

ÇUKUROVA ANESTEZİ

ve Cerrahi Bilimler Dergisi

JOURNAL OF ÇUKUROVA ANESTHESIA AND
SURGICAL SCIENCES

e-ISSN 2667-498X



Cilt 3 Özel Sayı 1
Haziran 2020



TORAKAL EPİDURAL ANESTEZİ VE BİLİNÇLİ SEDASYON ALTINDA
VIDEO YARDIMLI TORAKOSKOPİK CERRAHİ
Feride KARACAER
1-5

TORASİK HERPES ZOSTERE BAĞLI AĞRI OLGUSUNDA
ULTRASONOGRAFİ REHBERLİĞİNDE EREKTÖR SPİNA PLAN BLOĞU
Zafer GÜNDOĞDU, Zeynep ÖZKAN, Tamer GÜNDOĞDU
6-10

KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA NİTRİK OKSİT
KULLANIMININ KARDİYAK VE RENAL HASAR ÜZERİNE ETKİLERİ
Feride KARACAER
11-20

KALINTI VEYA HİPERPLAZİK TİMUS DOKUSUNUN TİMUS
MALİGNİTELERİNDEN AYIRIMI
Hıdır ESME
21-27

PARSİYEL TETRAZOMİ 18 (TETRAZOMİ 18P- İZOKROMOZOM 18)
OLAN OLGUDA ANESTEZİ YÖNETİMİ DENEYİMİMİZ
Ahmet GÜLTEKİN, İlker YILDIRIM, Ayhan ŞAHİN, M. Cavidan ARAR
28-32

PRİMER VEZİKOÜRETERAL REFLÜLÜ (VUR) VE DX/HA İLE BAŞARISIZ
ENJEKSİYON TEDAVİSİ SONRASI PRİMER VUR'LU ÇOCUKLARIN
URETEROVEZİKAL BİLEŞKESİNDE SİTOKİN PROFİLLERİNİN VE
ULTRAYAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
Mutlu DEGER, Volkan İZOL, Yurdun KUYUCU, Arbil ACIKALIN, İbrahim
Atilla ARIDOGAN, Sait POLAT, Nihat SATAR
33-45

VIDEO ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY WITH THORACIC
EPIDURAL ANESTHESIA AND CONSCIOUS SEDATION
Feride KARACAER
1-5

ULTRASOUND GUIDED ERECTOR SPINAE PLANE BLOCK IN THORACIC
HERPES ZOSTER RELATED PAIN MANAGEMENT
Zafer GÜNDOĞDU, Zeynep ÖZKAN, Tamer GÜNDOĞDU
6-10

EFFECTS OF NITRIC OXIDE ADMINISTRATION ON CARDIAC AND
RENAL INJURY DURING CARDIOPULMONARY BYPASS
Feride KARACAER
11-20

DIFFERENTIATION OF REMNANT OR HYPERPLASTIC THYMUS TISSUE
FROM THYMUS MALIGNANCIES
Hıdır ESME
21-27

OUR EXPERIENCE IN ANESTHESIA MANAGEMENT OF PARTIAL
TETRAZOMY 18 (TETRAZOMY 18P- ISOCHROMOZOM 18)
Ahmet GÜLTEKİN, İlker YILDIRIM, Ayhan ŞAHİN, M. Cavidan ARAR
28-32

COMPARISON OF THE CYTOKINE PROFILES AND ULTRASTRUCTURAL
CHANGES IN THE URETEROVESICAL JUNCTIONS OF CHILDREN WITH
PRIMARY VESICOURTERAL REFLUX AND CHILDREN WITH PRIMARY
VUR FOLLOWING FAILED INJECTION THERAPY WITH DX/HA
Mutlu DEGER, Volkan İZOL, Yurdun KUYUCU, Arbil ACIKALIN, İbrahim
Atilla ARIDOGAN, Sait POLAT, Nihat SATAR
33-45

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Özel Sayı 1 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Çukurova Anesthesia and Surgical Sciences

AMAÇ

Türkiye'de ve yurtdışında anestezi, algoloji, yoğun bakım ve cerrahi bilimler alanlarında yapılan nitelikli araştırma çalışmalarını, vaka sunumlarını ve derlemeleri ulusal ve uluslararası bilim ortamına sunarak duyurmak ve paylaşmak; ayrıca sürekli bir eğitim platformu oluşturarak bilimsel iletişimin gelişimine katkıda bulunmaktadır.

KAPSAM

Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi (J Cukurova Anesth Surg) dergisi yılda üç kez (nisan, ağustos, aralık ayları) online olarak yayınlanır. Gerekli durumlarda özel ya da ek sayılar da yayınlanabilir. Dergiye gönderilen makaleler bağımsız hakemler tarafından çift kör hakemlik değerlendirme sistemine göre değerlendirilmektedir. Hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel yazılara, internet aracılığıyla finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın serbestçe erişilebilir. Bu yazılar okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir. Yazarlar ve telif hakkı sahipleri, bütün kullanıcıların ücretsiz olarak erişim olanağına sahip olduğunu kabul ederler.

Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisine gönderilen tüm bilimsel yazılarda, **ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors)** tavsiyeleri ile **COPE(Committee on Publication Ethics)**'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartları dikkate alınmalıdır.

YAZIŞMA & İLETİŞİM

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz Cd.
No:142, 01240 Yüreğir/Adana
905317936241
anestezidergisi@gmail.com
merthan.tunay@saglik.gov.tr
http://dergipark.gov.tr/jocass

AİM

The aim of the journal is to announce offering of national and international scientific environment and share high quality research studies, case studies and reviews conducted in the field of anesthesia, pain medicine, intensive care and surgical sciences both in Turkey and abroad; and to contribute to the development of scientific communication by establishing a continuous educational platform.

SCOPE

Journal of Cukurova Anesthesia and Surgical Sciences (J Cukurova Anesth Surg) is published online three times a year (April, August, December). Special or supplement series may also be published where necessary. Manuscripts submitted to the journal are evaluated by independent peer reviews according to double blind peer review system. Scientifically reviewed manuscripts can be freely accessed through the internet without financial, legal and technical barriers. These manuscripts can be read, downloaded, copied, distributed, printed, scanned, linked to full texts, indexed, transferred as data to the software and used for any legal purpose. Authors and copyright owners agree that all users have free access.

All scientific papers sent to the Journal of Anesthesiology and Surgical Sciences should take into account the recommendations of the **International Committee of Medical Journal Editors and the International Standards for Editors (ICJME)** and **Authors of the Committee on Publication Ethics(COPE)**.

CORRESPONDENCE & CONTACT

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz Cd.
No:142, 01240 Yüreğir/Adana
905317936241
anestezidergisi@gmail.com
merthan.tunay@saglik.gov.tr
http://dergipark.gov.tr/jocass

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Özel Sayı 1 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Çukurova Anesthesia and Surgical Sciences

Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi listedeki dizin ve platformlarda taranmaktadır

ICI World of Journals
Crossref
Scilit
BASE
Academic Resource Index
Directory of Research Journals Indexing
Google Scholar
Türkiye Atıf Dizini
Türk Medline
Asos İndeks

Journal of Çukurova Anesthesia and Surgical Sciences is abstracted and indexed by the following international databases.

ICI World of Journals
Crossref
Scilit
BASE
Academic Resource Index
Directory of Research Journals Indexing
Google Scholar
Türkiye Atıf Dizini
Türk Medline
Asos İndeks

YAZIŞMA & İLETİŞİM

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz Cd.
No:142, 01240 Yüreğir/Adana
905317936241
anestezidergisi@gmail.com
merthan.tunay@saglik.gov.tr
http://dergipark.gov.tr/jocass

CORRESPONDENCE & CONTACT

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz Cd.
No:142, 01240 Yüreğir/Adana
905317936241
anestezidergisi@gmail.com
merthan.tunay@saglik.gov.tr
http://dergipark.gov.tr/jocass

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Özel Sayı 1 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Çukurova Anesthesia and Surgical Sciences

