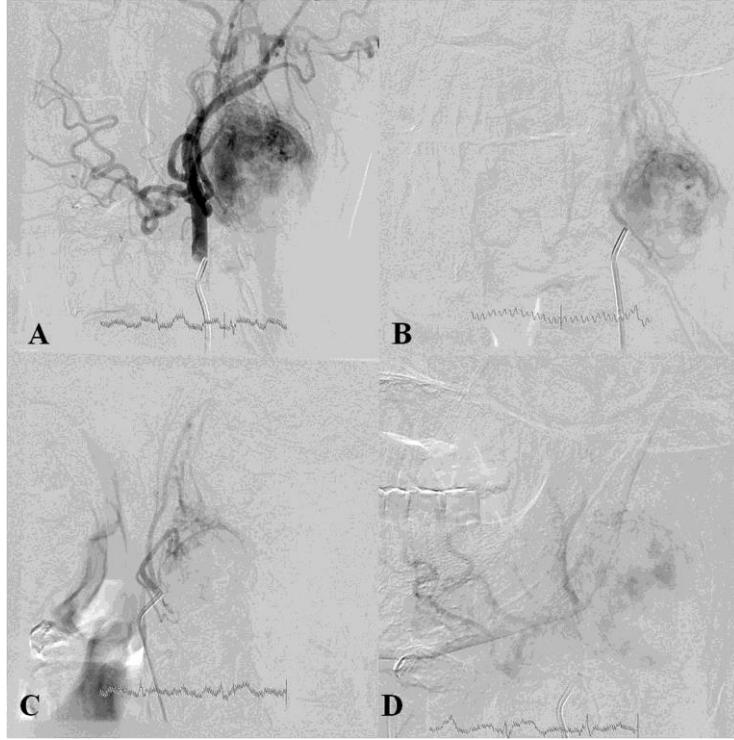
BULGULAR

On sekiz hastaya glomus tümörü şüphesiyle anjiyografi uygulandı. Bunlardan 10 tanesine aynı seansta embolizasyon işlemi uygulandı (Resim 2).

Hastaların yaş ortalaması 45.8 yıl (aralık: 19-70 yıl) idi. Hasta grubu 11 kadın ve 7 erkekten oluşuyordu. Glomus tümörü dağılımları açısından 6 hastada glomus jugulare, 1 hastada glomus vagale ve 10 hastada glomus karotikum saptandı. Bir hastada eş zamanlı olarak glomus karotikum ve glomus vagale tümörleri vardı. Glomus karotikum tümörlerinin ortalama büyüklükleri (en uzun çap) 47.7 mm (aralık: 20-70 mm) idi. İki hastada bilateral glomus karotikum tümörü vardı ve 1 hasta ise daha önce kontralateral boyundan karotis tümörü nedeniyle opere edilmişti. Bir glomus

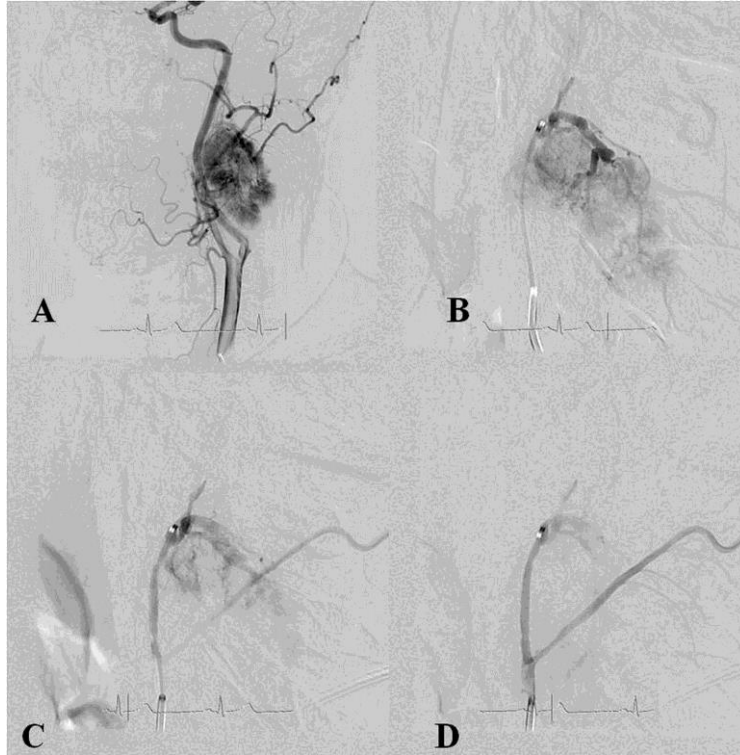
jugulare tümörü olan hastada intrakraniyal uzanım vardı. En sık embolize edilen arter (5/10 hasta: %50) asendan faringeal arterdi (Resim 3). Buna eşlik eden arterler yine eksternal karotis arterin oksipital ve posterior auriküler dallarıydı. Sekiz hastada mikrokaterizasyon uygulanabilecek ve embolizasyon yapılabilecek yeterli kalibrasyonda damar saptanmadı. Embolizasyon yapılan grupta ortalama tümörün en büyük çapı 45.9 mm iken embolizasyon yapılmayan grupta 52.3 mm idi.

Embolizasyon sonrası alınan anjiyografilerde tümörün arteriyel beslenmesinin en az %70 (%70-100) oranında azaldığı belirlendi. Hastaların hiçbirinde girişim sırasında veya sonrası dönemde anjiyografi veya embolizasyona bağlı komplikasyon gelişmedi.



Resim 2: 67 yaşında erkek hastanın gerçekleştirilen karotid anjiyografi görüntülerinde; sağ karotid bifurkasyon düzeyinde EKA dallarından yoğun boyanma gösteren 4x3 cm boyutlarında glomus karotikum izlenmiş (A, B) olup kitlenin ana besleyici

arterine mikrokater aracılığıyla 300-500 mikron partikül embolizasyon sonrası (C) yapılan kontrol anjiyogramda kitle boyanmasının büyük oranda azaldığı (D) görülmekte.



Resim 3: 50 yaşında erkek hastada, sol internal karotid arterde itilmeye neden olan, yaklaşık 6x3 cm boyutlarında (A), EKA'nın asendan faringeal dalından

dominant olarak beslenen glomus karotikumun (B) mikropartikül embolizasyonu sonrası boyanmasının tama yakın kaybolduğu (C, D) görülmekte.

TARTIŞMA

Glomus tümörlerinin optimal tedavisi konusunda net bir konsensus henüz bulunmamakla birlikte seçenekler arasında, cerrahi, stereotaktik radyocerrahi ve endovasküler yöntemler bulunmaktadır (7). Cerrahi tümör eksizyonu ile %90 oranında lezyon kontrolü sağlanır. Radyoterapiden sonra tümör küçülmesinin garanti edilememesi nedeniyle, tümör kitle etkisi ve buna bağlı kafa içi basınç artışı, hidrosefali veya beyin sapı basısı gibi durumlarda cerrahi kaçınılmaz olabilir (8). Bunların yanı sıra hastanın klinik olarak ve tümörün ise radyolojik olarak takibi alternatif bir seçenektir (7). Klinik semptomlarda değişiklik yoksa, hastalar her iki yılda bir Manyetik Rezonans Görüntüleme ile takip edilmelidir (9). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, servikal bölge glomus tümörlerinde preoperatif embolizasyonun güvenilir ve yapılabildiğinde tümörün vaskülaritesini dramatik azaltarak cerrahiye yardımcı bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur.

Bir glomus tümörünün klasik anjiyografik görünümü; sağlam bir besleyici arter tarafından yoğun kontrast boyanmaya sahip hipervasküler kitle şeklindedir (10). Daha önceki çalışmaların çoğunda da raporlandığı üzere en sık besleyici arter asendan faringeal arter olarak bulunmuştur (11-13). Ancak tümör büyüdükçe diğer büyük damarlardan da besleyici dallar alabilmektedir. Karotis cisim paragangliomları, karakteristik olarak karotid bifurkasyondan gelişerek internal ve eksternal karotis dallarını yaylandırırlar. Tümör büyüdükçe bu arterleri tamamen sarabilir ancak büyük oranda akım paternlerinde, debilerinde bir azalmaya neden olmazlar. Bizim çalışmamızda da preoperatif dönemde yapılan anjiyografilerde hiçbir hastada karotis arterlerin akım paternlerinde bir değişiklik saptamadık. Bu hastalar büyük oranda boyunda şişlik şikayetiyle başvururken alt kraniyal sinir paralizilerine nadiren rastlanır (14). Glomus vagale, ganglion nodozumdaki glomus dokusundan köken alır ve tipik olarak karotid bifurkasyonunun üst

kısımında yerleşir. Anjiyografik olarak internal juguler vene bası yapabilir ve karotis arterleri öne-mediale itebilirler (15). Glomus jugulare ise juguler foramenden gelişen tümörler için kullanılır. İnternal karotis, eksternal karotis arterler ve posterior dolaşımdan besleyici arterler alabilirler (16,17).

Başarılı bir embolizasyon için besleyici damarların tümüyle oklüde edilmesi önemlidir. Değişik boyutlardaki (100-1200 mikron) mikrosferik partiküller yanı sıra embolizasyonda PVA partikülleri, alkol konjugatları, likit embolizanlar (glue) ve gel foam kullanılabilir. İnternal karotis arterden kaynaklanan besleyici damarlar için koil embolizasyonu yapılabilir (11-13). Biz Girişimsel Radyoloji Kliniğimizde küresel yapısının damar boşluğu ile uyumlu olması, elastikliği sayesinde deformasyona uğramadan sıkıştırılabilir olması ve rekanalizasyon sorunlarının daha az olması nedeniyle mikrosferik partiküller ile embolizasyon işlemi gerçekleştirmekteyiz.

Embolizasyon ile cerrahi arasında 24-48 saatlik süre bırakılması; yeni besleyici damar oluşumu için gerekli zamana izin vermeden ödemin gerilemesi açısından önemlidir (18). Embolizasyon sırasında ve sonrasında çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Ateş ve fasiyal ağrı gibi tümörün iskemisiyle birlikte gelişebilecek minor komplikasyonlar olabilir. “Stroke” gibi major komplikasyonlar ise embolizanların eksternal karotis arterden vertebrobasilar sisteme geçmesi veya internal karotis arterle olan anastomozları sayesinde oluşur. Embolizan ajanların, kraniyal sinirlerin beslenmesini sağlayan damarları ya da bunlarla olan anastomozları tıkamasıyla kraniyal sinir paralizileri gelişebilir. Geçici afazi, karotis sinus sendromu ve katekolamin sendromu gibi başka komplikasyonlar da bildirilmiştir (19,20). Çalışmamızda bu grup hastaların hiçbirisinde girişim ile ilgili bir komplikasyon gelişmemiştir.

Çalışmamızın sınırlayıcı özellikleri arasında hasta grubumuzun az olması, embolizasyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında intraoperatif kanama miktarlarının karşılaştırılmaması, hasta grubumuzun

farklı glomus tümörlerini içeren heterojen bir grup olması gibi nedenler sayılabilir.

Sonuç olarak; glomus tümörlerinin tedavisinde, cerrahiden önce yapılan selektif arter embolizasyonu güvenli ve tümörün beslenmesinin azaltılması konusunda efektif bir yöntemdir. Bu yöntemle tedavisi büyük oranda cerrahi olan glomus tümörlerinin eksizyonu, daha az morbid ve cerrahi saha kirliliğinin azaltılmasıyla daha etkin olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet.* 2002;39(9):617-22.
2. Martin TP, Irving RM, Maher ER. The genetics of paragangliomas: a review. *Clin Otolaryngol.* 2007;32(1):7-11.
3. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Fam Cancer.* 2005;4(1):55-9.
4. Fliedner SM, Lehnert H, Pacak K. Metastatic paraganglioma. *Semin Oncol.* 2010;37(6):627-37.
5. Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Gary Jackson C, Bradley PJ, Devaney KO et al. Paragangliomas of the head and neck. *Oral Oncol.* 2004;40(6):563-75.
6. Murphy TP, Brackmann DE. Effects of preoperative embolization on glomus jugulare tumors. *Laryngoscope.* 1989;99(12):1244-7.
7. Kocur D, Ślusarczyk W, Przybyłko N, Hofman M, Jamróz T, Suszyński K et al. Endovascular Approach to Glomus Jugulare Tumors. *Pol J Radiol.* 2017;82:322-6.
8. Chen PG, Nguyen JH, Payne SC, Sheehan JP, Hashisaki GT. Treatment of glomus jugulare tumors with gamma knife radiosurgery. *Laryngoscope.* 2010;120(9):1856-62.
9. van den Berg R. Imaging and management of head and neck paragangliomas. *Eur Radiol.* 2005;15(7):1310-8.
10. Myssiorek D. Head and neck paragangliomas: an overview. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34(5):829-36.
11. Valavanis A. Preoperative embolization of the head and neck: indications, patient selection, goals, and precautions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1986;7(5):943-52.
12. Tikkakoski T, Luotonen J, Leinonen S, Siniluoto T, Heikkilä O, Paivansalo M et al. Preoperative embolization in the management of neck paragangliomas. *Laryngoscope.* 1997;107(6):821-6.
13. Smith RF, Shetty PC, Reddy DJ. Surgical treatment of carotid paragangliomas presenting unusual technical difficulties. The value of preoperative embolization. *J Vasc Surg.* 1988;7(5):631-7.
14. Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V, Granados-Garcia M, Herrera-Gomez A. Carotid body tumors: review of a 20-year experience. *Oral Oncol.* 2005;41(1):56-61.
15. Davidson J, Gullane P. Glomus vagale tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;99(1):66-70.
16. Jackson CG. Glomus tympanicum and glomus jugulare tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34(5):941-70.
17. Larouere MJ, Zappia JJ, Wilner HI, Graham MD, Lundy LB. Selective embolization of glomus jugulare tumours. *Skull Base Surg.* 1994;4(1):21-5.
18. White JB, Link MJ, Cloft HJ. Endovascular embolization of paragangliomas: A safe adjuvant to treatment. *J Vasc Interv Neurol.* 2008;1(2):37-41.
19. Persky MS, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Berenstein A. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas-a team approach. *Head Neck.* 2002;24(5):423-31.
20. Tasar M, Yetiser S. Glomus tumors: therapeutic role of selective embolization. *J Craniofac Surg.* 2004;15(3):497-505.

İNME, SPİNAL KORD YARALANMASI VE SEREBRAL PALSİ HASTALARINDA ALT EKSTREMİTE ORTEZ KULLANIMINI ETKİLEYEN NEDENLER

Factors Affecting Lower Extremity Orthotic Use in Stroke, Spinal Cord Injury and Cerebral Palsy Patients

Turgut KÜLTÜR¹, Gizem SUNA²

^{1,2}Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Rehabilitasyon uygulamalarında sıklıkla kullanılan ortezlerin reçetelenmesi, yapımı veya kullanımındaki hatalar önemli sorunlara yol açabilmektedir. Bu çalışmada inme, spinal kord yaralanması (SKY) veya serebral palsi (SP) tanılı hastaların alt ekstremitte ortezlerini hatalı kullanmalarına ya da kullanmaktan vazgeçmelerine neden olan faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2017-Temmuz 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde yatırılarak alt ekstremitte ortezi reçetelenmiş 43 inme (%38.7), 22 SKY (%19.8), 46 SP (%41.4) tanılı, 59 kadın (%53.15), 52 erkek (%46.85) toplam 111 hasta dahil edildi. Taburculuk sonrasındaki ortez kullanımı üzerine tanı, demografik veriler, klinik özellikler, ambulasyon düzeyleri, tıbbi, estetik-psikolojik, fonksiyonellik ve cihaz ile ilgili nedenlerin etkileri araştırıldı.

Bulgular: Ortezini önerildiği gibi kullanan 68 (%61.3), önerildiğinden farklı kullanan 19 (%17.1), kullanmayı bırakan 24 olgu (%21.6) olduğu belirlendi. Ortez kullanma durumuna hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, hastalık süresi, ortez reçete süresi, tekerlekli sandalye kullanımı, ortez tipi, spastisite durumu, inme hastaları için etyoloji, fonksiyonel ambulasyon skoru (FAS), Brunnstrom evresi, SKY hastaları için etyoloji, ambulasyon seviyesi, ASIA evrelemesi, lezyonun komplet ya da inkomplet olması, SP hastaları için tutulum tipi, Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi skorunun istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı ($p>0.05$). Ortez reçete süresinin ve cihazla ilgili nedenlerin ortez kullanma durumunu istatistiksel olarak anlamlı etkilediği bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızdaki bulgulara göre hastaların ortezi kullanım durumunu etkileyen en önemli faktörler cihaza bağlı nedenler ve ortez reçete süresidir. Bu yüzden, reçete edilen ortez hastaya uygun, hafif ve kullanımı kolay olmalıdır. Kısa süre kullanıp bırakmaların önüne multidisipliner yaklaşım, düzenli takip ve gerektiğinde cihazda uygun modifikasyonun sağlanması ile geçilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ortez, ortez kullanma durumu, rehabilitasyon

ABSTRACT

Objective: Errors in prescribing, making or using orthoses frequently used in rehabilitation practices may cause important problems. In this study, we aimed to investigate the factors that cause patients with stroke, spinal cord injury (SCI) or cerebral palsy (CP) to misuse or discontinue their lower extremity orthoses.

Material and Methods: The study included 111 patients (59 females, 52 males) who were hospitalized in Kırıkkale University Faculty of Medicine PMR Clinic and between Jan 2017-July 2018 and were prescribed lower extremity orthosis, with the diagnosis of stroke (43-38,7%), SCI (22-19,8%), CP (46-41,8%). Factors that affect the use of orthosis such as patients' diagnosis, demographic data, clinical characteristics, ambulation levels, medical, aesthetic-psychological concerns, functionality and device-related causes were evaluated.

Results: There were 68 (61.3%) patients using the orthosis as recommended, 19 (17.1%) patients using it differently than recommended, and 24(21.6%) patients who stopped using it. Age, sex, patients' diagnosis, disease duration, wheelchair use, orthosis type, spasticity status, etiology of stroke, functional ambulation scale, Brunnstrom stage, etiology of SCI, ambulation level, ASIA staging, complete or incomplete lesion of SCI patients, type of involvement for CP patients, Gross Motor Function Classification System scores did not have a statistically significant effect in orthosis use. The elapsed time for orthosis prescription and device related reasons were found to be statistically significant for the continuity of orthosis usage ($p<0.05$).

Conclusion: According to the findings in our study, the most important factors affecting the use of the orthosis were device-related causes and the duration of the orthosis prescription. Therefore, the prescribed orthoses should be suitable for the patient, light and easy to use. Abandonment of orthosis can be prevented by a multidisciplinary approach, regular follow-up and, if necessary, appropriate modifications to the device.

Keywords: Orthotics, orthotic use, rehabilitation



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D., Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905054844016

Geliş Tarihi / Received: 08.11.2019

ORCID NO: ¹0000-0002-2420-5153, ²0000-0001-7065-0525

Dr. Turgut KÜLTÜR

E-posta / E-mail: kurgut@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 20.12.2019

GİRİŞ

Ortotik cihazlar eklem hareket açıklığını fizyolojik sınırlar içerisinde tutmak, kas güçsüzlüğünü kompanse etmek, yük dağılımını düzeltmek, spastisiteyi ve deformiteleri azaltıp mümkünse gidermek gibi amaçlar için kullanılır. Alt ekstremitte ortezleri, inme, spinal kord yaralanması (SKY) ve serebral palsi (SP) olgularında çok sık kullanılmakta olup uygun reçetelendiği, yapıldığı ve kullanıldığı zaman rehabilitasyonda önemli katkılar sağlarlar. Aksi halde tedavi etkinliğinin azalması, ağrı, deformite, baskı yararı, sinir zedelenmesi gibi komplikasyonların yanı sıra hasta ve ülke ekonomisinde gereksiz harcamalara sebep olabilirler (1,2). Literatürde ortez kullanmama nedenleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Swinnen ve ark. alt ekstremitte için reçetelenen ortezlerin %6-80 gibi değişen oranlarda kullanılmama ya da hatalı kullanımının söz konusu olduğunu belirterek ortez kullanımını belirleyen en önemli faktörlerin hasta memnuniyeti ve cihaz yıpranma sıklığı olduğunu bildirmişlerdir (2). Biz ülkemizde, inme, SKY, SP tanılarını ile takipli hastalar için ortez kullanma durumunu birlikte ele alan bir çalışmaya rastlayamadık. Ayrıca sosyolojik nedenler ve sigorta sistemlerindeki farklılıklar nedeni ile sonuçlar ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir. Bu nedenle kliniğimizde rehabilitasyon uygulanmış inme, SKY, SP hastalarında taburculuk sonrasında ortez kullanımı alışkanlıklarını ve bunu etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel çalışma için üniversite etik kurulundan izin alındıktan sonra (Tarih: 26.06.2019; Karar No: 2019/10-2019.05.16) klinik kayıtlarımızda Ocak 2017-Temmuz 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniğinde tedavi gören inme, SKY, SP gibi nedenlerle alt ekstremitte ortezi reçetelenen 111 hasta taburculuk sonrası bu cihazların kullanımını açısından

sorgulandı. Ortez kullanım durumu önerildiği gibi kullanan, önerildiğinden farklı kullanan ve hiç kullanmayan olarak üç grupta toplandı. Ortezi hatalı veya hiç kullanmayan hastaların gerekçeleri tıbbi nedenler (ağrı, spastisite, deride alerji, irritasyon, karşı dize sürtünmesi, genel durumun kötüleşmesi gibi), fonksiyonellikle ilgili nedenler (ilgili cihaza ihtiyaç duyulmaması, cihazın yürümeyi zorlaştırması, fazla yararlı olmaması-düşük etkinlik, mobiliteyi istenilen şekilde artırmaması-istenmeyen harekete neden olması, harekette cihaza ihtiyaç bırakmayacak gelişme olması, hareketin cihazı kullanamayacak şekilde bozulması gibi), cihazla ilgili nedenler (beklentileri karşılayamaması, kullanım zorluğu, kötü yapılmış olması, konforlu olmaması, ağır olması, hantal olması, ayakkabıya uygun olmaması gibi), estetik ve psikolojik nedenler (kötü görünüm, mevsime göre uygun ayakkabı eksikliği, kullanmayı istememe, kullanmaya hazır hissetmeme, inkar-red, kooperasyon eksikliği, mental gerilik gibi) alt başlıkları ile değerlendirildi. Ortez kullanma durumunda demografik veriler, tekerlekli sandalye kullanımı, hastalık süresi, ortez reçete edilme süresi, ortez tipi, spastisite, hastalık özelliklerinin etkisi istatistiksel yöntemlerle araştırıldı. Hastalık ve ortez reçete süreleri ay (medyan/ minimum -maksimum) olarak ifade edildi. Ortez reçete süresi ile hastalık süresi arasındaki ilişki durumu Spearman Rho korelasyon testi uygulanarak incelendi.

İnme hastalarında etiyoloji iskemik ve hemorajik olarak değerlendirildi. İnme hastaların ambulasyon düzeyi, fonksiyonel ambulasyon skalası (FAS) ile saptandı. Alt ekstremitte gücünü ve dinamik balansını değerlendiren bir test olan FAS ve ambulasyonu 0 ila 5 arasında sınıflar. Evre 0 yürüyemeyen veya iki kişi yardımıyla yürüyebilen hastanın ambulasyon düzeyini, evre 5 ise her hızda ve zeminde bağımsız yürüyebilmeyi ifade eder (3). Brunnstrom evrelemesi ile hemiplejik alt ekstremitte motor iyileşmesi, değerlendirildi (4). Spinal kord yaralanmalı hastalarda etiyoloji, hastalık süresi, ambulasyon seviyesi (yatak

seviyesinde, tekerlekli sandalye ile cihaz ile ve bağımsız ambule) saptandı. American Spinal Injury Association (ASIA) sınıflamasına göre komplet/inkomplet yaralanma durumu ve yaralanma seviyesi değerlendirildi (5). SP hastalarında vücut tutulum tipi (diplejik, kuadriplejik, hemiplejik) belirlenerek tutulum derecesi Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi (GMFSC) skoru ile değerlendirildi. Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi, SP tanılı çocukların kaba motor fonksiyonlarını 5 seviyede sınıflandırır. Seviye I, kısıtlama olmaksızın yürüyebilen; seviye II, kısıtlamalarla yürüyebilen; seviye III, elle tutulan hareketlilik araçlarını kullanarak yürüyebilen; Seviye IV, bağımsız kendi kendine hareket sınırlanmış ve motorlu hareketlilik aracını kullanabilen; Seviye V, elle itilen bir tekerlekli sandalyede taşınan hastayı tanımlar (6). Spastisite için Modifiye Ashworth Skalası kullanıldı. Bu skalada kas tonusu 0 (normal) ile 4 (çok şiddetli spastisite) arasında değerlendirilir (7). Hastaların tümüne tekerlekli sandalye reçete edilip edilmediği, tekerlekli sandalyeyi kullanıp kullanmadığı soruldu.

İstatiksel Analiz

Tüm analizler SPSS sürüm 16.0 yazılımı (SPSS Inc.Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım açısından değerlendirmesi Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Skewness-Kurtosis değerleri -1.96 ile +1.96 arasında ise parametrik, aksi halde non-parametrik kabul edildi. Çalışma gruplarının normal dağılıma uymadığı saptandığı için tanımlayıcı istatistikler non-parametrik değişkenlerde ortanca, minimum -maksimum, kategorik verilerde frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişken fark testi için normal dağılım göstermeyen bağımsız gruplarda ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U, testi ikiden fazla grup için Kruskal-Wallis, kategorik verilerde gruplar arasındaki frekansı karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. İki bağımsız değişken arasındaki korelasyon için Spearman Rho test kullanıldı. Tip 1 hata düzeyi

%5 olarak kullanılarak p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyonlarda r değeri 0.8'den büyükse, 2 değişken arasında güçlü, 0.5'den küçükse zayıf, 0.5-0.8 arası ise orta derecede bir ilişkinin olduğu kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya ortez reçete edilmiş olan 43 inme (%38.7) 22 SKY (%19.8) 46 SP (%41.4) tanılı 59 kadın (%53.15), 52 erkek (%46.85) toplam 111 hasta dahil edildi (%78.4). Ortezini önerildiği gibi kullanan 68 (%61.3), önerildiğinden farklı kullanan 19 (%17.1), kullanmayı bırakan 24 olgu (%21.6) olduğu belirlendi. Ortez kullanma durumunda hastanın yaşı, cinsiyeti, tanısına göre anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların demografik özellikleri ve tanılarına göre ortez kullanma durumları Tablo 1 de verilmiştir. Ortez kullanma durumunda ortez reçete süresine bağlı olarak istatistiksel anlamlı fark saptanırken; hastalık süresi, MAS, tekerlekli sandalye kullanımına göre anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.03$; >0.05). (Tablo 2). Spearman korelasyon testinde ortez reçete süresi ile hastalık süresi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon saptandı ($p=0.01$; $r=0.4$).