Editör

Uzm. Dr. Merthan TUNAY

İstatistik Editörü

Doç. Dr. Selim YILDIRIM

Yabancı Dil Editörü

Uzm. Dr. Ayşegül TURGAY

Alan Editörleri

Anestezi

Dr. Öğretim Üyesi Murat Türkeün ILGINEL

Dr. Öğretim Üyesi Demet LAFLI TUNAY

Doç. Dr. Feride KARACAER

Doç. Dr. Ebru BİRİCİK

Kalp Damar Cerrahisi

Dr. Öğretim Üyesi Metin YILMAZ

Dr. Öğretim Üyesi Serkan SÖNMEZ

Genel Cerrahi

Uzm. Dr. Uğur TOPAL

Kardiyoloji

Uzm. Dr. Özge TURGAY YILDIRIM

Nefroloji

Doçent. Dr. Mustafa SEVİNÇ

Editor in Chief

Dr. Merthan TUNAY

Statistics editors

Dr. Selim YILDIRIM

Language Editors

Dr. Ayşegül TURGAY

Section editors

Anesthesia

Dr. Murat Türkeün ILGINEL

Dr. Demet LAFLI TUNAY

Dr. Feride KARACAER

Dr. Ebru BİRİCİK

Cardiovascular Surgery

Dr. Metin YILMAZ

Dr. Serkan SÖNMEZ

General Surgery

Dr. Uğur TOPAL

Cardiology

Dr. Özge TURGAY YILDIRIM

Nephrology

Dr. Mustafa SEVİNÇ

YAZIŞMA & İLETİŞİM

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz

Cd. No:142, 01240 Yüreğir/Adana

905317936241

anestezidergisi@gmail.com

merthan.tunay@saglik.gov.tr

http://dergipark.gov.tr/jocass

CORRESPONDENCE & CONTACT

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz

Cd. No:142, 01240 Yüreğir/Adana

905317936241

anestezidergisi@gmail.com

merthan.tunay@saglik.gov.tr

http://dergipark.gov.tr/jocass

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Özel Sayı 1 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Çukurova Anesthesia and Surgical Sciences

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Doç. Dr. Özlem ÖZMETE
Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi
Doç. Dr. Çağla Bali ETİKE
Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi
Doç. Dr. Faruk KARATEKE
Vm Medical Park Mersin Hastanesi
Doç. Dr. Halil Hüseyin ÇAĞATAY
İzmir Göz Hastanesi Karşıyaka, İzmir
Uzm. Dr. Özge TURGAY YILDIRIM
Eskişehir Şehir Hastanesi
Uzm. Dr. Sultan SEVİNÇ
İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Feride KARACAER
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Ebru BİRİCİK
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dr. Öğretim Üyesi Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dr. Öğretim Üyesi Metin YILMAZ
TC Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi AD.
Dr. Öğretim Üyesi Murat Türkün İLGİNEL
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dr. Öğretim Üyesi Demet LAFLI TUNAY
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dr. Öğretim Üyesi Serkan SÖNMEZ
Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dr. Öğretim Üyesi Mustafa SEVİNÇ
İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

YAZIŞMA & İLETİŞİM

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz Cd.
No:142, 01240 Yüreğir/Adana
905317936241
anestezidergisi@gmail.com
merthan.tunay@saglik.gov.tr
http://dergipark.gov.tr/jocass

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Ph.D.(Assoc. Prof.) Özlem ÖZMETE
Baskent University Hospital, Anesthesiology and Reanimation, Adana
Ph.D. (Assoc. Prof.) Çağla Bali ETİKE
Baskent University Hospital, Anesthesiology and Reanimation, Adana
Ph.D. (Assoc. Prof.) Faruk KARATEKE
Vm Medical Park Mersin Hastanesi
Ph.D.(Assoc. Prof.) Halil Hüseyin ÇAĞATAY
İzmir Göz Hospital, Karşıyaka, İzmir
Özge TURGAY YILDIRIM Ph.D.
Ministry of Health Eskişehir city hospital, Eskişehir
Sultan SEVİNÇ Ph.D.
Ministry of Health, Şişli Hamidiye Etfal hospital, İstanbul
Ph.D.(Assoc. Prof.) Feride KARACAER
Çukurova University Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation, Adana
Ph.D.(Assoc. Prof.) Ebru BİRİCİK
Çukurova University Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation, Adana
Ph.D. (Asst. Prof.) Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN
Ministry of Health, Atatürk Hospital, Anesthesiology and Reanimation, Ankara Ph.D.
(Asst. Prof.) Metin YILMAZ
Ministry of Health Bilkent City Hospital, Heart and vascular surgery, Ankara
Ph.D.(Asst. Prof.) Türkün İLGİNEL
Çukurova University Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation, Adana
Ph.D. (Asst. Prof.) Demet LAFLI TUNAY
Çukurova University Faculty of Medicine Anesthesiology and Reanimation, Adana
Ph.D. (Asst. Prof.) Serkan SÖNMEZ
Aksaray University Hospital, Heart and vascular surgery, Aksaray
Ph.D. (Asst. Prof.) Mustafa SEVİNÇ
Ministry of Health, Şişli Hamidiye Etfal hospital, Nephrology, İstanbul

CORRESPONDENCE & CONTACT

Selahattin Eyyubi Mahallesi, Şht. Jnd. Er Gökhan Yılmaz Cd.
No:142, 01240 Yüreğir/Adana
905317936241
anestezidergisi@gmail.com
merthan.tunay@saglik.gov.tr
http://dergipark.gov.tr/jocass

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Özel Sayı 1 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Çukurova Anesthesia and Surgical Sciences

YAZIM KURALLARI

Makalenizi göndermeden önce yazım kurallarını ve yayın ilkelerini keskinlikle okuyunuz.

Kapak Sayfası: Başlık basit ve anlaşılır şekilde olmalıdır (Türkçe ve İngilizce). Tüm yazarların adı, soyadı ve unvanları, çalıştıkları kurumun adı ve şehri bu sayfada yer almalıdır. Bu sayfaya ayrıca "yazışmadan sorumlu" yazarın isim, açık adres, telefon, faks, mobil telefon, ORCID numarası ve e-posta bilgileri eklenmelidir. (ORCID numarası TRDizin tarafından mecburi tutulmuştur.) Kör hakem uygulaması nedeniyle, makale dosyasının ilk sayfasında sadece yazar bilgileri ve varsa makale ile ilgili notlar bulunmalı; makale metni, ikinci sayfadan itibaren başlamalıdır. Özet: Özet'in uzunluğu en fazla 250 kelime olmalıdır. Amaç, Materyal ve Metot, Bulgular ve Sonuç kısımları içermelidir. En az 3 (üç) kelimeden oluşacak anahtar kelimeler özet arasında bir satır boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Aynı kurallar İngilizce abstract içinde geçerlidir. (TRDizin kuralları gereği tüm makalelerde yapılandırılmış özet zorunluluğu vardır)

Araştırma makalesi biçimi; Giriş, materyal ve metot, bulgular, tartışma ve sonuç

Olgu sunumu biçimi; Giriş, olgu sunumu, öykü, testler, ilerleme, tedavi ve sonuç, tartışma-literatür tarama, öneriler

Derleme biçimi; Giriş, tartışma ve sonuç

Kaynakça Düzenleme

Yazarlar, kaynakların doğruluğundan kendileri sorumludur. Kaynaklar ayrı bir sayfaya yazılmalı ve yazı içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Cümle içerisinde isim verilmeyecek ise kaynak numarası cümle sonunda, nokta işaretinden önce üstsimge şeklinde verilmelidir.

Örnek:

-----profilaksisinde kullanılır²¹.

----- Fields ve ark.²⁸ sağlıklı, kilolu ve obez adolesanlarda----

Dergi kaynaklarında yıl, cilt, başlangıç ve bitiş sayfaları verilirken kitap kaynaklarında ise sadece yıl belirtilmelidir.

Örnek:

Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? Anesthesiology. 1999;91:109-18.

AUTHOR GUIDELINES

Please read the spelling rules and publication principles before submitting your article.

Cover Page: The title should be simple and understandable (in Turkish and English). Name, surname and title of all authors, the name and city of the institution they work for should be included on this page. The name, address, telephone, fax, mobile phone and e-mail information of the author should also be added to this page. On the first page of the article file, only the author information and, if applicable, the related notes should be found on the first page of the article. Article text should start from the second page. **Summary:** The abstract should have a maximum length of 250 words. The Objective should include Materials and Methods, Results and Conclusion. Keywords with at least 3 (three) words should be written with a space between the abstract.

Research article format; Introduction, material and method, findings, discussion and conclusion.

Case presentation format; Introduction, case report, history, tests, progress, treatment and outcome, discussion-literature review, recommendations

References

The authors themselves are responsible for the accuracy of the resources. References should be written on a separate page and should be numbered according to the order of transition. If the name is not given in the sentence, the source number should be given in superscript before the point sign.

Example:

(----- is used in prophylaxis²¹.)

(----- Fields ve ark.²⁸ sağlıklı, kilolu ve obez adolesanlarda-----)

Year, volume, start and end pages should be given in journal sources, but only the year should be stated in book sources.

Example:

(Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? Anesthesiology. 1999; 91: 109-18)

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Özel Sayı 1 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Çukurova Anesthesia and Surgical Sciences

YAZIM KURALLARI

İkiden fazla peş peşe gelen kaynak var ise ilk ve son olanları, aralarına "-" işareti konarak verilmelidir:

Örnek:

----- ihtiyatla hareket etme eğilimi olarak tanımlanmıştır¹⁻³.

Kaynaklarda yazarların tam soyadları ve adlarının ilk harfleri yazılmalıdır.

Örnek:

İlginel MT, Tunay DL, Güneş Y. Epilepside perioperatif yönetim ve anestezi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27:39-69.

Kaynaktaki yazar sayısı 3 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, yazar sayısının daha fazla olduğu durumlarda ilk 3 yazarın sonuna "et al." ibaresi konularak kaynak yazılmalıdır.

Örnek:

Koivuranta M, Läärä E, Snäre L, et al. A survey of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia. 1997;52:443-9.

Dergi isimleri Pubmed'e göre kısaltılmalıdır.

Örnek:

Br J Anaesth., Anesth Analg., J Pharmacol Sci.

Kaynakların ve yazılışlarının doğruluğundan yazarlar sorumludurlar. Kaynakların yazım şekli ve noktalama işaretleri aşağıda belirtilen örneklerle uygun olmalıdır.

Kaynak bir dergi ise; Yazar Soyadı büyük harfle tam olarak yazılmalı, adı ise sadece ilk harf ve büyük olacak şekilde yazılmalı. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış. Yıl;Cilt:İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası

Örnek:

İlginel MT, Tunay DL, Güneş Y. Epilepside perioperatif yönetim ve anestezi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27:39-69.

AUTHOR GUIDELINES

If there are more than two consecutive sources, the first and last ones should be given a "-" sign:

Example:

(-----ihtiyatla hareket etme eğilimi olarak tanımlanmıştır¹⁻³.)

References should contain the full surnames of the authors and the first letters of their names.

Example:

(İlginel MT, Tunay DL, Güneş Y. Epilepside perioperatif yönetim ve anestezi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27:39-69.)

If the number of writers in the source is 3 or less, all authors should be mentioned. the source should be written.

Example:

(Koivuranta M, Läärä E, Snäre L, et al. A survey of postoperative nausea and vomiting. Anesthesia. 1997; 52: 443-9.)
Journal names should be shortened according to Pubmed.

Example:

(Br J Anaesth., Anesth Analg., J Pharmacol Sci.)

Authors are responsible for the correctness of references and spelling.

Manuscripts and punctuation marks must comply with the following examples.

The source is a journal; The author should be written in full capitalization, and the first name should be written as first letter and larger. Title of article. The journal is abbreviated to Index Medicus. Year: Volume: First page number-Last page number

Example:

(İlginel MT, Tunay DL, Güneş Y. Epilepside perioperatif yönetim ve anestezi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27:39-69.)

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Özel Sayı 1 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Çukurova Anesthesia and Surgical Sciences

YAZIM KURALLARI

Kaynak bir kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

Örnek:

Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2007.

Kitaptan bir bölüm kaynak olarak kullanılmış ise; Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. InKitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. (Ed y ada Eds. Editör(ler)in ad ve soyadlarının başharf(ler)i): Bölümün ilk sayfa numarası-son sayfa numarası. Basım yeri, Yayınevi, Baskı yılı.

Örnek:

Phillips MK, Gain P. Hypertension and stroke. In Hypertension: Pathophysiology and Management, 2nd ed (Eds JH Laragh, BM Brenner):495-8. London, Ran Press, 1985.

Web sitesi kaynak olarak gösterilmiş ise;

Web sitesinin adı. Available from: Web sitesinin adresi. (accessed date)

Örnek:

World Health Organisation. (WHO). Obesity and overweight. Availablefrom: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Erişim tarihi:15Kasım2017.

Kaynak tez ise;

Yazarın soyadı adının başharfi. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı, Üniversite adı (üniversite ise), Yılı.

Örnek:

Tunay M. Kilolu ve obez kadınlarda grup görüşmelerinin vücut ağırlığına, iyilik haline ve sağlık denetim odağına etkisi (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2015.

AUTHOR GUIDELINES

If the source is a book;

Name (s) of the surname of the author (s). The name of the book. What is the pressure? Publication Place: Printing House, Publication Year.

Example:

(Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2007.)

If a chapter from the book was used as a source; Name (s) of the surname of the chapter author (s). Section title. The name of the book. What is the pressure? (First name and last name (s) of ed and Eds. Editor (s): First page number-last page number of the section. Printing place, Publisher, Year of printing.

Example:

(Phillips MK, Gain P. Hypertension and stroke. Hypertension: Pathophysiology and Management, 2nd ed (Eds JH Laragh, BM Brenner): 495-8. London, Ran Press, 1985.)

If the website is shown as source;

The name of the Web site. (accessed date)

Sample:

World Health Organisation. (WHO). Obesity and overweight. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Access date: 15October2017.)

The source thesis is;

First name of the author's surname. Title of the thesis (thesis). Name of the city, University name (if university), Year.

Example:

(Tunay M. Kilolu ve obez kadınlarda grup görüşmelerinin vücut ağırlığına, iyilik haline ve sağlık denetim odağına etkisi (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2015.)

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Özel Sayı 1 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Çukurova Anesthesia and Surgical Sciences

YAZIM KURALLARI

Tablolar:

1. Tablolar tek satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.
2. Her tablonun üstünde numarası ve açıklayıcı bilgi olmalıdır.
3. Tabloda kısaltmalara yer verilmişse bu kısaltmaların açılımı altyazı şeklinde tablonun altında ve alfabetik sıraya göre yer almalıdır.
4. Daha önce basılmış veya elektronik olarak yayınlanmış tablolardan yararlanıldığında hem yazarı hem de basımevinden yazılı izin alınmalıdır ve bu, dergi editörlüğüne faks veya posta ile gönderilmelidir.
5. Tablo içerisinde enlemesine ve boylamasına çizgiler kullanılmamalı, sadece üst ve altına düz çizgi çizilmelidir.
6. Tablolar yazı içerisindeki bilginin tekrarı olmamalıdır.
7. Tablolar yazının içine yerleştirilmiş halde gönderilmemelidir.
8. Tablolar her sayfaya bir tablo olmak üzere yazının gönderildiği dosya içinde olmalıdır.

Şekil Grafik Resim ve Altyazıları:

1. Altyazılar iki satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.
2. Metin içerisindeki sıralarına göre numaralandırılmalı ve şekil, grafik ve resimlerde kısaltmalara yer verilmişse, bu kısaltmaların açılımı altyazının altında ve alfabetik sıraya göre yer almalıdır.
3. Tablo, şekil ve grafikler yazının içine yerleştirilmiş halde gönderilmemelidir.
4. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır.
5. Daha önce basılı veya elektronik olarak yayınlanmış şekil, grafik ve resimlerden yararlanıldığında hem yazarı hem de basımevinden yazılı izin alınmalıdır ve bu dergi editörlüğüne faks veya posta ile gönderilmelidir.
6. Tanınacak şekilde görünen şahısların resimlerini kullanırken kendilerinden yazılı izin alınmalıdır.
7. Şekillere ait açıklamalar yazının gönderildiği dosyanın en sonuna yazılmalıdır.
8. Tablo, şekil ve grafiklerin yazıda nerede geçtiği belirtilmelidir.
9. Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.
10. Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg dosyası olarak sisteme eklenmelidir.
11. Resim ve fotoğraf dosyaları 100 pixel/inch, 8 cm eninde ve 300dpi çözünürlükten daha küçük değerde olmamalıdır.

AUTHOR GUIDELINES

Tables:

1. Tables should be written on a separate page with a single line spacing.
2. Each table should have number and descriptive information above it.
3. If abbreviations are given in the table, these abbreviations can be defined as subtitles under the table and alphabetical order.
4. When previously printed or electronically published tables are used, written permission must be obtained from both the author and the printer and this must be sent to the editor of the journal by fax or mail.
5. Transverse and longitudinal lines should not be used in the table, only a straight line should be drawn at the top and bottom.
6. Tables should not be repeated in the text.
7. Tables should not be placed in writing.
8. Tables should be in the file to which each post is sent to a table.