Ortezini bırakan veya düzgün kullanmayan hastalarda cihaza bağlı nedenler, tıbbi nedenler, fonksiyonel nedenler, estetik psikolojik nedenlere göre istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.01$). Bu hastalar için ikili karşılaştırmalarda cihaza bağlı nedenlerin tıbbi, fonksiyonel ve estetik- psikolojik nedenlerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.01$; 0.01 ; 0.01). Fonksiyonel tıbbi nedenler, estetik psikolojik tıbbi nedenler, estetik psikolojik fonksiyonel nedenler arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3). İnme hastalarında FAS, etiyolojik neden, Bruunstrom evrelemesi ile ortez kullanım durumunda fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4). SKY olgularında etiyoloji, ambulasyon seviyesi, ASIA skoru ve lezyonun komplet ya da inkomplet olmasına göre ortez

kullanma durumunda fark yoktu ($p>0.05$). Ortez kullanma durumunda SP olgularında vücut tutulum tipi ve GMFCS ile fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4). Kırkküç inme hastasından 23'ü ortezi önerildiği gibi kullanıyor, 7'si önerildiğinden farklı kullanıyor, 13'ü hiç kullanmıyordu. Yirmiiki SKY hastasından 15'i ortezi önerildiği gibi kullanıyor, 3'ü önerildiğinden farklı kullanıyor, 4'ü hiç kullanmıyordu. Kırkaltı SP hastasından 30'u ortezi önerildiği gibi kullanıyor, 9'ü önerildiğinden farklı kullanıyor, 7'si hiç kullanmıyordu

(Tablo 4). Ortezi hatalı kullanan ya da hiç kullanmayan hastalardan, cihazla ilgili nedenlerden 31 kişi cihazın konforsuz oluşunu, 27 kişi cihazın ağır oluşunu, 24 kişi kullanım zorluğunu, 11 kişi kötü yapılmış olmasını, 7 kişi cihazın hantal oluşunu, 5 kişi beklentilerinin karşılanmamasını, 2 kişi cihazın ayakkabıya uygun olmayışını neden olarak belirtti. Ortez kullanma durumunda ortez çeşidine göre fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve tanışlarına göre ortez kullanma durumları

	İnmeli hastalar (n=43; %38.8)	SKY hastaları (n=22; %19.8)	SP hastaları (n=46; %41.4)	P
Yaş (mean±std)	(60.95±1.89)	(40.23±2.83)	(10.37± 8.19)	0.10*
(medyan/min-max)	(65/2-86)	(36.5/22-67)	(8.5/2-38)	
Cinsiyet (n-%)				
Kadın 59 (%53.15)	28 (%65.1)	8 (%36.4)	23 (%50)	0.59
Erkek 52 (%46.85)	15 (%34.9)	14 (%63.6)	23 (%50)	
Ortez Kullanma Durumlu (n %)				
Önerildiği gibi Kullanan	23 (%53.5)	15 (%68.2)	30 (%65.2)	0.48
Önerildiğinden Farklı Kullanan	7 (%16.3)	3 (%13.6)	9 (%19.6)	
Hiç Kullanmayan	13 (%54.2)	4 (%16.6)	7 (%29.2)	

* Pearson Chi-Square

Tablo 2: Çalışma grubunun ortez kullanma durumlarının hastalık süresi, ortez reçete süresi, Tekerlekli sandalye kullanımı ve MAS spastiste skoruna göre karşılaştırılması

	Önerildiği gibi Kullanan	Önerildiğinden Farklı Kullanan	Hiç Kullanmayan	p
Hastalık süresi ay (medyan/ min-max)	48/11-456	48/15-180	27/8-220	0.1*
Ortez reçete süresi (medyan/ min-max)	19/2-60	16/4-26	16/2-26	0.03*
Tekerlekli sandalye kullanımı (vay/yok) (% var-yok)	(38/30) (%55-45)	(11/8) (%58-42)	(14/10) (%58-42)	0.97**
MAS (medyan/ min-max)	2/0-3	2/0-3	2/0-3	0.35***

*Kruskal WallisTest ** Pearson Chi-Square ***Mann Whitney U

Tablo 3: Ortezi kullanmayan veya hatalı kullanan hastalar için tıbbi, fonksiyonellikle ilgili, cihazla ilgili, estetik ve psikolojik nedenlerin ikili karşılaştırılması

	P değeri*
Fonksiyonel/ tıbbi nedenler	0.54
Cihaza bağlı/ tıbbi nedenler	0.01
Estetik ve psikolojik /tıbbi nedenler	0.30
Cihaza bağlı/ Fonksiyonel nedenler	0.01
Estetik ve psikolojik/ Fonksiyonel nedenler	0.95
Estetik ve psikolojik/ Cihaza bağlı	0.01*

* Pearson Chi-Square

Tablo 4: Hastaların ortez kullanma durumları

		Önerildiği gibi Kullanan	Önerildiğinden Farklı Kullanan	Hiç Kullanan	p
İnme	FAS (medyan/min-max)	3/0-4	4/1-4	3/1-5	0.537*
	Brunnstrom	3/1-6	3/2-5	3/2-6	0.874*
Etiyoloji (hemorajik/iskemik) (%hemorajik/iskemik)		11/12 (%48/52)	1/6 (%14/86)	2/11 (%15/85)	0.07**
	SKY Etiyoloji (travmatik/nontravmatik) (%travmatik/nontravmatik)	12/3 (%80/20)	3/0 (%100/0)	4/0 (%100/0)	0.44**
Ambulasyon seviyesi (medyan/min-max)		2/1-3	2/1-2	3/3-4	0.24*
	Komplet/inkomplet	2/1-2	1/1-2	2/1-2	0.54**
SP	Tipi (diplejik/ kuadriplejik/hemiplejik) (%diplejik/ kuadriplejik/hemiplejik)	13/13/4 (%43.3/43.3/13.4)	2/6/1 (%22.2/66.7/11.1)	4/3/0 (%57.1/42.9/0)	0.56**
	GMFSC (medyan/min-max)	3/2-5	4/2-4	3/1-5	0.598*

*Mann Whitney U

** Pearson Chi-Square

Tablo 5: Ortez çeşitlerine göre ortez kullanma durumundaki değişim

		Önerildiği gibi Kullanan	Önerildiğinden Farklı Kullanan	Hiç Kullanan	Total	P*
Ortez Çeşidi	Plastik AFO**	31	9	14	54	0.79
	Yürüyüş AFO'su	14	5	4	23	
	GRAFO***	1	0	0	1	
	Eklemli Yürüyüş AFO	2	1	0	3	
	KAFO****	5	0	3	8	

*Pearson Chi-Square **AFO: Ankle Foot Orthosis- Ayak bilek Ayak Ortezi

***GRAFO: Yer Reaksiyonlu Ayak bilek Ayak Ortezi

****KAFO: Diz Ayak Bileği Ayak Ortezi- Knee Ankle Foot Orthosis

TARTIŞMA

Rehabilitasyonun önemli bir bileşeni olan ortezler doğru endikasyonda, uygun imal edilerek, önerildiği şekilde kullanıldıklarında hastanın güvenliğini ve fonksiyonlarını desteklerler. Aksi halde tedavi üzerinde ciddi olumsuz etkileri olabilir ve maddi kayıplara yol açabilirler. Bildiğimiz kadarı ile ülkemizde, inme, SKY ve SP için reçetelenen ortezleri kullanmama nedenlerini birlikte ele alan bir çalışma yoktur. Bu nedenle bu çalışmanın önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki en önemli sonuç ortez kullanmamanın ya da hatalı kullanımın ana sebebinin cihazla ilgili nedenler ve ortez reçete edilme süresi olarak saptanmasıdır. Cihazla ilgili nedenler ortezin konforsuz oluşunu, ağır oluşunu, kullanım zorluğunu, kötü yapılmış olmasını, hantal oluşunu, beklentileri karşılanmamasını, ayakkabıya uygun olmayışını (ilk üçü ağırlıklı olmak üzere) içermektedir.

Ayrıca sonuçlarımıza göre ortez kullanma durumunda hastanın yaşı, cinsiyeti, tanısı, hastalık süresi spastisite durumu, tekerlekli sandalye kullanma ya da kullanmaması ve reçetelenen ortezin çeşidine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Buna ilaveten inme hastalarında etiyolojik neden (iskemik ya da hemorajik), FAS değeri, Brunnstrom evresi, SKY hastalarında ambulasyon seviyesi, etiyolojinin travma ya da travma dışı bir nedene bağlı olması, ASIA düzeyi, lezyonun komplet ya da inkomplet olması, SP hastalarında tutulum tipi ve GMFSC skoruna göre ortez kullanma durumda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ortez kullanım durumunun reçete edilme süresi ile anlamlı olarak değiştiğini saptadık. Ortez kullanmayan hastaların kullanım süresinin anlamlı olarak az olduğu, ortalama 6 ay kullandıktan sonra bıraktıklarını saptadık. Bu sonuçlara göre hastalarımız başlangıçta ortezlerini kullanmaya çalışsa da sonrasında ortez kullanmayı muhtemelen estetik, psikolojik ya da fonksiyonel faktörlerden ziyade cihazla ilgili nedenlerden dolayı bırakıyorlardı. Ayrıca hastanın hastalığını kabullenmiş olması ve

takiplerimizin yetersizliği de diğer etkenler arasında sayılabilir. Bulgularımıza göre hastalık süresine göre ortez kullanma durumunda fark olmaması rehabilitasyona erken veya geç başlamanın önemli olmadığını düşündürebilir. Bununla birlikte çalışmamızda ortez reçete süresi ile hastalık süresi arasında zayıf bir korelasyon saptadık. Bu bulgu çalışma grubumuz için ortez reçetelenmesi ve rehabilitasyona başlanmasında geç kalınmadığını düşündürmektedir. Bu ve benzeri durumların multifaktöryel olarak ortez kullanımına etkilerinin daha geniş olgu sayıları ile araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Alemdaroğlu ve ark. inkomplet SKY hastalarının komplet lezyonlulara göre muhtemelen daha hafif nörolojik hasarın daha kolay tolere edilebilmesi sebebi ile ortez kullanımını sonlandırma ihtimallerinin daha fazla olabildiğini ve ortezlerde yapılan değişikliklerin ortezini düzenli kullanan hastalar için bir gereklilik olduğunu bildirmişlerdir (8). Bizim çalışma grubumuzda SKY hastalarının fonksiyonel durumu, lezyonun komplet ya da inkomplet olması ile ortez kullanma davranışında bir fark saptanmamıştır. Bahsi geçen çalışmada ortez bırakma oranı %27 bulunmuşken bu oranın biz de %18 olduğu görülmüştür. İki çalışma arasındaki bu farklılıkların sebebi sosyoekonomik durumlar da dahil olmak üzere çalışma gruplarının özelliklerinin ve ortez yapımı veya modifikasyonu için imkanların aynı olmamasından, kaynaklanabilir. Hizmet verilen bölgeye bağlı olarak rehabilitasyon kliniğine kabul için yoğunluk nedenli geçen zaman, kalifiye ortez teknikeri bulmak, ortez için gerekli ölçülerin alınması, cihaz yapımı veya modifikasyonu için beklenen süre, hastanın gerektiğinde cihazı başka bir yerde yaptırmayı büyük değişiklikler gösterebilmektedir. Çeşitli araştırmalarda psikolojik veya diğer faktörler de araştırılmasına rağmen genel olarak ortezlerin ağır ve hantal olmasının kas gücünün de yetersiz olması nedeniyle ortezin kullanımını ve yürümeyi daha da

zorlaştırdığı, bunun yanı sıra cihazın kötü yapılmış olmasının da hastanın orteze uyumunu azalttığı bildirilmiştir (1-3,9-11). Onat ve ark. inmeli hastaların kısa ortez tercihleri karşılaştırıldığında gençlerde metal AFO, yaşlılarda ise daha hafif olan solid AFO, eklemli AFO ve 'leaf spring' seçildiği görülmüştür (9). Bu bağlamda yaşlı inmeli hastaların ağır cihazları taşıması daha zor olduğu için kısa ortez seçimlerinin plastik materyalden olmasının, hastanın orteze uyumunun artmasına ve fonksiyonel kazanımlarına olumlu katkı sağladığını belirtmişlerdir. Ortez seçiminde hastanın nörofizyolojik durumu, ambulasyon durumu, eşlik eden sistemik hastalıkların varlığı, komplikasyonların olup olmamasının önemli olduğunu belirterek, yaşın ise tüm bu faktörleri etkileyerek inmeli hastalardaki ortez seçiminde önemli olduğunu belirtmişlerdir. Biz ise bu çalışmanın aksine olarak yaşın ve ortez çeşidinin kullanım devamlılığında önemli olmadığını saptadık. Her iki çalışmanın ortak noktaları arasında ise da ortez kullanımını etkileyen en önemli faktörün cihazla ilgili nedenler olarak saptanmasıdır. Safaz ve ark.'na göre cihazın konforsuz oluşu kullanmayı bırakmanın en önemli nedeni olup yardımcı cihazların daha hafif, kaliteli estetik konforlu olmasının sağlanmasının yanısıra konuya multidisipliner ekip anlayışı ile yaklaşılmasının kullanmama oranlarını azaltabileceğini ileri sürmüşlerdir (12). Yüzer ve ark. üç inmeli hastadan en az birinin önerilen alt ekstremite ortezini kullanmadığını, hasta için uygun bir cihaz seçmenin bir kişi tarafından değil hasta, bakım veren, ilgili uzman doktorlar, fizyoterapistler ve ortez teknikerlerinden oluşan bir ekipce yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (13). Ayrıca ortezde aşınma, kilo alma ya da verme, fonksiyonel durum ve ambulasyonda gelişme veya kötüleşme gibi durumlarda gerekli değişikliklerin zamanında yapılabilmesi için hastanın düzenli takibinin sağlanmasının kullanım sıklığının artmasında önemli olduğunu belirtmişlerdir. Masgnusson ve ark. tamir ve takip hizmetlerine ulaşmanın hastalar için çok önemli olduğunu