Figure Graphic Pictures and Subtitles:

1. Subtitles should be written on a separate page with two lines spaced apart.
2. Numbered according to the order in the text and abbreviations in figures, graphics and pictures, abbreviations should be placed in the alphabetical order below the subtitle.
3. Tables, figures and graphics should not be placed in the writing.
4. Magnification ratio and staining technique should be explained in microscopic pictures.
5. When using previously printed or electronically published figures, graphics and illustrations, written permission must be obtained from both the author and the printer, and should be sent to the editor of the journal by fax or post.
6. Written permission must be obtained when using the images of the persons to be recognized.
7. The explanations of the figures should be written at the end of the file to which the manuscript is sent.
8. Table, figure and graphs should be mentioned in the text.
9. The pictures / photos should be colored, the details should be clearly visible and clear.
10. Figures, pictures / photos are separate. jpg file should be added to the system.
11. Image and photo files should not be less than 100 pixel / inch, 8 cm wide and 300dpi.

ÇUKUROVA ANESTEZİ VE CERRAHİ BİLİMLER DERGİSİ

Cilt 3 Özel Sayı 1 Yıl 2020

E-ISSN 2667-498X

Journal of Çukurova Anesthesia and Surgical Sciences

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Olgu Sunumu

TORAKAL EPİDURAL ANESTEZİ VE BİLİNÇLİ SEDASYON
ALTINDA VİDEO YARDIMLI TORAKOSKOPİK CERRAHİ
Feride KARACAER
Sayfalar: 1-5

Olgu Sunumu

TORASİK HERPES ZOSTERE BAĞLI AĞRI OLGUSUNDA
ULTRASONOGRAFİ REHBERLİĞİNDE EREKTÖR SPİNA
PLAN BLOĞU
Zafer GÜNDOĞDU, Zeynep ÖZKAN, Tamer GÜNDOĞDU
Sayfalar: 6-10

Derleme

KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA NİTRİK OKSİT
KULLANIMININ KARDİYAK VE RENAL HASAR ÜZERİNE
ETKİLERİ
Feride KARACAER
Sayfalar: 11-20

Derleme

KALINTI VEYA HİPERPLAZİK TİMUS DOKUSUNUN TİMUS
MALİGNİTELERİNDEN AYIRIMI
Hıdır ESME
Sayfalar: 21-27

Olgu Sunumu

PARSİYEL TETRAZOMİ 18 (TETRAZOMİ 18P-
İZOKROMOZOM 18) OLAN OLGUDA ANESTEZİ YÖNETİMİ
DENEYİMİMİZ
Ahmet GÜLTEKİN, İlker YILDIRIM, Ayhan ŞAHİN, M.
Cavidan ARAR
Sayfalar: 28-32

Araştırma Makalesi

PRİMER VEZİKOÜRETERAL REFLÜLÜ (VUR) VE DX/HA
İLE BAŞARISIZ ENJEKSİYON TEDAVİSİ SONRASI
PRİMER VUR'LU ÇOCUKLARIN ÜRETEROVEZİKAL
BİLEŞKESİNDE SİTOKİN PROFİLLERİNİN VE
ULTRAYAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
Mutlu DEGER, Volkan İZOL, Yurdun KUYUCU, Arbil
ACIKALIN, İbrahim Atilla ARIDOGAN, Sait POLAT, Nihat
SATAR
Sayfalar: 33-45

Case Report

VIDEO ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY WITH
THORACIC EPIDURAL ANESTHESIA AND CONSCIOUS
SEDATION
Feride KARACAER
Pages: 1-5

Case report

ULTRASOUND GUIDED ERECTOR SPINAE PLANE BLOCK
IN THORACIC HERPES ZOSTER RELATED PAIN
MANAGEMENT
Zafer GÜNDOĞDU, Zeynep ÖZKAN, Tamer GÜNDOĞDU
Pages: 6-10

Review

EFFECTS OF NITRIC OXIDE ADMINISTRATION ON
CARDIAC AND RENAL INJURY DURING
CARDIOPULMONARY BYPASS
Feride KARACAER
Pages: 11-20

Review

DIFFERENTIATION OF REMNANT OR HYPERPLASTIC
THYMUS TISSUE FROM THYMUS MALIGNANCIES Hıdır
ESME
Pages: 21-27

Case Report

OUR EXPERIENCE IN ANESTHESIA MANAGEMENT OF
PARTIAL TETRAZOMY 18 (TETRAZOMY 18P-
ISOCHROMOZOM 18)
Ahmet GÜLTEKİN, İlker YILDIRIM, Ayhan ŞAHİN, M. Cavidan
ARAR
Pages: 28-32

Research Article

COMPARISON OF THE CYTOKINE PROFILES AND
ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE URETEROVESICAL
JUNCTIONS OF CHILDREN WITH PRIMARY
VESICOURTERAL REFLUX AND CHILDREN WITH
PRIMARY VUR FOLLOWING FAILED INJECTION THERAPY
WITH DX/HA
Mutlu DEGER, Volkan İZOL, Yurdun KUYUCU, Arbil
ACIKALIN, İbrahim Atilla ARIDOGAN, Sait POLAT, Nihat
SATAR
Pages: 33-45



TORAKAL EPİDURAL ANESTEZİ VE BİLİNÇLİ SEDASYON ALTINDA VİDEO YARDIMLI TORAKOSKOPİK CERRAHİ

VIDEO ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY WITH THORACIC EPIDURAL ANESTHESIA AND CONSCIOUS SEDATION

Feride KARACAER¹

[0000-0002-1048-6505](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.33)

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Feride KARACAER E-mail: feridekaracaer@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 26.05.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 11.06.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.06.2020

Cite this article as: Karacaer F. Torakal Epidural Anestezi ve Bilinçli Sedasyon Altında Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(E1),1-5. Doi: 10.36516/jocass.2020.33

Öz

Amaç: Entübe edilmemiş video yardımlı torakoskopik cerrahi, son yıllarda tüm dünyada yaygın popülerite kazanmaktadır. Bu cerrahi uygulamanın temel avantajı, genel anestezi, entübasyon travması, mekanik tek akciğer ventilasyonu ve kas gevşeticilerden kaynaklanan perioperatif yan etkilerden hastayı korumaktır. Bu olgu sunumunda, postoperatif solunum yetmezliği riski yüksek olması nedeniyle entübe edilmemiş video yardımlı torakoskopik cerrahi geçiren iki hastamızı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Entübe edilmemiş video yardımlı torakoskopik cerrahi, torakal epidural anestezi

Abstract

Aim: In recent years, non-intubated video-assisted thoracic surgery strategies are gaining popularity worldwide. The principal advantage of this surgical practice is to evade the perioperative adverse effect acquired from the influence of general anesthesia, intubation trauma, mechanical single-lung ventilation and the impact of muscle relaxants. In this case presentation we aimed to present the non-intubated video-assisted thoracic surgery performed in two patients with respiratory dysfunction.

Keywords: Non-intubated video-assisted thoracic surgery, thoracic epidural anesthesia

Giriş

Entübe edilmemiş (uyanık) VYTC, genel anestezi veya mekanik ventilasyon uygulanmadan, spontan soluyan hastalarda yapılan torasik cerrahileri tanımlamaktadır. Plevral effüzyon veya pnömotoraksın basit yönetiminden anatomik akciğer rezeksiyonları gibi daha kompleks olgulara uygulanan bölgesel anestezi yöntemleri ile bu cerrahi prosedürler yönetilebilmektedir¹. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, entübe edilmemiş VYTC'nin solunum fonksiyon bozukluğu olan hastalar için uygulanabilir ve güvenli olduğu bildirilmiştir¹⁻³.

Bu sunumda, postoperatif solunum yetmezliği riski olan ve pleural biyopsi yapmak amacıyla torakal epidural anestezi (TEA) ile VYTC uygulanan hastalardaki deneyimimiz paylaşılacaktır.

Olgular

OLGU 1: Over karsinomu olan ve pleural effüzyon nedeniyle pleural biyopsi planlanan 60 yaşında, 85 kg, 163 cm boyunda kadın hastanın oda havasında SpO₂: %90, takipneik ve efor kapasitesi sınırlı idi. Preoperatif solunum fonksiyon testinde (SFT) FEV₁: 0,80 lt/ %34,2, FVC: 0,98 lt/ %35,5, FEV₁/FVC: 81,20 idi. Operasyon odasında monitörize edildi, sağ radial arter kateterizasyonu yapıldı.

OLGU 2: Astım tanısı ve 40 paket/yıl sigara öyküsü olan 60 yaşında, 61 kg, 160 cm boyunda erkeğe pleural effüzyon nedeniyle pleural biyopsi planlandı. Oda havasında SpO₂: %90 ve efor kapasitesi sınırlıydı. SFT'de FEV₁: 0,99 lt/ %37, FVC: 1,69 lt/ %51, FEV₁/FVC: 58,23 idi.

Her iki hasta da Göğüs hastalıkları tarafından konsülte edildi ve ağır obstrüksiyon nedeniyle postoperatif solunum komplikasyon riskinin yüksek olduğu ve yoğun bakım ünitesinde yatak hazırlanarak operasyona alınmaları gerektiği bildirildi.