vurguluyarak ağrı ve düzensiz zemin üzerinde yürüme zorluklarına rağmen, yardımcı cihazdan memnuniyet düzeyiyle de ilişkili olan yüksek düzeyde kullanım bildirmişlerdir (14). Swinnen ve ark. çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre hem erkekler hem de kadınlar için, konfor ve işlevsellik ile ilgili yönlerin estetik yönlerden çok daha önemli olduğu bildirmişlerdir (2). Bu çalışmaların genel olarak bizim araştırmamıza benzer olarak ortez kullanmayı belirleyen en önemli sebebin cihazla ilgili nedenler olduğu sonucunu desteklediği söylenebilir. Çalışmamızda TS ile ortez kullanma durumunun arasında fark bulunmayışı hastaların ortez ile mobilize olmayı tercih ettiklerini ya da TS'yi etkili bir mobilizasyon aracı olarak görmediklerini, sosyal yaşama daha aktif katılmak istediklerini ve TS'yi buna engel olarak algılıyor olmalarından kaynaklanabilir. Bu bağlamda daha hafif malzemelerden konforlu ve kolay kullanılabilen cihazlara gereksinim olduğu düşünülebilir. Reçetelenme öncesi hasta ile daha yakın diyalog kurarak ve alternatif cihaz şekillerinin hasta tarafından doktor nezaretinde denenerek, bakım verenler ve aile dahil olmak üzere rehabilitasyona katkı sağlayan tüm ekibin iştiraki ile ortak bir karar vermenin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Dilek ve ark. SP'de yürüme ayak-ayak bileği ortezinin kullanma süresini etkileyen faktörlerin ebeveynin rehabilitasyon bilgi seviyesi ve tutulum tipi olduğunu bildirmişlerdir (10). SP'li bireylerin orteze uyumlarını sağlamak için ailelerin daha ayrıntılı bilgilendirilmesi gerektiğini belirterek ortez uyumu hakkında bilgiyi sorgulayan yeni araç ve yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızdaki bulgularımıza göre ortez kullanım durumu tutulum tipine bağlı değişiklik göstermiyordu. Çalışmamızda bakımveren tutum ve davranışını dikkate almamız kısıtlılıklarımız arasında sayılabilir Monagle ve ark. AFO'yu önerildiği gibi kullanan hastaların kaygı düzeylerinin daha az olduğunu belirtmişlerdir. Fiziksel aktivite azlığına psikolojik

faktörlerinde katkı sağladığını belirtmişlerdir. Ortez tipine kararda birey psikolojisi de önemli olduğunu belirterek ortez uygun olduğunda kişi psikolojisine de katkı sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (11). Bizim bulgularımıza göre estetik ve psikolojik faktörler ortez kullanım durumunda bir farka neden olmuyordu. Ancak olgularımıza ayrıntılı psikolojik değerlendirmeler ve testler uygulanmamıştır. Bu bağlamda olayın emosyonel boyutunu tam olarak değerlendirebildiğimizi söyleyemeyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında katılımcı sayımızın azlığına ilaveten bakım verenlerin tutumlarının ortez kullanımına etkisini, ekonomik nedenler yüzünden yıpranan ortezi yenileyememe veya tamir ettirememeyi değerlendirmememiz sayılabilir. Ayrıca ortez kullanımının ve kullanmayı bırakmanın fonksiyonel duruma etkisini çalışma kapsamına almadık.

Sonuç olarak bulgularımıza göre hastaların ortez kullanım durumunun önerildiğinden farklı olmasının en önemli sebebi konforsuzluk, ağır olması, kullanım zorluğu, kötü yapıma gibi cihaza bağlı nedenlerdir. Bu yüzden reçetelenme aşamasında bu konuya daha fazla önem verilmelidir. Ortez kullanım durumunun reçete süresi ile anlamlı olarak değiştiğini ortezi bırakanların 6 ay kadar denedikten sonra hiç kullanmadıklarını saptadık. Kısa süre kullanıp bırakmaların önüne düzenli takip, gerektiğinde cihazda uygun modifikasyonun sağlanması ve reçetelenme aşaması da dahil olmak üzere tüm süreç boyunca multidisipliner ekip anlayışının benimsenmesi ile geçilebilir.

KAYNAKLAR

1. Taylor L, Yoo S. Orthotics. In: Maitin IB and Ernesto Cruz, eds. Current Diagnosis & Treatment: Physical Medicine & Rehabilitation. 1st ed. New York. McGraw-Hill Education, 2015:460-71.
2. Swinnen E, Lafosse C, Van Nieuwenhoven J, Ilsbrouck S, Beckwée D, Kerckhofs E.

Neurological patients and their lower limb orthotics: An observational pilot study about acceptance and satisfaction. Prosthet Orthot Int. 2017;41(1):41-50.

3. Holden MK, Kathlee MG, Magliozzi MR, Nathan J, Piehl-Baker L. Clinical gait assesment in the neurologically impaired: Rehability and meaningfulness. Phys Ther. 1984;64(1):35-40.
4. Brunnstrom S. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages. Phys Ther. 1966;46(4):357-75.
5. Erhan B, Gündüz B. Omurilik Yaralanmalarında Klinik Muayene, Sınıflama ve Fonksiyonel Değerlendirme. Türkiye Klinikleri Beyin Cerrahisi Özel Sayısı. 2015;5(2):43-50.
6. Winter BA, Cordelia R, Perales FP. Reliability and validity of the gross motor function classification system for cerebral palsy. Pediatr Phys Ther. 2003;15(4):247-52.
7. Aybay C. Spastisite-Yetişkin Hastaya Yaklaşım: Klinik, Elektrofizyolojik ve Biyomekanik Değerlendirme. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2007;53 (8):45-52.
8. Alemdaroglu E, Mandiroglu S, Ucan H, Celik C. The continuity of orthosis use by paraplegics which had been prescribed during in patient rehabilitation. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2014;60(3):223-30.
9. Onat Ş, Erkin G, Özel S. Genç ve Yaşlı İnmeli Hastalarda Ortez Tercihleri. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi. 2014;17(2):73-8.
10. Dilek B, Gur G, Yakut Y. An investigation of the duration of ankle foot orthosis' daily usage in children with cerebral palsy: a pilot study. Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation. 2015;2(2):47-52.
11. McMonagle C, Rasmussen S, Elliott MA, Dixon D. Use of the ICF to investigate impairment, activity limitation and participation restriction in people

- using ankle-foot orthoses to manage mobility disabilities. *Disabil Rehabil.* 2016;38(6):605-12.
12. Safaz I, Turk H, Yasar E, Alaca R, Tok F, Tugcu I. Use and abandonment rates of assistive devices/orthoses in patients with stroke. *Gulhane Med J.* 2015;57(2):142-4.
13. Nakipoglu-Yuzer GF, Koyuncu E, Cam P, Ozgirgin N. The regularity of orthosis use and the reasons for disuse in stroke patients. *Int J Rehabil Res.* 2018;41(3):270-5.
14. Magnusson L, Ahlström G. Patients' satisfaction with lower-limb prosthetic and orthotic devices and service delivery in Sierra Leone and Malawi. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):102.

PROF. DR. FUAT SEZGİN VE İSLAM'DA BİLİM, TEKNİK VE TIBBA BAKIŞ

Prof. Dr. Fuat Sezgin and View of Science, Technology and Medicine in İslam

Sedat KAYGUSUZ¹, Emre ÖZDEŞ²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi, İİBF, Siyaset Bilimleri ve Kamu Yönetimi Bölümü, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Fuat Sezgin, bilim tarihi ile ilgili tarihi gerçeklerine adanmış ömründe, Batı'nın kalbinde binlerce eseri inceleyerek, araştırarak, tercüme ederek, gerektiğinde resmederek ve onların maketini yapmak suretiyle sayısız eserler vermiştir. Bu eserler yalnızca bilim tarihini değil aynı zamanda toplumla harmanlanmış olan bu tecrübeyi yani kültür tarihini de resmetmektedir. Bilim tarihinin bir halka olarak benzetildiğinde tüm medeniyetlerin birbirinden etkilenerek bu döngüye katkı verdiğini ve bugün gelinen seviyede mirasın aslında ortak bir değer olduğunu görmek gerekir. Sezgin, bilimlerin ve uygarlığın tüm insanlığa ait olduğunu kabul etmektedir. Batının yazılı eserlerinde hak ettiği yer ve katkıların neredeyse yok hükmünde sayıldığı kendi kültür ve bilim tarihimizi çok iyi analiz eden Fuat Sezgin Hoca, sayısız eserleriyle bunu ortaya koymuş ve yeniden medeniyet bakış açımızı değerlendirmemize vesile olmuştur. Hemen tüm bilim tarihi alanında olduğu gibi tıp tarihi ile ilgili olarak da yüzyıllara dayanan birikimin gerçek sahiplerinin resmini çekmiştir.

Fuat Sezgin, devoted his life to historical facts about the history of science. In the middle of the Western civilization, he searched, studied, and translated thousands of scientific works. He even pictured them and made their models. His scientific works reveal not only the history of science but also the cultural history which has blended with the experience of the society. If the history of science can be described as a ring, all civilizations are influenced by each other and contribute to this ring thus forming a collective legacy. Sezgin emphasizes that science and civilization belong to all humanity. Fuat Sezgin Hoca, has proved this with his numerous works in which he analyzed the history of culture and science in our written works whose deserved place and contributions in Western scientific works are almost totally neglected. Fuat Sezgin has enabled us to re-evaluate our perspective of civilization. He revealed the true owners of centuries of scientific accumulation in the history of medicine, as in almost all history of science.

Anahtar Kelimeler: İslam bilim tarihi, bilim tarihi, Fuat Sezgin, tıp, bilim ve teknik

Keywords: History of Islamic science, history of science, Fuat Sezgin, medicine, science and technology



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Telefon / Phone: +905323850950

Geliş Tarihi / Received: 31.12.2019

Dr. Sedat KAYGUSUZ

E-posta / E-mail: sedatkaygusuz@msn.com

Kabul Tarihi / Accepted: 31.12.2019

ORCID NO: ¹0000-0003-3245-6582, ² 0000-0003-2417-4892

GİRİŞ

Fuat Sezgin, 1924 yılında Bitlis'te doğmuş, orta öğrenimini Erzurum'da tamamladıktan sonra üniversite öğrenimi için 1943 yılında İstanbul'a gitmiştir. Hedefinde mühendislik olmasına rağmen, İstanbul Üniversitesi Edebiyat Fakültesi'nde akademisyenlik (1943-1951) yapmış olan Alman Prof. Dr. Hellmut Ritter'in bir konferansından etkilenerek İstanbul Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Doğu Dilleri Bölümü'ne kayıt yaptırmıştır. Fuat Sezgin, fakülte'deki eğitimi tamamlamış ve iddialı bir şekilde "Bilimlerin temeli, İslam bilimleridir" diyen hocası Hellmut Ritter'in danışmanlığında doktora öğrencisi olmuş, 1956 yılında Doktor unvanı almıştır.

Fuat Sezgin, 1960 yılında ordunun yönetime el koyması ve ardından akademik hayatının sonlandırılması nedeniyle 1961 yılında teklif aldığı Frankfurt Üniversitesi'ne gitmiştir. 1965 yılında yaptığı tez ile Doçent unvanı almıştır. İlgisini artırdığı Bilim Tarihi alanında Goethe Üniversitesi Bilimler Tarihi Enstitüsü'nde ikinci kez doçent unvanı almış, 1965 yılında ise "bilimler tarihi profesörü" unvanı almıştır (1).

Fuat Sezgin İslâm medeniyeti üzerine araştırmalar yapmış ve 20 cilt olarak planladığı eserinin 17 cildini tamamlamıştır. Arapça Eserler Tarihi (Geschichte des Arabischen Schrifttums, GAS) isimli külliyyatın birinci cildini 1967 yılında yayınlamış, 1978'e kadar da 6 cildini tamamlanmıştır. Bu eser ile hem Batı'nın hem de İslâm dünyasının dikkatini çekmiş, İslâm medeniyetinin ortaya koyduğu birikimlerin fark edilmesine çok önemli katkılar sağlamıştır. İslam ülkelerinden aldığı desteklerle önce bir vakıf kurmuş, daha sonra 1982 yılında İslam bilim tarihini ortaya koymak amacıyla Johann Wolfgang Goethe Üniversitesi bünyesinde Arap-İslâm Bilimleri Tarihi Enstitüsü'nü kurmuştur. Enstitü bünyesinde birçok yazılı eserin kaleme alınması, Almancaya çevrilmesi yanında bilimsel aletler üzerine de araştırmalarını genişletmiştir. Bu konuda bilim tarihçisi ve aynı zamanda fizikçi olan Eilhard Wiedemann'ın İslâm medeniyetindeki bilimsel

aletler ve mekanik bilgisine dair çalışmalarının bir sonucu olarak ortaya çıkan bilimsel alet prototiplerinin yapılması fikrinden etkilenmiş ve 1983 yılında enstitü bünyesinde kurulan bilimsel aletler müzesinde İslâm medeniyetinde icat edilmiş veya geliştirilmiş 800 civarında bilim ve teknik aletin kopyası/prototipi yapılarak sergilenmeye başlamıştır (2,3).

Müslümanlar, yükselme döneminden sonra 17. asırdan itibaren gerilemeye geçerken, eşzamanlı olarak da Batılılar Rönesans ile yükselişe geçip tüm dünyaya hükmetmeye başlamıştır. Fuat Sezgin'in araştırmalarından, Batılıların 15. asırda başladıkları Rönesans hareketinin asıl sebebinin, Müslümanların bilim ve felsefe alanında yaptıkları çalışmalar olduğunu anlamak mümkündür. Fuat Sezgin bir konferansında; "Lise tahsiline başladığım henüz ikinci haftasında, bir öğretmenimiz bize Müslüman hocaların dünyanın öküzün boynuzu üstünde olduğuna, öküz kafasını sallayınca da zelzele meydana geldiğine inandıklarını söyledi. Lise tahsilim boyunca bunu tashih eden hiçbir öğretmen olmadı. Halbuki çok sonraları öğrendim ki Müslümanlar henüz hicretin 1. yüzyılına (MS 7. yüzyıl) sonuna doğru Aristo'ya isnat edilen Kitâbü'l-Âlem'i tercüme etmiş, orada zikredilen dünyanın yuvarlak olduğu nazariyesini öğrenerek tartışıp kabul etmişler ve onların büyük çoğunluğu buna ilaveten dünyanın döndüğüne de inanmışlardı. Miladi 16-17. yüzyılda Avrupalıların, dünyanın şekli ve dönmesiyle alakalı ne büyük mücadeleler yaşadığı düşünülürse Müslümanların ne kadar ileri oldukları ve münevverlerimizin durumu daha iyi anlaşılabilir" (4).

Fuat Sezgin, azmi sayesinde çok iyi derecede öğrendiği Arapça ve diğer yabancı diller sayesinde, yaptığı ileri araştırmalarla Müslümanların 9-16. yüzyıllar arasındaki ilerlemelerini bu eserleriyle ortaya koymuştur (5).

Fuat Sezgin'e göre bilim tarihi, sadece araçların ve aletlerin kronolojik bir sıralanması ve kaydı değil, bunların sosyal hayat ve mantık ile harmanlanması yani bilim tarihi, bilginin nasıl kullanıldığı ve toplumu nasıl etkilediğinin ortaya konulmasıdır. Fuat Sezgin, bilim

tarihi okunurken, tarihe konu olmuş tüm medeniyetler gibi İslam medeniyetinin de olduğu şekliyle görülmesi ve anlaşılması gerektiğini vurgulamaktadır. Çünkü ona göre İslam kültür medeniyetinin bugünkü bilimlerin bu düzeye ulaşmasındaki rolünün bilinmesi son derece önemlidir (6,7). “Batı medeniyeti, İslâm medeniyetinin çocuğudur. Bilimler Eski Mısır, Babil, Yunan, İslam ve Avrupa yolunu takip etmiştir. Batı bilimi olarak sunulanlar, İslam bilimlerinin devamıdır” diye ifade etmektedir (8). Fuat Sezgin, İslam “bilimler tarihi” alanı ortaya koyarken, bilimleri, birbirleriyle olan ilişkileri bağlamında da ele alıyor ve bugün bilimler tarihi alanında yapılmış olan tasniflerin İslam bilim adamları tarafından çok daha öncelerde kullanılmış olduğunu ortaya koyuyor. Mesela bir “İslam Tıbbı” başlığının altında geçen bir tıp teknolojisi ve tıbbi aletler üretimi alanını işaret ediyor (9).

Fuat Sezgin, yaptığı araştırmalarda amacını şöyle ifade etmektedir: “Ben bir kültür dünyasına mensubum. Bu kültür dünyasına yüzyıllardır zulmedildiğini, hakkının yendiğini, asla lâıyk olmadığı bir şekilde aşağılandığını gördüm. Bu kültür dünyasını, hakikaten olduğu gibi -ne eksik ne de fazla- dünyaya tanıtmayı kendime amaç edindim. Bu amacın bir bölümü dünya bilimine bir şey katmak fakat bir diğer bölümü koskoca bir insan topluluğuna kaybetmiş olduğu kendine saygıyı, kendine güveni, insan cemiyetindeki yerini hatırlatarak iade etmektir. Bunun için de çalıştım” (6). Buradan anlaşılacağı gibi amacının bilime hizmet etmekle birlikte İslam medeniyetinin diğer kültürler karşısındaki köklü birikimini açığa çıkarmak olduğu anlaşılmaktadır. Böylece İslam dünyasının batı dünyası karşısında kaybettiği umudunu, özgüvenini ve yaratıcılığını yeniden kazanacağını öngörmektedir (10,11). Fuat Sezgin, 12 Nisan 2004 ‘de İstanbul’da verdiği bir konferansında “Tek amacım İslam topluluğuna bağlı insanlara, özellikle Türklere ister dindar, ister dinsiz olsunlar, İslam bilimlerinin gerçeğini tanıtmak, onları benlik duygularını hırpalayan yanlış yargılardan kurtarmak ve onlara ferdin yaratıcılığına olan inancı kazandırmaktır”

ifadesiyle tarihin olduğu gibi bilinmesinin önemine değinmektedir (6). Fuat Sezgin bilim tarihinin olduğu gibi nakledilmesini söylerken, tarih sahnesinde yer alan milletlerin ve medeniyetlerin ardı sıra bir etkileşim içinde olduğunu kabul etmektedir. Bu zincirin halkalarına bakıldığında Mısır ve Babil bilimi Antik Yunan biliminin kökeni iken, Yunan bilimi de İslam biliminin kökenini oluşturmuştur. Batı medeniyetinin bilimsel gelişmesinde de İslam dünyasının aktarımları söz konusudur. (6). İslam medeniyetinin oluşumunda Yunan ve Helenistik bilim ve felsefe geleneği ile Bizans, Pers, Asya, Çin ve Hint kültürlerinin derin izleri belirgindir (7). Aynı şekilde bakılacak olursa, Batının 12. yüzyıldan başlayıp Rönesans ile zirveye ulaşan bilimsel gelişiminin arkasında da İslam dünyasının bilimsel faaliyetlerinin varlığı ve etkisi göz ardı edilemez. Sezgin bilim tarihi için; “bunun tek bir ulusun veya uygarlığın eseri olmayıp, bilimin Mezopotamya’da doğduğunu, oradan eski Yunan’a göç ettiğini, eski Yunan’dan İslâm dünyasına geldiğini; oradan da tekrar Avrupa’ya dönüp ve bu arada sürekli bir biçimde geliştiğini ifade etmiştir (6). Sezgin, bilimler tarihinin bir bütün olduğu hususunda şu açıklamayı yapmıştır: “Ben altmış yıllık çalışma hayatım sırasında her gün biraz daha fazla İslam uygarlığını tanımanın ve tanıtmmanın Batı dünyasına ulaşma davası bakımından en sağlam daha doğrusu tek yolu olduğuna inandım. Bugünkü bilgime göre, genç Batı uygarlığını İslam uygarlığının değişik coğrafi ve iktisadî şartlar altında gerçekleşen devamı olarak görüyorum. Bu anlamda İslam bilimleri Yunan bilimlerinin devamı olarak gelişti. Diğer taraftan Yunan bilimlerinin temelini eski Mısır ve Babilonya bilimlerine dayandığını bilimler tarihi ortaya koyuyor. Benim için bilimler tarihi bir bütündür” (6).

Avrupa kültür tarihi incelediğinde, bilim tarihinin en önemli icatlarının 13-15. yüzyıldaki bilginlerine dayandırmaktadır. Sezgin, Bilim tarihi içerisindeki birçok keşfin ve yazılan Arapça eserin tercümesinin yapıldığı ancak telifinin Müslüman isimlerinin gizlenerek Avrupalı ya da Yunanlı bilginlerin adıyla

çok uzun süre yayınlandığını ifade etmiştir. Böylece ortaya konulan birçok bilimsel kazanımın gerçek sahibinin anlaşılması gizemli kalmaktadır. Bu yaklaşımın Avrupa’da bilim etiğinin yerleşmemiş olduğunun en önemli göstergesi sayılabilir. Halbuki İslam bilim dünyasının en karakteristik özelliklerinden birinin eser sahibinin anılması, atf yapılması ve kaynak gösterme geleneğinin varlığıdır. Bu gerçek, bilimler tarihinde göz ardı edilmektedir. Bir örnek olarak Tunuslu ve tıptan anlayan bir tacirin Müslümanların yazdığı 25 tane önemli tıp kitabını rahiplere Latince olarak çevirttiğini ve bu kitaplara ya kendi adını ya da eski Yunan otoritelerinin adını verdiğini ortaya koymuştur (6).

Fuat Sezgin, 17. yüzyıldan itibaren Batı dünyasının kendisini İslam dünyasından yüce görmeye başladığını, Avrupalıların bu durumu Rönesans (Renaissance; yeniden doğuş) kavramı ile açıkladığını ifade etmiştir. Batının bilimsel ilerleme hamlesini doğrudan Yunan bilimlerinin Latince’ye tercüme edilmesine bağlamıştır. Batı dünyasının İslam dünyasına karşı bu tutumunun ideolojik histerilerden kaynaklandığını düşünen Sezgin, İslam dünyasının bilimsel geçmişinin güçlü olduğunu belirtmiştir. Bu hususla ilgili olarak Sezgin, şöyle bir değerlendirmede bulunmuştur: “Bütün geçmiş büyük uygarlıklarda olduğu gibi İslâm uygarlığı da politik, jeopolitik ve ekonomik koşullarla 16. yüzyıldan itibaren bir yıpranma çağı içine girmiştir. Uygarlık bayrağını taşıyacak ardılı kendisi geliştirmiştir. Şimdi o uygarlığın bugünkü ve yarınki kuşakları bu ardılın başarısı önünde aşağılık ve yabancılık duygusuna düşmeden ondan hızla öğrenmek, ona ulaşmak gereksinimi ile karşı karşıya bulunmaktadır” (6,12).

Bu yanlı yaklaşımların yanında Jean-Jacques Sedillot, Louis-Amelie Sedillot, Joseph-Toussaint Reinaud ve Franz Woepcke yanısıra özellikle diğer büyük oryantalist olan Eilhard Wiedemann yaptıkları derin araştırmalar sayesinde, Arap-İslam kültür çevresinde icat edilmiş, kullanılmış veya geliştirilmiş alet ve cihazların prototiplerini inşa etmede öncülük yapmışlardır ve Arap-İslam bilim adamlarının bilim

tarihindeki yerlerini ortaya koymada çizdikleri perspektif yol gösterici olmuştur (13). Fuat Sezgin burada, Batılıların izlediği bu inkâr yaklaşımının tam tersine şunu ifade etmektedir: “Bizler, Arap-İslam bilim adamlarının kaynaklarını ve öncülerini, bildiğimiz kültürlerdeki durumun aksine, daha kolay ve açık bir şekilde tanıyabiliyoruz. Arap bilim adamları, kaynaklarının isimlerini tam olarak belirtmeyi ve öncülerini, özellikle Yunanları büyük bir saygı ve şükranla anmayı adet edinmişlerdi. Mesela, aksi takdirde Yunanların tanınmamış kalacak olan alet ve edevatının izine ulaşmamızı ve orijinali kaybolmuş Yunanca eserlerin fragmanlarını kaynak gösterme sayesinde yeniden kazanmamızı böylece olanaklı hale getirdiler”. Eilhard Wiedemann, 1917 yılında bu gerçek için; “Arapların Antik Çağ’dan kazandıkları bilgileri sadece tercüme yoluyla bize ulaştırdıkları ve buna önemli sayılabilecek bir yenilik eklemedikleri görüşüyle her defasında yeniden karşılaşılmaktadır” şeklinde yaptığı ifade ile bugün hem Batı’da hem de Arap-İslam kültür bölgesinde “bilimler tarihinde 800 yıllık Arap-İslam kültür çevresinin dışlanmışlığı, okul kitaplarında bunun kısıtlandığı ve tarihinin buna göre öğretildiğini görmekteyiz (13).