Her iki hastaya, torakal 6-7 aralığından epidural kateter yerleştirildi ve rejyonel anestezi amacıyla 7 ml %2 lidokain yapıldı. İntraoperatif dönemde nazal kanülle 2-4 lt/dk O₂ ve sedasyon amacıyla 5-10 mg/kg/saat propofol verildi. İntraoperatif dönemde periferik arteriyel oksijen saturasyonu takibi, end-tidal CO₂ takibi ve non-invaziv kan basıncı takibi yapıldı. Operasyon başlarken ve operasyon sonunda arteriyel kan gazı değerlendirildi. Torakal 2-8 seviyeleri arasında pinprick testi ile duyu kaybı kontrol edildi ve her iki hasta da sağ üst lateral pozisyona alındı. Midaksiller hat 7. interkostal aralıktan torakoport konularak operasyon kanallı kamera ile girildi, cerrahi olarak açık pnömotoraks sağlandı. Olgular 1'de biyopsi yapıldı, 1500 ml effüzyon mayisi boşaltıldı ve operasyon 18 dakika sürdü. Olgular 2'de ise biyopsi yapıldı ve operasyon 20 dakika sürdü. Cerrah tarafından her iki olguda da operasyon koşullarının "iyi" olduğu belirtildi. Hastalarda intraoperatif ve postoperatif dönemde hipoksi ve hiperkarbi gözlenmedi. Hemodinamik takipte hastaların operasyon sırasında ve postoperatif dönemde normotansif ve normokardik olduğu gözlemlendi. Postoperatif bakım ünitesinde 1 saat izlendikten sonra göğüs cerrahisi servisine gönderildiler. Servis takiplerinde herhangi bir problem yaşanmadı.

Tartışma

Hem minör hem de majör torasik cerrahi prosedürler için VYTC'nin geliştirilmesi, invaziv girişimleri ve cerrahi stresi azaltmak için itici bir güç olmuştur. Beraberinde torasik anestezi yöntemleri de geliştirilmektedir^{4,5}. VYTC genellikle genel anestezi altında ve tek akciğer ventilasyonu (TAV) sağlamak amacıyla çift lümenli tüp (ÇLT) uygulanarak gerçekleştirilmektedir². Ancak bu yöntem ile postoperatif boğaz ağrısı, öksürük, bulantı ve kusma, mekanik ventilatöre bağlı komplikasyonlar, postoperatif uzamış solunum yetmezliği, mekanik ventilasyon ihtiyacı, uzamış yoğun bakım tedavisi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonlar özellikle preoperatif dönemde respiratuar disfonksiyonu olan hastalarda daha ağır seyretmekte ve postoperatif morbidite ve mortalite oranını arttırabilmektedir^{6,7,8}.

Entübe edilmemiş VYTC'de temel amaç, torakotomi ve genel anesteziden kaynaklanan cerrahi stresi en aza indirmektir. Bu yöntemle postoperatif iyileşme hızlanmakta, hastanede kalış süresi, morbidite oranları ve maliyet düşmektedir. Ayrıca entübe edilmiş TAV ile yapılan cerrahilere benzer cerrahi sonuçlar elde edilmiştir⁹. Ancak entübe edilmemiş VYTC'nin de akciğer ve diyaframın hareketleri, öksürük ve tam bir onkolojik rezeksiyon için uygun bir lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirilememesi ile ilgili riskleri mevcuttur^{8,10}.

Her iki hastamızda da preoperatif dönemde solunum sıkıntısı mevcuttu ve hastalarımızın muayeneleri sonucunda genel anestezinin risklerinden ve postoperatif komplikasyonlardan

sakınmak amacıyla rejyonel anestezi ile uyanık entübe edilmemiş VYTC uygulamasına karar verildi.

Tüm torasik girişimlerde olduğu gibi entübe edilmemiş VYTC'de de en önemli anestezi endişesi respiratuar yönetimidir. Entübe edilmemiş VYTC'de, spontan solunum sırasında parietal plevranın açılması ile akciğer atmosferik basınca maruz kalmakta ve atelektazi oluşmaktadır. Ciddi solunum yetmezliği olmayan hastalarda maske veya nazal kanülle oksijen desteği hipoksiyi engellemektedir. Hiperkapni de görülebilmekte, ancak "permisif hiperkapni" genellikle iyi tolere edilmektedir¹¹. Arteriyel parsiyel CO₂ basıncı, entübe edilmemiş TAV uygulanan hastalarda entübe edilerek TAV uygulanan hastalardan daha yüksek olmakla birlikte, oksijenasyon her iki hasta grubunda genellikle benzerdir¹². Hastalarımıza intraoperatif dönemde nazal kanülle 2-4 lt/dk O₂ verildi ve hipoksi veya hiperkarbi gözlenmedi. Ancak olgularımız minör cerrahi girişim geçirdiler ve operasyon süreleri kısa (18 dakika ve 20 dakika) idi.

Entübe edilmemiş VYTC sırasında intraoperatif ağrı kontrolü, vakanın stabil olmasını sağlamak için en önemli faktörlerden biridir. TEA yöntemi, kesin etkinlik ve sürekli infüzyon avantajları nedeni ile genellikle tercih edilmektedir. TEA'nin kontrendike olduğu durumlarda paravertebral blok, interkostal blok veya infiltrasyon anestezisi uygulanabilir¹³. Biz hastalarımızda TEA yöntemini tercih ettik ve etkin bir ağrı kontrolü sağladık. İntraoperatif sedasyon düzeyinin hastanın komutlara yanıt vereceği düzeyde olması önerilmiştir (Ramsay sedasyon skoru (RSS): 3 olacak şekilde)^{14,15}. Bu amaçla

sıklıkla propofol ve deksmedetomidin tercih edilmektedir^{14,16}. Yüzeysel anestezi durumunda solunum aktivitesi artar ve oksijenasyon korunur. Ancak akciğer hareketleri, manipülasyonları zorlaştırabilir. Derin anestezi durumunda ise oksijenasyon bozulabilmektedir. Bu nedenle, cerrah ve anestezi uzmanının, oksijenasyonu koruyan ve yeterli cerrahi hareket alanı sağlayan uygun bir anestezi derinliği bulmak için ameliyat sırasında birbirleriyle sürekli iş birliği yapmaları gerekir. Bu amaçla hastalarımıza RSS:3 olacak şekilde 0,5-1 ml/kg/saat propofol infüzyonu uyguladık ve cerrahi ekip operasyon şartlarının iyi olduğunu bildirdi.

Entübe edilmemiş VYTC prosedürleri sırasında, kalıcı hipoksemi, takipne, derin solunum hareketi, ajitasyon, ağrı veya altta yatan bir solunum bozukluğu ile genel anestezi ve endotrakeal entübasyona dönmek gerekebilir. Hastanın dekübitus pozisyonunda olduğu ve hava yolu kontrolü için sırtüstü pozisyona geçmenin mümkün olmadığı göz önüne alındığında, mevcut en basit entübasyon tekniği tercih edilir ve endotrakeal entübasyon için tek lümenli bir tüp önerilir. Doğrudan laringoskopiye kıyasla lateral pozisyonda videolarinoskopi veya fiberoptik bronkoskop kullanımı uygun olabilir¹⁷. Hava yolu kontrolü sağlandıktan sonra OLV elde etmek için bir bronşiyal bloker kullanılabilir.

Sonuç

Entübasyon ve genel anestezinin risklerinden sakınmak için dikkatle seçilmiş hastalarda, entübe edilmemiş

VYTC operasyonlarının güvenli prosedürler oldukları görülmektedir. Entübasyon riski yüksek olan hastalarda entübe edilmemiş VYTC yöntemi ile postoperatif komplikasyonlar azalmaktadır. Ancak cerrahi ve anestezi ekibinin bu konuda yeterli eğitimi ve tecrübe kazanması en önemli konudur.