Fuat Sezgin bu konu ile ilgili şunu ortaya koymaktadır: “Arap-İslam kültürünün genel bilimler tarihi çerçevesindeki önemini vurgulamanın ve bunu kabul ettirmenin zor olduğu, bunun sadece Arap, Fars ve Türk dillerinde bize ulaşan yazılı kaynakların azlığı ve az bir bölümünün incelenmesi değil, bu bilimlerinin Batı dünyasında özellikle bu faaliyetin en aktif olduğu devrede, düşmanlıkla ve şiddetli bir yadsımayla karşılaşmıştı. Kısmî bir direnişe rağmen 19. yüzyıla kadar ısrarla ayakta kalan büyük ölçüde dinî motifli bu karşı koyucu akım, 16. yüzyıldan bu yana Avrupa’da bilimler historiografyasının (tarih yazımı, historiografi, tarih yapıtları yazımı ve tarihçilik kuram ve geçmişi) düşüncesini ve ortaya koyuluş tarzını derinden etkilemiş, şekillendirmiştir. Bu akım bağlamında bilim tarihçileri bariz bir şekilde ilk kez 18. yüzyılda adeta kelimenin tam anlamıyla, insanlık

düşünce tarihinde Arap-İslam bilimlerinin her türlü yaratıcı konumunu inkâr eden Rönesans kavramında bir evrensel-tarih görüşüne sürüklenmişlerdir” (13).

İslam dünyasında öne çıkan bilimsel başarı alanlarından biri de tıp ve hekimliktir. Fuat Sezgin, 5 ciltlik İslam’da Bilim ve Teknik Tıp eserinde tarihi seyri içerisinde tıp alanında yaşanan gelişmeleri ve bu araştırmaları yapan Arap-İslam bilim adamları ile yapılan adet ve edevat aşağıdaki başlıkta özetlenmiştir. Yüzlerce eser ve dünyayı gezerek edindiği bilgi ve tecrübe sayesinde ortaya koyduğu sonuçları da kendi kitabında kaynaklarıyla açıklamaktadır (13,14).

BİLİM TARİHİ VE TIP

Fuat Sezgin, bilim tarihinde Müslümanların dışlandığı gerçeğinden hareketle bu alandaki bir düzeltmenin ancak gelecekte geniş bir temel üzerinde yürütülecek araştırmalarla başarılacağı, bu tür araştırma sonuçlarının olabildiğince geniş ilgililer kitlesine ulaştırılabilmesi ile Arap-İslam fen bilimleri ve tekniği çerçevesinde kullanılmış, geliştirilmiş ve icat edilmiş araç-gereçleri tanıtmak, bize ulaşmış değillerse yeniden imal etmek bu araştırma sonuçlarını etkili şekilde aktarabilmek ile mümkün olabileceğini ifade etmektedir (13). Bir konferansında şunu vurgulamaktadır: “Deideman adındaki bir şahıs İslam dünyasının her ilim dalındaki çalışmaları, gelişmeleri ve başarıları hakkında iki yüz makale kaleme almıştır. Ancak bu makaleler çok zor ulaşılacak dergilerde yayımlandığı için kimsenin dikkatini çekmemektedir. Biz bunların tamamını beş ciltte topladık. Müslüman tıp tarihiyle alakalı 1000 tane makaleyi ise 100 ciltte topladık. Müslüman ilim camiası bunlardan haberdar olmalı ve bunları bilmeden bilimsel çalışma yapmamalıdır” (4).

İslam bilim tarihi ile ilgili asırlar içerisinde bazı gelişmeler ve ortaya konulan eserlerin Batı’ya etkileri yazarın kendi eserindeki yazımından aşağıda özetlenmektedir (13).

Yedinci yüzyılda; Müslümanlar, fethettikleri yerlerdeki şehrin sakinlerine karşı her zaman iyi davranıp, onların

bilimlerinden ve teknik bilgilerinden yararlanmışlardır. İlk dönem Emevi hükümdarlarının sarayında, örneğin 1. Muaviye dönemi (MS 661-680), İbn Asal, Ebū el-Hakem gibi Hıristiyan hekimler çalıştırılmıştır. 1. Mervan döneminde (MS 683-685), ilk kez bir tıp kitabı Arapça’ya tercüme edilmiştir. İskenderiyeli Ahron tarafından ders kitabı olarak Yunanca yazılmış bir eser, Gosios tarafından Süryanice’ye, Yahudi tabip Maserceveyh el-Basri tarafından iki bölüm daha eklenerek Arapça’ya aktarılmıştır. Bu çevirinin Halife Ömer b. Abdülaziz’in (MS 717-720) kütüphanesinde bulunduğu ve yabancı bilimin Arap-İslam kültür çevresinde resepsiyonunun (resepsiyon; bir toplumun kanunlarının başka bir toplum tarafından alınması; kabul etme, benimseme) başlangıç periyodu olarak Hicrî birinci yüzyılın üçüncü çeyreğini kabul edebiliriz. Franz Rosenthal 1965 yılında yabancı bilgiyi alıp benimsemenin altındaki teşvik faktörünü; 'Bilim İslam’da böylesine merkezî bir konuma yerleştirilmiş, hatta neredeyse dinî bir saygı görmüş olmasaydı, muhtemelen çeviri faaliyeti, olduğundan daha az bilimsel, daha az sürükleyici ve daha çok yaşamak için pek zaruri olanı almaya sınırlanmış olarak kalırdı” şeklinde açıklamaktadır.

Sekizinci yüzyılda; Sasanilerin ünlü bilim merkezi Cundişapur’un Halife el-Memun (MS 813-833) zamanına kadar hâlâ yaşamış ve hekimleri Bağdat’ta faaliyette bulunmuşlardır. Başhekim Curcis b. Cibrul b. Buhtişu, bazı tıp kitaplarının müellifi olup, ilerlemiş yaşına rağmen, Halife el-Manşur tarafından, bir mide rahatsızlığını tedavi için MS 765 yılında Bağdat’a çağırılmıştır. Yine bildirildiğine göre Yunanca’dan Arapça’ya birçok tıp kitabı çevirmiştir. Kendi telif ettiği kitapları ise Süryanca olarak kaleme almıştır.

Dokuzuncu yüzyılda; Tıp ve farmakoloji dikkate değer ölçüde gelişmiştir. Ebu Bekr er-Razi (865-925) kendi döneminin en önemli tabibidir. er-Razi, Kitab el-Havi (Liber continens) ve diğer birçok eseriyle tıp ve farmakoloji alanında hem kendi kültür çevresinde hem de eserlerinin Latince ve İbranice çevirisiyle Avrupa’da 17. yüzyıla kadar tartışmasız tıp otoritesi olarak kabul

edilmiştir. Ayrıca Cabir b. Hayyan'dan sonra Galen tıbbını birçok noktada eleştiren ikinci kişidir. Arap oftalmoloji biliminin haklı bir üne sahip uzmanı Julius Hirschberg, er-Razi'nin Kitab eṭ-Ṭıbb el-Mansuri eserinde ışık düşümünde göz bebeğinin daraldığını söyleyen ilk kişi olduğuna dikkat çekmektedir.

Onuncu yüzyılda; dünya tıp literatüründe bütün hastalıkların tedavisini kapsayan ilk “el kitapları” yazılmıştır Bunlar; Kâmil eş-Şına eṭ-Ṭıbbiyye (Ali b. el-Abbas el-Mecusi), et-Taşrif limen Acize an et-Telif (Ebu el-Ḳasım Halef b. Abbas ez-Zehravi) ve el-Mualecat el-Bukraṭiyye (Ebu el-Ḳasım Ahmed b. Muhammed eṭ-Ṭaberi) eserlerdir. el-Mecusi'nin eseri 11. yüzyılda Constantinus Africanus tarafından Salerno'da Liber pantegni adı altında Latince'ye çevrildi ve Avrupa'da yüzlerce yıl çevirmenin eseriymiş gibi görüldü. ez-Zehravi'nin eserinin cerrahlık konusunu işleyen 30. bölümü 12. yüzyılda Cremonalı Gerhard tarafından Latince'ye çevrildi ki bu Arap tıbbının Avrupa'daki en yaygın kitaplarından. et-Taberi'nin eseri Avrupa'ya Yakın Çağ'da ulaştı. Mesaliḥ el-Ebdan vel-Enfüs (Ebu Zeyd Ahmed b. Sehl el-Belḥi) isimli eser de bu yüzyılın en önemli çalışmalarından birisi olarak sayılabilir. Bu bilgin, psikosomatik konusunun (hastalıklarda ruhsal durumun rolü konusunun) erken dönem temsilcisi olarak görünmektedir.

Bu yüzyıldaki en büyük gelişmelerden birisi de oftalmoloji alanında olup, Ammar b. Ali el-Mevşili önemli 6 katarakt ameliyatı yapmıştır. Endülüslü hekim Süleyman b. Ḳasım İbn Cülcül'ün tıp tarihi (Ṭabaḳat el-Eṭṭıba vel-Ḳıḳema) eseri bu dönemdeki diğer önemli eserdir.

On birinci yüzyılda; Ebu Ali İbn Sina'nın (MS 1037) iki başyapıtı, “Tıp Kanunu (el-Ḳanun fi eṭ-Ṭıbb) ile, felsefe ve pozitif bilimler konusunda yazdığı Şıfa başlıklı ansiklopedik eseri (Kitub eş-Şıfa), Arap-İslam kültür çevresinin en önemli bilimsel başarıları arasında yer almaktadır. Julius Hirschberg bu kitap için; “Bu eser düzeni, doğruluğu nedeniyle fevkalade, oldukça hacimli ve cerrahlık dahil bütün tıp alanlarını kapsayan

eksiksiz bir öğretiler toplamıdır ve dünya literatüründe hemen hemen bir benzeri yoktur. Yunanlardan miras kalanlar derleme, belirli konulara ait özetler iken, el-Kanun tam bir bütünlüğe sahip bir yapıttır. Kanun 500 yıl boyunca geçerliliğini korurken, İbn-i Sina da Aristoteles ve Galen gibi hâkim bir pozisyonda bulundu” demektedir. Bu kitap 12. yüzyılda Latince'ye çevrildi ve 17. yüzyıla kadar Avrupa tıp bilimini etkiledi.

Hıristiyan göz hekimi Ali b. İsa el-Keḫḫal'ın (11. yüzyılın ilk yarısı) kitabı 800 yıl boyunca oftalmoloji alanında yazılmış eserlerin öncüsü ve en ilerisi olarak görülmektedir.

On üçüncü yüzyılda; Ali b. Ebu el-Ḳasım İbn en-Nefis el-Ḳuraşî'nin küçük kan dolaşımını keşfetmesi önemlidir. İbn en-Nefis'in bu keşfinin Michael Servetus (Miguel Servet) tarafından Christianismi restitutio (Viyana 1553) isimli eserine alındığını ve bu yüzden de bu kişinin yüzlerce yıl bu keşfin asıl sahibi olarak kabul edilmiştir.

Çok yönlü bir tabip ve çok dirayetli bir doğa tarihçisi olan Abdullaṭif b. Yusuf b. Muhammed el-Bağdadi (1162-1232) Kahire'deki ikameti esnasında, 1202 yılında veba salgınından ve kıtlıktan ölen insanların iskeletlerini inceleme fırsatı bulmuş ve bunu değerlendirmişti (Kitab el-İfade ve-el-İtibar fi el-Umur el-Müşahede ve-el-Ḳavadi el-Muayene bi-ArdMısr). Binlerce iskelet üzerinde yaptığı anatomik incelemelerinde öncülerinin ve özellikle Galen'in hatalarını ve belirsizliklerini ele almış ve bunların üzerine gitmiştir.

Tıp alanında Memlûk sultanı el-Melik el-Mansur Seyfeddin Ḳalavun tarafından 1284 yılında Kahire'de hastane yapılmış olup, Bağdat'taki Aḳudi Hastanesi (MS 981) ve Şam'daki Nureddin Hastanesi'nden (MS 1153) sonra İslam dünyasında o döneme kadar yapılan hastanelerin en gelişmişisi olmuştur.

On dördüncü yüzyılda; Tıpta, birçok konunun yanı sıra, enfeksiyonun mahiyeti hakkında net bir bilgi sahibi olunduğu izlenimi vardır. Müslüman İspanya'da, 1348 yılında batı Akdeniz ülkelerinin maruz kaldığı

çok yıkıcı veba salgını dolayısıyla bazı eserler ortaya çıkmıştır. Bunlardan bazıları şunlardır: Muḳniat es-Sail an el-Maraḳ el-Hail (Muḳammed Abdullah İbn el-Ḥaṭib, 1313-1374), Taḥsil el-Garaḳ el-Ḳaṣid fi Tafṣil el-Maraḳ el-Vafid (Aḥmed b. Ali İbn Ḥatime, ölümü 1369), Taḥḳik en-Nebe an Emr el- Vebe (Muḳammed b. Ali eş-Şeḳüri, doğumu 1327). Günümüze tam olarak ulaşmış ilk iki eser, bulaşıcı etki hakkında yazarlarının tecrübelerini aktarmaktadır.

Sadaka b. İbrahim el-Mıṣri eş-Şazili'nin (14. yüzyılın ikinci yarısı) oftalmoloji alanında kaleme aldığı oldukça hacimli ders kitabı el-Umde el-Kuḥliyye fi el-Emraḳ el-Başariyye adlı eseri “görme organının karşılaştırmalı anatomisinin ve fizyolojisinin nüve halini” ortaya koymaktadır.

14. yüzyılın başlangıcında Tenksükname-i İlhani der Funun-i Ulum-i Ḥitai isimli Farsça eser “Çin Bilimlerini” ele almakta ve yazarı olarak İlhanlılar'ın vezir-i azamı Reşideddin Faḳlallah b. İmaduddevle (1247-1318) adını taşımaktadır. Günümüze ulaşan bu kitap, girişte “Tenksükname”de özetlenen, ağırlıklı olarak mediko-farmakolojik 4 eserin Farsça çevirisi olarak ortaya koymaktadır.

On altıncı yüzyılda; Schipperges Arap tıbbının resepsiyonu Latin Orta Çağında nasıl gerçekleştiğini anlatırken, bunun 11. yüzyılda Salerno'da başladığını, Karl Sudhoff'un 1930 yılında “Ortaçağ Batı Avrupa tıbbı için kaderin bir lütfü” olarak nitelediği, din değiştirmiş bir Arap ve daha sonra Monte Cassino'da rahip olan Constantinus Africanus (yaklaşık 1087, Kartacalıdır) Irak ve diğer ülkelerde yürüttüğü çok yönlü bilimsel çalışmalar sonrasında Salerno'ya gitmiş, düzinelerce Arapça tıp kitabını beraberinde getirmiş veya arkasından gelmesini temin etmiş, 25'ten fazla kitabı Latince olarak yayma imkanına sahip olmuştur. Bunların çoğunu Constantinus kendi telifiymiş gibi, çok azını ise Yunan otoritelerin eserleriymiş gibi ortaya koymuştur. Bu kitapların en önemlisi el-Mecusi'nin Kâmil eş-Şina eṭ-Ṭıbbiyye veya el-Kunnaş el-Meleki (Latincesi Liber pantegni) ismini taşıyan hayli büyük hacimli tıp ders kitabıdır. K. Sudhoff bu eser için,

“Yunan tıbbının hiç tanımadığı, sanki bir kalıptan çıkmış, tam düzen ve mantıksal kavrayışla bir bütünlük arzeden bir eser” olarak ifade etmiştir.

TIBBİ ALETLER

Arapça kaynaklar tıp alanında Arap-İslam kültür dünyasında daha 9. yüzyılda ele alınan sorunların görselleştirilmesinde şekil kullanımına aşina olunduğuna yönelik örnekler sunmaktadır. Tıp tarihsel gelişim bakımından Endülüslü tabip ez-Zehravi'nin daha 10. yüzyılın sonuna doğru yazmış olduğu, tıbbın tamamını kapsayan kitabının cerrahiye ayrılmış olan 30. risalesinde 220'den fazla tıp aletini tarif etmiş ve resmetmiş olması son derece aydınlatıcıdır. ez-Zehravi sıklıkla, kendisi tarafından tarif edilen bir aletin kökenine ve isim taşıyıcısına işaret etmeyi ihmal etmemekte, her hekimin yeni aletler geliştirmesi gerekliliğini de vurgulamaktadır. ez-Zehravi bu aletleri tarif eden ve resimlerle donatan ilk, hatta belki de yegâne hekim olup cerrahi kitabı ile Avrupa'da İslam dünyasındaki ününden çok daha büyük bir üne mazhar olmuştur. Metin, telifinden hemen hemen 200 yıl sonra Gerhard tarafından Latince'ye çevrilmiştir. Bundan çok da uzun olmayan bir süre sonra cerrahi konusunda batıdaki ilk önemli eser yayınlanmıştır: Guglielmo de Saliceto (1275 civarı)'nın Cyurgia ve Guido de Cauliaco (ölümü 1368)'nin çok daha kapsamlı eseri izlemiştir. Kuşkusuz er-Razi (ölümü 925), el-Mecusi (10. yüzyılın son çeyreği) ve İbn-i Sina (ölümü 1037)'nin kitaplarının bu iki batı kaynaklı esere olan etkisi ez-Zehravi'ninkinden daha büyüktür. Tıp aletlerinin tarif ve çizimleri ile tıbbi tedavi sahnelerinin zenginliğini gösteren eseri, Avrupa kütüphanelerinde hayret verici ölçüde yaygındır. Daha sonra çokça Avrupalı yazar bu eserleri tercüme edip yeni alet keşifleri yapmıştır. Latince çevirinin Viyana Avusturya Milli Kütüphanesi'ndeki S.N. 2641 ve Budapeşte Üniversite Kütüphanesi'ndeki Cod. 15, en az iki yazmanın ve bunlardan başka Osmanlı Hükümdarı Fatih Sultan Mehmet için 1465 yılında Şerafeddin Sabuncuoğlu tarafından hazırlanan Türkçe

redaksiyonunun tıbbi tedavi sahnelerinin renkli resimlerini içermesi tıp tarihi bakımından dikkate değerdir. Koleksiyonumuzun oftalmolojik aletlerinin modelleri arasında ez-Zehravi'nin Taşrif'inin çizimleri yerine, Halife b. Ebi el-Mehasin el- Halebi (1275'den öncesi)'nin Kitab el-Kafi fi el-Kuhl isimli eserindeki çizimlere dayanarak oluşturulmuş bir çok model bulunmaktadır.

Buna benzer çokça tercüme ve model şekillerinin aktarımıyla ilgili detaylı kaynakları eserinde ve maketlerini kurduğu müzede bulmak mümkündür (3) (Tablo 1). Bazı ünlü tabiplerin portreleri de Tablo 2'de gösterilmektedir (14).

SONUÇ

Fuat Sezgin 2004 yılındaki bir konferansını şöyle tamamlamaktadır: “Bütün geçmiş büyük uygarlıklarda olduğu gibi İslam uygarlığı da politik, jeopolitik ve ekonomik koşullarla 16. yüzyıldan itibaren bir yıpranma çağı içine girdi. Uygarlık bayrağını taşıyacak ardılı kendisi geliştirmişti: Şimdi o uygarlığın bugünkü ve yarınki kuşakları bu ardılın başarısı önünde aşağılık ve yabancılık duygusuna düşmeden ondan hızla öğrenmek, ona ulaşmak gereksinimi ile karşı karşıya bulunuyor (6).









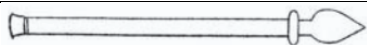





Fuat Sezgin kaleme aldığı onca eserle ilgili olarak, özel sohbetleri veya söyleşilerinde şunu vurgulamaktadır: Avrupa'da 13. yüzyılda kilise, Aristo'nun eserlerinin okunmasını yasaklamış ve insanlar bunları gizli gizli okumuşlardır. İslam tarihinde kesinlikle böyle bir şey yaşanmamış, aksine bu tür eserlerin okunması teşvik görmüştür. Buna rağmen yukarıda zikrettiğimiz sebeplerle Müslümanlar gerilemiş Batı ise Müslümanlardan öncülük bayrağını devralmıştır. Bu tamamıyla tarihi bir hadisedir ve bütün cemiyetlerin başına gelmektedir. Batıların bugün geldikleri seviye muhteşemdir. Bunun ne kadar devam edeceğini bilmiyoruz, ancak bizi ümitsizliğe ve kızgınlığa sevk etmemelidir. Bu tarihi hadiseyi olduğu şekliyle iyi değerlendirmeli ve hele hele geri kalışımızın İslam dininden yahut İslam dünyasının bünyesinden

kaynaklandığı fikrini yıkmalı, böylece yeni bir çalışma merhalesinin çabası içine girmeliyiz” (4). “Bilim tarihine geçmişte katkı yapan medeniyetin mirasçısı olarak bugün de Müslümanlar bilim dünyasında sadece kendileri için değil tüm insanlığın yararına bir şeyler yapacak bir medeniyet projesi fikrine sahip olmaları gerekir” (15). Bir öz değerlendirme bulunulacak ise Batı dünyası Rönesans ve Reform hareketiyle birlikte bilim ve felsefe alanında yeniden doğuşu başlatırken, İslam dünyası önce duraklama sonra da gerileme sürecine girmişti. Bu geri kalış zamanla iyice bir çöküşü beraberinde getirmiştir (16,17).





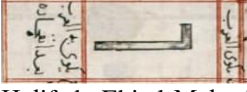
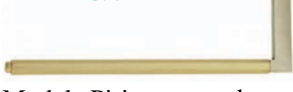






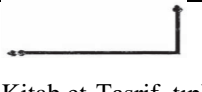

2019 yılının Türkiye'de “Prof. Dr. Fuat Sezgin Yılı” olarak ilan edilmiş olması bilim tarihine adanmış bir dâhinin anlaşılması ve akademik hayatın bu anlamda ivmelenmesinde çok önemli bir aşama olmuştur. Böylesine önemli ve onurlu bir işlemin 800'den fazla etkinlikle koordinasyonunu üstlenen Kırıkkale Üniversitesi'nin rektörü de etkinlikler ile esas amacın “rahmetli Fuat Sezgin'in gerçek bir züht ile dünya nimetlerinden feragat edebilmesi, zamanın değerini ifade için bütün ilmî çalışmaları süresince günde 16-17 saat çalışması, her türlü zorluk karşısında kendi tanımı ile “tatlı sabır” gösterilmesi ve elbette medeniyetimizin anlaşılması olmadan dünya medeniyetini anlayamayacağımız düşüncesinin tüm dünyaya anlatılması süreci”ne katkı olduğunu vurgulamıştır (18).

İslam dünyasının yeniden bilimde öncü olabilmesinin yolu, geri kaldığı bilim ve felsefe alanında yeniden kullerinden doğan tasviriyile, Mustafa Kemal Atatürk'ün betimlemesindeki muasır medeniyet zihniyetine dönüşle mümkün olabilir. Bilimi düştüğü yerden kaldırmak için, geçmişin analizinin iyi yapılması, tarihi geçmişinin bilinmesi ve buna göre yeni bir heyecana sarılması gerekliliği çok kıymetli, çok vefakâr, cefakâr, azimli bir insan olan Fuat Sezgin hocamızın bunca eserinde dünyaya ama esasen bizlere haykırdığı gerçektir.















Tablo 1: Arap-İslam Bilimleri Tarihi Enstitüsü Aletler Koleksiyonu Kataloğu. Bazı katalog örneklemeleri ve müze eserleri modellemeleri (14)

Alet ve edevat adı	Katalog	Müze modelleri
Koter (mikvat mismariyye) El tırnağı formunda	 ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif	 Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 120 mm. (Envanter No: H 1.10)
Koter (mikvat fi keyy el-қademeyn ve-s-saqeyn) Ayakları ve baldırları tedavi etmek için	 ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif Paris, İstanbul ve Oxford yazmalarından	 Model: a) Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 121 mm. (Envanter No: H 1.06-1)
Koter (mikvat şağire sikkiniyye li-keyy şikağ eş-şefe) Dudak çatlaklarını tedavi etmek için	 ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif	 Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 118 mm. (Envanter No: H 1.01)
Kargı (harbe) Deri altındaki şişkinliği yarmakta ve kesip almaktadır.	 Halife, el-Kafi, yazma Yeni Cami	 Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 121 mm. (Envanter No: H 2.17)
Koter (mikvat el-lağve) Yüz felcinde kullanmak için	 ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif	 Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 120 mm. (Envanter No: H 1.09)
Neşter (mibda' li-kağ' ez-zafra ve-nutüv lahm el-amak) Kanat deriyi kesip almak için	 ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif Paris yazmalarından	 Modelimiz: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 141 mm. (Envanter No: H 2.06)
Koter (fi keyy en-naşür ellezi fi maak el-ayn) Gözyaşı bezindeki fistüllerin tedavisi için	 ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif	 Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 135 mm. (Envanter No: H 2.01)

Tablo 1 (devamı)

Makas (mikaşş) Göz kapakları için. Uzunluğu göz kapağından kesilerek alınan parça ölçüsündedir		Halife, el-Kafi, yazma Bibliothèque nationale		Modeli: Paslanmaz çelik, Uzunluk: 119 mm. (Envanter No: H 2.08)
Çatallı alet (ale zat eş-şubeteyn) Kırık dişleri çıkarmak için		ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif		Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 116 mm. (Envanter No: H 9.17)
Koter (mikvat el-ğarab) Gözyaşı fistülleri için		Halife b. Ebi el-Mehasin el-Halebi el-Kafi fi el-Kuhl isimli eserinde (1275 öncesi)		Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 113 mm. (Envanter No: H 2.04)
Temizleyici Gözyaşı fistülleri için		Halife b. Ebi el-Mehasin el-Halebi el-Kafi fi el-Kuhl isimli eserinde (1275 öncesi)		Model: Paslanmaz çelik ve ahşap. Uzunluk: 122 mm. (Envanter No: H 2.05)
Neşter (mibda) Yuvarlak başlı neşter (mudevver er-res) Halife'ye göre, kabarcığı (şirnak) kökünden kazımaya yaramaktadır.		ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif		Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 118 mm. (Envanter No: H 1.01)
Orak (mincel) İki göz kapağı arasındaki yapışıklığı açmak için.		Halife b. Ebi el-Mehasin el-Halebi el-Kafi fi el-Kuhl isimli eserinde (1275 öncesi)		Model: Paslanmaz çelik. Uzunluk: 113 mm. (Envanter No: H 2.09)
Koter (Nokta) (el-mikvat elleti tüsemma en-nukhta) Kulak ağrıların tedavisi için.		Kitab et-Taşrif, tıpkıbasımı		Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 119 mm. (Envanter No: H 4.07 ve H 4.01)

Tablo 1 (devamı)