Finansal destek: Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik onam: Vakalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Kaynaklar

1. Tacconi F, Pompeo E. Non-intubated video-assisted thoracic surgery: where does evidence stand? J Thorac Dis. 2016;8(Suppl 4):364-75.
2. Hung MH, Hsu HH, Cheng YJ, Chen JS. Nonintubated thoracoscopic surgery: state of the art and future directions. J Thorac Dis. 2014;6:2-9.
3. Iwata Y, Hamai Y, Koyama T. Anesthetic management of nonintubated video-assisted thoracoscopic surgery using epidural anesthesia and dexmedetomidine in three patients with severe respiratory dysfunction. J Anesth. 2016;30:324-27.
4. Rocco G, Martucci N, La Manna C, Jones DR, De Luca G, La Rocca A, Cuomo A, Accardo R. Ten-year experience on 644 patients undergoing single-port (uniportal) video-assisted thoracoscopic surgery. Ann Thorac Surg 2013;96:434-8
5. Ng CS, Gonzalez-Rivas D, D'Amico TA, Rocco G. Uniportal VATS—a new era in lung cancer surgery. J Thorac Dis. 2015; 7:1489-91.
6. Guo Z, Shao W, Yin W, Chen H, Zhang X, Dong Q, Liang L, Wang W, Peng G, Hel J. Analysis of feasibility and safety of complete video-assisted thoracoscopic resection of anatomic pulmonary segments under non-

- intubated anesthesia. *J Thorac Dis* 2014;6:37-44.
7. Gothard J. Lung injury after thoracic surgery and one-lung ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:5-10.
 8. Fitzmaurice BG, Brodsky JB. Airway rupture from double-lumen tubes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:322-9.
 9. Zhao Z-R, Lau RWH, Ng CSH. Non-intubated video-assisted thoracic surgery: the final frontier? *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:925-6.
 10. Gonzalez-Rivas D, Bonome C, Fieira E, Aymerich H, Fernandez R, Delgado M, Mendez L, de la Torre M. Non-intubated video-assisted thoracoscopic lung resections: the future of thoracic surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:721-31.
 11. Contreras M, Masterson C, Laffey JG. Permissive hypercapnia: what to remember. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28:26-37.
 12. Wu CY, Chen JS, Lin YS, Tsai TM, Hung MH, Chan KC, Cheng YJ. Feasibility and safety of nonintubated thoracoscopic lobectomy for geriatric lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2013;95:405-11.
 13. Zheng H, Hu XF, Jiang GN, Ding JA, Zhu YM. Nonintubated-Awake Anesthesia for Uniportal Video-Assisted Thoracic Surgery Procedures. *Thorac Surg Clin.* 2017;27:399-406.
 14. Chen KC, Cheng YJ, Hung MH, Tseng YD, Chen JS. Nonintubated thoracoscopic lung resection: a 3-year experience with 285 cases in a single institution. *J Thorac Dis* 2012;4:347-51.
 15. Chen JS, Cheng YJ, Hung MH, Tseng YD, Chen KC, Lee YC. Nonintubated thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *Ann Surg* 2011;254:1038-43.
 16. Eberl S, Preckel B, Bergman JJ, van Dieren S, Hollmann MW. Satisfaction and safety using dexmedetomidine or propofol sedation during endoscopic oesophageal procedures: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:631-7.
 17. Bhat R, Sanickop CS, Patil MC, Umrani VS, Dhorigol MG. Comparison of Macintosh laryngoscope and C-MAC video laryngoscope for intubation in lateral position. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31:226-9.



TORASİK HERPES ZOSTERE BAĞLI AĞRI OLGUSUNDA ULTRASONOGRAFİ REHBERLİĞİNDE EREKTÖR SPİNA PLAN BLOĞU

ULTRASOUND GUIDED ERECTOR SPINAE PLANE BLOCK IN THORACIC HERPES ZOSTER RELATED PAIN MANAGEMENT

Zafer GÜNDOĞDU¹, Zeynep ÖZKAN², Tamer GÜNDOĞDU³

[0000-0003-1981-9158](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.34), [0000-0001-9026-4787](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.34), [0000-0001-6820-9570](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.34)

¹Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Elazığ, Türkiye

²İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Elazığ, Türkiye

³Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elazığ, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Zafer GÜNDOĞDU E-mail: zafergundogdu1974@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12.02.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 10.05.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.06.2020

Cite this article as: Gündoğdu Z, Özkan Z, Gündoğdu T. Torasik Herpes Zostere Bağlı Ağrı Olgusunda Ultrasonografi Rehberliğinde Erektör Spina Plan Bloğu. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(E1),6-10. Doi: 10.36516/jocass.2020.34

Öz

Amaç: Herpes Zoster (HZ), varisella zoster virüsün(VZV) reaktivasyonu sonucu ağrı ve döküntüler ile seyreden bir hastalık olup immun sistemin baskılandığı durumlarda görülme sıklığı artar. Akut faz ağrısının tedavi edilmesi aynı zamanda ileride gelişebilecek olan postherpetik nevraljiyi (PHN) önlemede etkilidir. Son yıllarda uygulanmaya başlanan ultrasonografi eşliğinde erektör spina plan bloğu (US-ESBP) akut herpes zoster ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Algoloji kliniğimizde başarılı bir şekilde US-ESPB uyguladığımız 63 yaşında rektum kanserli, torasik zonaya bağlı akut ağrısı olan hastayı sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Herpes Zoster, Akut ağrı, Erektör spina plain bloğu

Abstract

Aim: Herpes Zoster (HZ) is a disease characterized by pain and rash resulting from the reactivation of the varicella-zoster virus (VZV). The disease incidence increases when the immune system is compromised. Treatment of pain in the acute phase is an effective approach also to prevent postherpetic neuralgia (PHN), which may develop further. The ultrasound-guided erector spinae plane block (USG-guided ESPB) has recently been introduced for use in the treatment of acute herpes zoster pain. We, hereby, present a 63-year-old patient with rectum cancer, who underwent USG-guided ESPB in our algology clinic for the treatment of acute pain due to thoracic zoster.

Keywords: Herpes Zoster. Acute pain, Erector spina plain block

Giriş

Herpes Zoster (HZ), Varisella zoster virüsünün latent kaldığı dorsal kök ganglionlarından tekrar aktif hale gelmesi ile ortaya çıkan, ağrı ve veziküler döküntü ile seyreden klinik durumdur. Enfeksiyonun reaktivasyonu riski ileri yaşlarda, kanser veya AIDS gibi immun sistemin baskılandığı durumlarda ve geçirilmiş cerrahi girişimlerde artar^{1,2}. Akut şiddetli ağrı ve post-herpetik nevralkji (PHN) hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli klinik tabloyu oluşturur. Akut fazdaki ağrının tedavi edilmesi daha sonraki dönemde PHN gelişimini önleme açısından da önemlidir. Akut ve kronik ağrının tedavisi için medikal yöntemler kullanıldığı gibi girişimsel reyonel aneljezi yöntemleri de uygulanabilmektedir^{1,3}. Zona hastalarına akut dönemde yapılan blokaj ağrıyı azaltmaktadır ve postherpetik nevralkji gelişme ihtimalini azaltmaktadır⁴. Herpes Zoster hastalarında en sık tutulum yeri ise torasik dermatomlardır⁴.

Ultrasonografi (US) rehberliğinde erekto spina plan bloğu (US-ESPB, US-ESP blok,) akut ve kronik ağrı tedavisi için son yıllarda tariflenen ve giderek yaygın bir şekilde uygulanan interfasiyal alan bloğudur. Bu yöntem, ilk olarak Forero tarafından şiddetli torasik nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmıştır. Erektör spina plan bloğu (ESPB) de lokal anestezi erekto spina kasının derin fasyası ile vertebranın transvers prosesi arasına enjekte edilmektedir⁵. Bu yöntem daha önce HZ' nin akut ve kronik ağrısının tedavisinde kullanılmış ve etkili bulunmuştur^{2,3}.

Algoloji kliniğimizde başarılı bir şekilde US-ESPB uygulayarak tedavi ettiğimiz torasik dermatomu tutan HZ olgusunu sunuyoruz.

Olgu

Rektum kanseri tanısı olan 63 yaşında erkek hastanın ağırlığı 78 kg olup boyu 178 cm idi. Hastaya distal rektum kanseri nedeni ile uzun süreli neoadjuvan kemoradyoterapi planlanmıştı (28 fraksiyonda 50.4 Gray radyoterapi uygulanmış ve eş zamanlı kemoterapi). Kemoterapinin ilk kürü sonrasında hastanın sırtının sol tarafında skapula üzerinde tarif ettiği, sol omuza da vuran çok şiddetli, zonklayıcı ve yanma şeklinde ağrıları olmuş. Daha sonra bu bölgede döküntüler ortaya çıkması üzerine cildiye uzmanı tarafından değerlendirilen hastaya tipik HZ döküntüleri ve ağrı semptom ve bulguları ile HZ tanısı konmuş. Antiviral tedavi olarak Acyclovir 5x800 mg tb, oral B12 vitamini verilen hasta ağrı tedavisi için Algoloji konsültasyonu önerilmiş. Algoloji polklinikinde değerlendirilen hastanın yapılan muayenesinde sol skapula cildi üzerinde yer yer kurumaya başlamış zona erüpsiyonları görüldü. Lokalizasyonu sol torakal 4-5 dorsal kök ganglionlarına uyan alanda şiddetli ağrı tarifleyen hastanın vizüel ağrı skalası (VAS) skoru 8 olarak değerlendirildi. Yazılı onamı alındıktan sonra, ağrının akut döneminde ve postherpetik nevralkji gelişmeden US-ESP bloğu planlandı. Blok uygulaması hasta lateral pozisyondayken ultrasonografi rehberliğinde yapıldı. İşlem aseptik koşullar altında uygulandı, yüksek frekanslı bir lineer US probu (Philips Affiniti 50 G) sol torakal (T5) vertebranın spinöz çıkıntısına yerleştirildi ve prob 2-3cm laterale kaydırılarak transvers çıkıntı

ve erektoz spina kası tanımlandıktan sonra 22 gauge iğne ile 5 cc izotonik verilerek geri aspire edildi. Takiben 10 ml. %0.25 bupivakain ve 40 mg triamnisolon asetat erektoz spina kasının derinine uygulandı. Takibinde komplikasyon gelişmeyen hastanın VAS skoru işlemten sonra 1-3-12-24 ve 36. saatlerde 2 olarak değerlendirildi. Ek medikasyon ihtiyacı olmadı.