Balta Göz hastalıklarında hacamat için bir bıçak		
	Halife b. Ebi el-Mehasin el-Halebi el-Kafi fi el-Kuhl isimli eserinde (1275 öncesi)	Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 119 mm. (Envanter No: H 2.22)
Toplaç Rahatsız edici kılların toplanması		
	Halife b. Ebi el-Mehasin el-Halebi el-Kafi fi el-Kuhl isimli eserinde (1275 öncesi)	Model: Paslanmaz çelik, parlatılmış. Uzunluk: 121 mm. (Envanter No: H 2.16)
Sondalar (kaşaşır)		
	Kitab et-Taşrif, yazma Veliyeddin No.2491:107b.	Model: Gümüş. Uzunluk: 23 cm (Envanter No: H 5.01)
Makas Benzeri Alet (ale tuşbihu el-miqaşş) Bademcikleri ve diğer yutak tümörlerini çıkarmak için		
	ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif tarifi, Leclerc'in çizimi ve Beşirağa (İstanbul) yazmasından	Model: Paslanmaz çelik hareket edebilir perçinlenmiş. Uzunluk: 168 mm. (Envanter No: H 4.05)
Katarakt İğnesi (miqdağ)		
	ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif	Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 122 mm. (Envanter No: H 2.13)
Neşter (mibda') Bademcikleri sıyrıp çıkarmak için (Tonsillektomie).		
	ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif tarifi, Leclerc'in çizimi ve Beşirağa (İstanbul) yazmasından	Model: Pirinç ve paslanmaz çelik. Uzunluk: 130 mm. (Envanter No: H 4.04)
Çengel Biçimli Alet (ale tuşbihu el-kelalib) Boğaz bölgesinden yabancı cisimleri çıkarmak için pense		
	ez-Zahravi (10. yüzyıl) Kitab et-Taşrif Paris yazmalarından	Model (a): Paslanmaz çelik hareket edebilir perçinlenmiş. Uzunluk: 320 mm. (Envanter No: H 4.13)

Tablo 2: Arap-İslam Bilimleri Tarihi enstitüsü Aletler Koleksiyonu Kataloğu. Bazı ünlü tabiplerin portreleri (14)

İşhak b. İmran



İşhak b. İmran, 296/907 yılından önce Kayravan'da ölmüş olan Bağdatlı bir tabip. Schedel'in 1493 tarihli Weltchronik (Dünya Tarihi)'inde tamamıyla isabetli olarak "tedavi konusunda (eser) yazmış" ve "oldukça meşhur tabip Isaak ben imiram" olarak resmedilmekte

Ebū Bekr er-Razi



Ebū Bekr er-Razi'nin, Latinceleştirilmiş Rhazes (hekim, kimyacı ve filozof, ö. 313/925), Avrupa kaynaklı bir portresi, kendisinin 1486 yılından itibaren birçok kez basılmış olan tıp ansiklopedisi el-Havi (Liber Continens)'nin tercümesinden

Ebū Qasım ez-Zahravi



Ebū Qasım ez-Zahravi (10. yüzyıl)'nin, Latinceleştirilmiş Albucasis, muhtemelen 15. yüzyıldan gelen Avrupalı bir resmi. Kitab et-Taşrif isimli kitabının cerrahi hakkındaki aşağıda birçok kez alıntılanacak bölümü Avrupa tıbbını çok derinden etkilemiştir.

Ebū Ali İbn-i Sina



Latin Batıda Avicenna olarak tanınan Ebū 'Ali İbn Sina (ö. 428/1037)'nin Avrupalı bir portresi. Bu portre el-Şanūn fi et-Tıbb (Canon Medicinæ)'nın Latince çevirisine yapılmış girişin baş harfini süslemekte, Venedik 1483

Haly Abbas (Ali b. el-Abbas el-Mecūsi



Haly Abbas (Ali b. el-Abbas el-Mecūsi, ö. 1000'e doğru) ve Constantinus Africanus (ö. 1087), başlık sayfası bu resmi taşıyan eserin yazarı Ysaac (İşhak b. Süleyman el-İsra'ili, ö. 932) ile birlikte. Sözkonusu olan Kitab el-Ağziye isimli eserinin Latince çevirisidir, Omnia opera ysaac içerisinde basılmıştır, Lyon 1515



Resim, kaynak 19'dan alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kocabaş S. Ömrünü ilme vakfetmiş bir âlim: Mehmet Fuat Sezgin. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2019;21(Prof. Dr. Fuat Sezgin Özel Sayısı):80-93.
2. Arslan TY. İslâm araştırmalarına adanan bir asırlık hayat: Fuat Sezgin (1924-2018). İslâm Araştırmaları Dergisi. 2019;41:201-205.
3. İslam Bilim Tarihi Araştırmaları Vakfı Müzesi. Tıp eserleri ve 360⁰ sanal turu. 15.12.2019: <http://www.ibtav.org/eserler/?sayfa=7>.
4. Karahan A. "İslâm medeniyetinin duraklama sebepleri" konferansı; Fuat SEZGİN, Prof. Dr. Hadis Tetkikleri Dergisi. 2003;1(2):2015-211.
5. Özden HÖ. Prof. Dr. Fuat Sezgin ve geçmişten geleceğe Türk-İslam bilimine katkıları. Bilimname XXXIX. 2019;3:7-34.
6. Sezgin F. İslam kültür dünyasının bilimler tarihindeki yeri, TÜBA Forumu, Sıra No:29, 1.baskı. Ankara. Türkiye Bilimler Akademisi, 2004.
7. Saygılı S. Doğu ve batı düalizminde İslam medeniyet tarihinin oksidentalist düşünürü Fuat Sezgin ve bilim tarihi anlayışı. Temaşa Erciyes Üniversitesi Felsefe Bölümü Dergisi. 2019;10:10-31.
8. Sezgin F. İslam bilimler tarihi üzerine konferanslar. Berктаş Z ve İnceoğlu T, Eds. İstanbul. Timaş Yayınları, 2012.
9. Bayraktar L. Prof. Dr. Fuat Sezgin'in ardından bilim ve bilim tarihi kültürü üzerine. Türk Yurdu. 2018;372:46-49.
10. Güzeleğlü T. Fuat Sezgin'in bilim ve bilim tarihi anlayışı. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2019;21(Prof. Dr. Fuat Sezgin Özel Sayısı):94-100.
11. Ural Ş. Bilim tarihi, kültürel zaman ve Fuat Sezgin. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2019;21(Prof. Dr. Fuat Sezgin Özel Sayısı):133-39.
12. Saygılı S. İslam bilim tarihi üzerine idealist bir bilim insanı Fuat Sezgin ve yaşamı üzerine bir değerlendirme. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2019;21(Prof. Dr. Fuat Sezgin Özel Sayısı):27-40.
13. Sezgin F. İslam'da Bilim ve Teknik, Arap-İslam Bilimleri Tarihine Giriş (Cilt I). 1. baskı. Ankara, Türkiye Bilimler Akademisi, 2007.
14. Sezgin F. İslam'da Bilim ve Teknik: Arap-İslam Bilimleri Tarihi Enstitüsü Aletler Koleksiyonu Kataloğu (Cilt IV). 1. baskı. Ankara, Türkiye Bilimler Akademisi, 2007.

15. Topçu İ. Örnek bir bilim insanı olarak Fuat Sezgin'in çalışma disiplini ve bilime katkıları. Cumhuriyet Uluslararası Eğitim Dergisi. 8(4):1201-12.
16. Akdemir A. Fuat Sezgin ve bilim tarihi algısı. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2019;21(Prof. Dr. Fuat Sezgin Özel Sayısı):118-124.
17. Kenan S. İslam dünyasının duraklama sebepleri üzerine ünlü ilimler tarihçisi Fuat Sezgin'i dinlemek. Değerler Eğitimi Dergisi. 2003;1(4):73-98.
18. Aslan E. 2019 Prof. Dr. Fuat Sezgin yılı. Açık Medeniyet (Open Civilization). 2019;12:44.
19. Bilim tarihinde putları kıran adam: Fuat Sezgin. Açık Medeniyet (Open Civilization) (İbn Haldun Üniversitesi Aylık Gazetesi). 2019;12:4-7.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

YIL: 2019 CİLT: 21 YAZAR İNDEKSİ

Yazar Soyadı Adı	(Sayı): Sayfa	Yazar Soyadı Adı	(Sayı): Sayfa
Ağca CA	(3):359	Gökçen M	(2):148
Akbulut Y	(2):218, 249	Gökçınar NB	(2):218, 249
Akgün Z	(3):406	Gökşen D	(1):109
Akkaya S	(1):126	Gül S	(1):90
Aktaş FC	(2):173	Gündoğan S	(2):269
Alparslan M	(2):269, 273	Güngüneş A	(3):406
Alpua M	(1):22, 52	Güreşçi K	(2):139
Altundağ Ö	(1):28	Hekimoğlu A	(2):139
Altunkaya C	(2):183, (1):65	Hekimoğlu B	(2):139, (3):417
Arıkan H	(2):173	İbiloğlu İ	(3):291
Arslan S	(3):353	İlhan Ç	(2):261
Arslanhan O	(2):261	Kaçmaz B	(1):90
Asal N	(2):167	Karabekmez GL	(3):302
Aydın G	(2):130, 269, 273	Karaca G	(1):65, 95
Aydın O	(2):130, (1):65,73, 95	Karaca ŞB	(3):302, 340
Aydımuraz K	(1):95	Karadeniz M	(2):226
Badem ND	(2):239	Karadeniz TB	(2):226
Bakar B	(2):183	Karakeçi A	(2):156
Balcı M	(3):347	Karakuş K	(1):37
Bayrak M	(2):254	Karakuş Ö	(3):377
Belgin CA	(3):332	Karamercan MA	(3):276
Bilgili MYK	(1):9	Karatay E	(1):37, (2):233
Birgi E	(2):139, (3):417	Karslı F	(1):85
Boyunağa H	(1):95	Katırcı Y	(1):1, (3):276
Bulut DG	(3):313	Kaygusuz S	(1):90, (2):239, (3):432
Burulday V	(1):22	Keseroğlu K	(3):417
Büyükköçak Ü	(2):130	Kılıç D	(1):28
Can A	(3):359	Kılinc CY	(1):80
Canbeyli İD	(3):395	Kırcı M	(3):359
Cerit L	(2):195	Koç DÖ	(1):37
Coşkun B	(1):85	Koç S	(2):218
Coşkun F	(1):102, (3):276	Koçak YF	(2):269
Cömert E	(2):269	Korkmaz MH	(3):417
Çadırcı K	(2):254	Korkmaz Ö	(1):109
Çalışkan O	(1):90	Kösem M	(3):291
Çetinkaya H	(3):276	Kutlu G	(3):388
Çevik Y	(1):1	Kuzan ND	(3):340
Çıtırık M	(2):261	Küçüköztaş N	(1):28
Çimşir C	(1):85	Kültür T	(3):423
Çolak S	(2):130	Mehmet cantürk	(1):58
Çorbacıoğlu ŞK	(1):1	Muslu Ü	(1):14
Dağar S	(1):1	Neşelioğlu S	(1):95
Dağlı AT	(2):183	Oğurel T	(2):218, 249
Daphan ÇE	(1):95	Oktaş B	(2):173
Darcın Ş	(1):109	Onaran Z	(2):218, 249
Deveci D	(3):285	Ozan T	(2):156
Devrim T	(2):212, (3):347	Öcal B	(3):417
Doğan A	(1):22	Öcal R	(1):120
Doğanay M	(2):161	Öğden M	(1):126, (2):183, 202
Duran N	(3):302	Örnek N	(2):249
Durmaz H	(1):44, (2):139, (3):417	Özcan H	(2):261
Durmaz Ş	(3):406	Özdemir A	(1):126, (2):183, (3):325,353
Durmuş SÇ	(2):148	Özden H	(1):65
Ecemiş K	(1):90	Özdeş E	(3):432
Edis ÇT	(1):90	Özen S	(1):109
Ekşioğlu M	(2):226	Özgür R	(1):37
Emektar E	(1):1	Özkaçmaz S	(1):115
Erdem Y	(2):148	Özkal F	(2):249
Ereli Ö	(1):95	Özkaya F	(3):369
Ergun O	(2):139, (3):417	Öztürk DB	(1):90
Ergün U	(1):52	Özveren MF	(1):126, (2):183
Erol Ö	(1):90	Pehlivanlı F	(1):65, 73, 95, (2):130, (3):353
Gençay I	(2):130, 273	Pekcici MR	(1):65
Peker SA	(2):239		
Rahatlı S	(1):28		
Rrgün U	(3):388		

Yazar Soyadı Adı	(Sayı): Sayfa
Saraçođlu AG	(2):269
Sarı AS	(3):377, 395
Say B	(1):52, (3):388
Serindere G	(3):332
Sevgili U	(3):377, 395
Suna G	(3):423
Şahan MH	(3):325
Şahin AT	(2):269
Şahin R	(3):302
Şahin T	(2):226
Şahiner İT	(1):65
Şişman Y	(3):313
Tandoğan M	(1):1, (3):276
Tanođlu C	(1):120
Tatar EÇ	(3):417
Tepeođlu M	(1):28
Toprak MK	(1):120
Tulmaç ÖB	(2):161
Tunç T	(3):388
Utku ÖG	(2):233
Uzun H	(1):65
Ünal Y	(3):388
Vergili Ö	(2):173
Vural S	(1):102
Yalçın S	(1):28
Yaman S	(2):161
Yaralı O	(2):254
Yardımcı İ	(1):52
Yeral Mİ	(1):85
Yetiş T	(3):302
Yıldız İ	(3):291
Yılmazsoy Y	(3):353
Yokuş A	(1):115
Yumak Y	(3):359
Yüzbaşıoğlu Y	(3):276