Tartışma

Herpes Zoster de ilk ortaya çıkan bulgu genellikle akut dermatomal ağrı olup bu bulgudan birkaç gün sonra tipik döküntü ortaya çıkar. Deri bulguları 2-4 hafta içinde kaybolur fakat ağrı ortalama 3 ay daha devam edebilir. Devam eden ağrının PHN olarak tanımlanması için döküntülerden sonra ne kadar bir süre geçmesi gerektiği tartışmaları devam etmekle birlikte son zamanlarda bu süre 3 ay olarak kabul görmektedir. Tüm hastalar içinde PHN gelişme oranı %9-34 arasında değişmektedir. PHN yıllarca devam edebilir, tedaviye dirençli olabilir, fiziksel, psikolojik ve sosyal sorunlara neden olabilir⁶.

Şiddetli akut ağrının varlığı PHN gelişimi için artmış risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu nedenle erken müdahale ile akut HZ ağrısının tedavi edilmesi önemlidir. Günümüzde HZ ve ağrısının tedavisi için medikal yöntemler daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu medikal tedavilerin içerdiği ilaç grupları; antiepileptikler, analjezik ve antivirallerdir fakat bu ilaçlar bazı hastalarda yeterli tedavi sağlamamaktadır^{3,6}. Sunduğumuz olguda da tedavi amaçlı antiviral tedavi ve vitamin desteği verilmiştir.

Medikal tedaviye ek olarak zaman zaman analjezi amaçlı tedavi yöntemleri ve girişimler gerekebilmektedir³. Son yıllarda rejyonel anestezi yönteminde ilerlemeler kaydedilmiş olup sempatik ve somatik blok teknikleri diğer ağrılarda kullanıldığı gibi herpetik ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu rejyonel anestezi yöntemleri arasında santral nöroaksiyal bloklar (çoğunlukla sürekli epidural blok), stellat ganglion bloğu, interkostal blok, servikal pleksus bloğu, ayrıca fasyal blok teknikleri olan transvers abdominis düzlem bloğu, rektus kılıf bloğu, kuadras lumborum blok, pektoralis sinir bloğu (PECS blok), serratus plan blok, retrolaminar blok ve erektoz spina düzlem bloğu bulunmaktadır^{3,7}.

Forero ve arkadaşları tarafından ilk olarak tanımlanan ESPB torasik ağrı için uygulanmıştır⁵. Bu blok tipinde erektoz spina planına enjekte edilen lokal anestezi paravertebral alanda ve interkostal alanlara diffüze olur, anatomik ve radyolojik çalışmalar spinal sinirlerin dorsal ve ventral dalları üzerine etkisi olduğunu göstermiştir (cümleyi düzenleyiniz)³. Paravertebral alanda sefalik ve kaudal yönde yayılan lokal anestezi, enjeksiyonun yapıldığı yere göre ve ilacın dozuna göre 7-8 dermatomda etkisini gösterebilir. Forero 25 ml lokal anestezi ile sefalik yönde 3 dermatomda ve kaudal yönde 5 dermatomda belirgin analjezi sağlamıştır⁵. Kadavra çalışmasında T-5'ten yapılan enjeksiyonun T2-T8 arasında yayıldığı gösterilmiştir³. ESPB'nin analjezik etkinliğinin mekanizması tam bilinmese de yapılan kadavra araştırmalarında lokal anesteziğin derin erektil omurga kasına, ligamentlere ve paravertebral alana

ulaştığı gösterilmiştir⁸⁻¹⁰. Biz de hastamıza T5 seviyesinden US-ESPB uyguladık⁵.

Erektör spina plan bloğu postoperatif ağrı veya nöropatik ağrı bölgesine göre selektif multidermatomal duyuşal blokaj için vücudun farklı bölgelerinde ve farklı ağrı endikasyonlarında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır^{2,5}. Daha önce yapılan kontrollü çalışmalar ile meme cerrahisi kolesistektomi, karotid endarterektomi, HZ ve yanık gibi endikasyonlarda kullanılmış ve ağrıyı gidermede etkili bulunmuştur². Servikal, yüksek torasik, torasik ve lomber bölgeler için uygulamalar literatürde tanımlanmıştır^{2,7}. Servikal, torasik ve lomber dermatomların duyuşal blokajı için ESPB T2, T5 ve T7 seviyelerinden uygulanabilir⁸.

ESPB yöntemi ile hastalarda tek seferlik uygulama ile 24-48 saate kadar etkili analjezi sağlanabilmektedir³. Bizim olgumuzda da işlem öncesi VAS skoru 8 olan hastanın işlemden sonraki farklı zamanlarda (1-3-12-24 ve 36. Saatlerde) VAS skoru 2 olarak değerlendirildi ve herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Etkili ağrı tedavisinin yanında ESPB uygulama kolaylığı ve düşük komplikasyon riski taşımaktadır. İşlem bölgesinin yakınında iğne hasarı riski taşıyan hiçbir yapı yoktur. Epidural analjezinin hipotansiyon riskini ve paravertebral bloğun vasküler ponksiyon, pnömotoraks riskini ve interkostal sinir bloğunun pnömotoraks gibi işleme bağlı komplikasyonlarını ESPB ortadan kaldırır, güvenilir bir blok tekniği olarak giderek artan sıklıkta uygulama alanı bulmaktadır^{2,9}.

Sonuç

Günümüzde maligniteye bağlı hastalıklar ve tedaviler nedeniyle HZ ile klinikte sıklıkla karşılaşmaktayız. US-ESPB yönteminin uygulaması kolay, komplikasyon oranı düşük, akut HZ'e bağlı ağrıyı etkili bir şekilde tedavi eden bir yöntem olarak ilerleyen zamanlarda daha çok tercih edilebileceğini düşünüyüyoruz. Kullanımının yaygınlaşması için daha fazla kontrollü çalışmalara gerek vardır.

Finansal destek: Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik onam: Vakadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Kaynaklar

1. Deleney A, Colvin LA, Fallon MT, Dalziel RG, Mitchell R, Fleetwood Walker. Postherpetic neuralgia: from preclinical models to the clinic. *Neurotherapeutics*. 2009;6(4):630-7.
2. Tekin E, Ahiskalioglu A, Aydın ME, Bayramoglu A, Alici HA. High thoracic ultrasound-guided erector spinae plane block for acute herpes zoster pain management in emergency department. *Am J Emerg Med*. 2019;37(2):375-2.
3. Aydın T, Balaban O, Ahiskalioglu A, et al. Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block for the Management of Herpes Zoster Pain: Observational Study. *Cureus* 2019;11(10)
4. Kanazi GE, Johnson RW, Dworkin RH: Treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2000;9(5):1113-26.

5. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsul C, Chin KJ. The erector spinae plane block: A novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anaesth Med.* 2016;41:621-7.
6. Akyol DT, Utas S. Postherpetik nevralsi ve tedavisi. *Türkderm.* 2002;36:298-302
7. Hamilton DL, Manickam B. Erector spinae plane block for pain relief in rib fractures. *BJA: British Journal of Anaesthesia.* 2017;118(3): 474-5.
8. Ueshima H, Hiroshi O. Spread of local anesthetic solution in the erector spinae plane block. *J Clin Anesth.* 2018;45:23
9. Forero M, Rajarathinam M, Adhikary S, et al. Continuous erector spinae plane block for rescue analgesia in thoracotomy after epidural failure: a case report. *AA Case Rep.* 2017;8:254-6.
10. Schwartz man A, Peng P, Maciel MA, Forero M. Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study. *Can J Anaesth* 2018;65(10):1165



KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA NİTRİK OKSİT KULLANIMININ KARDİYAK VE RENAL HASAR ÜZERİNE ETKİLERİ

EFFECTS OF NITRIC OXIDE ADMINISTRATION ON CARDIAC AND RENAL INJURY DURING CARDIOPULMONARY BYPASS

Feride KARACAER¹

[0000-0002-1048-6505](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.35)

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Feride Karacaer E-mail: feridekaracaer@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 26.05.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 10.06.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.06.2020

Cite this article as: Karacaer F. Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Nitrik Oksit Kullanımının Kardiyak ve Renal Hasar Üzerine

Etkileri. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(E1),11-20. Doi: 10.36516/jocass.2020.35

Öz

Amaç: Kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulaması gerektiren kardiyak cerrahi sistemik inflamatuvar yanıt, iskemi/reperfüzyon hasarı ve hemolize neden olmakta ve vücutta kalp, böbrek gibi çeşitli organlarda disfonksiyona yol açmaktadır. KPB sırasında eksojen nitrik oksit (NO) uygulamasının bu komplikasyonları engelleyebileceği gösterilmiştir. Pulmoner hipertansiyonun tedavisinde kullanılan bir gaz olan NO, vasküler NO tükenmesini önleyerek organ perfüzyonunu korur. NO, iskemi-reperfüzyon hasarını takiben miyokardiyal koruyucu bir etkiye sahiptir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda, kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında NO gazı uygulanması ile postoperatif miyokard hasarı ve akut böbrek hasarında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nitrik oksit, kardiyopulmoner bypass

Abstract

Aim: Cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass (CPB) application causes systemic inflammatory response, ischemia/reperfusion injury and hemolysis and causes dysfunction in various organs in the body such as heart and kidney. Exogenous nitric oxide (NO) administration during CPB has been shown to prevent these complications. NO, a gas used to treat pulmonary hypertension, protects organ perfusion by preventing vascular NO depletion. NO has a myocardial protective effect following ischemia-reperfusion. Recent clinical trials have showed a significant reduction of postoperative myocardial injury and acute kidney injury when NO gas has been administered during and after cardiac surgery.

Keywords: Nitric oxide, cardiopulmonary bypass

Giriş

Nitrik oksit (NO) endojen bir anti-inflamatuar mediatördür ve vücutta endotel fonksiyonunu ve mikrovasküler inflamasyonu düzenlemektedir¹. NO, nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi tarafından L-arginin ve oksijenden üretilir. NOS enziminin üç izoformu vardır:

1. Endotelyal (eNOS)
2. Nöronal (nNOS)
3. İndüklenebilir (indNOS)

Endotelyal NOS tarafından oluşturulan NO, düşük vasküler tonusun korunmasından ve lökosit ve trombositlerin vasküler duvara adhezyonunun önlenmesinden sorumludur². eNOS ayrıca renal mezankimal hücrelerde de bulunmaktadır. nNOS tarafından oluşturulan NO, bazı merkezi nöronlarda ve periferik non-adrenerjik, non-kolinerjik sinir uçlarında bir nöromodülatör olarak görev yapar. Makrofajlarda ve diğer hücrelerde indNOS tarafından oluşturulan NO, inflamatuvar yanıtta birden fazla rol oynar³.

Nitrik oksit, ana fizyolojik ve farmakolojik etkisi olan vasküler kas relaksasyonunu NO/cGMP (siklik guanozin monofosfat) yolağını aktive ederek ortaya çıkarır. NOS inhibisyonunun, insanlarda azalmış kan akımına, hayvanlarda ise artmış kan basıncı ve vazokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir⁴⁻⁶. Dolayısıyla rezistan damarlardaki kan akımı, NO'ın vazodilatör etkisi ile kontrol edilmektedir. Asetilkolin ve bradikinin gibi vazodilatör agonistlere yanıt olarak artan hücre içi

kalsiyum (Ca) eNOS'ın aktivasyonuna ve endotelyal NO üretiminin artışına yol açar. NO, vasküler düz kas hücrelerine diffüze olur ve burada guanilil siklazı (sGC) aktive eder, daha sonra vazodilatör etkili siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşturulur. NO/sGC/cGMP yolağı, böbrek dokusunda da yaygın şekilde bulunmaktadır ve bu yolağın renal önemi birçok çalışma tarafından desteklenmektedir^{7,8}.

Günümüzde, inhaler nitrik oksit (iNO) yetişkinlerde pulmoner hipertansiyon tedavisi için pulmoner vazodilatör olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır⁹. Sistemik hemodinamik etkileri olmasa da son yıllarda iNO'ın beyin, kalp ve böbreklerde iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu özellikleri olduğu gösterilmiştir¹⁰⁻¹². Bu etkilere nitrit, nitrat, S-nitrosotiol (RSNO), N-nitrozamin (RNNO), nitrosilheme (NO-hem) gibi NO metabolitleri ve nitrosile edilmiş plazma proteinleri aracılık etmektedir¹³.

Kardiyopulmoner Bypass ve Nitrik Oksit

Kardiyak cerrahi, tüm dünyada yaygın olarak uygulanan bir prosedürdür ve hareketsiz bir kalpte ameliyat yapmak için kardiyopulmoner bypass (KPB) makinesinin kullanılmasını gerektirir. Cerrahi sırasında miyokard hasarı ile hasta kanının büyük yapay yüzeylerle teması güçlü bir sistemik inflamatuvar yanıt ile sonuçlanmaktadır¹⁴. Son yıllarda, daha güvenli prosedürler, yeni biyomalzemeler, yaşam destek sistemleri ve aritmileri kontrol etmek ve yaralanma sonrası ventriküler şekillenmeyi iyileştirmek için birçok çalışma yapılmaktadır. Ancak tüm bu teknolojik gelişmelere rağmen, kalp cerrahisi yüksek riskli bir ameliyat olmaya

devam etmektedir¹⁵. Akut böbrek hasarı (ABH), solunum yetmezliği, miyokard infarktüsü, inme ve kognitif işlev bozukluğu kardiyak hastalarda intraoperatif ve postoperatif dönemde önemli mortalite nedenleridir^{16,17}.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), miyokard hasarına neden olan ana etyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. SIRS, nötrofillerin ve endotelial hücrelerin yanı sıra Faktör XII, kallikrein-kinin, fibrinolitik ve kompleman sistemler ve sitokinler gibi enflamatuvar aracılardan

aktivasyonu ile KPB sırasında indüklenmektedir¹⁸. Proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve IL-8 ve anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 da artmaktadır^{19,20}. İnflamasyon, aynı zamanda KPB'tan sonra iskemik kalbin reperfüzyonunun zararlı etkilerinden biri olabilir. Kardiyomiyositlerin apoptozisi, iskemi ve reperfüzyon ile indüklenebilir ve miyokardiyal dokuda önemli kayıp nedeniyle ventriküler disfonksiyona ve ardından kalp yetmezliğine neden olabilir^{10,14,18} (Şekil 1).



Şekil 1. Kardiyopulmoner bypass sırasında oksidatif stres etkenleri¹⁸

Şekil 1, oksidatif strese etki eden faktörleri ve etki şekillerini göstermektedir. Oksidatif stresle oluşan reaktif oksijen ürünleri, kasılmada görevli proteinlerin yapısını bozarak miyokardın kontraksiyonunu engellemekte ve NO'nin biyoyararlanımını azaltmaktadır¹⁸. NO, endotelial hücreler tarafından salınan güçlü bir endojen vazodilatördür. Ayrıca vücutta adhezyon, inflamasyon ve

endotelial hücrelerin proliferasyonu NO tarafından inhibe edilmektedir. İnflamasyonla ilişkili olan nükleer faktör-kB sistemi (NF-kB), NO'nin düşük konsantrasyonlarında kronik şekilde aktive olmakta ve özellikle B lenfositler ve makrofajları stimüle etmektedir²¹. KPB'ın reperfüzyon aşamasında geçici endotelial hücre disfonksiyonu meydana gelmekte ve NO yetersizliği ile sonuçlanmaktadır. Bu

nedenle eksojen NO uygulaması, KPB sırasında azalan NO konsantrasyonunu yerine koyarak miyokardiyal korumada önemli bir rol oynar²². NF-κB translokasyonunun baskılanması ve inflamatuvar sitokinlerin oluşumunun azaltılması dahil NO konsantrasyonunun artırılması ile birçok fayda elde edilebilir²³. Reperfüzyon boyunca NO uygulanması, daha düşük IL-6, IL-8 ve TNF-α seviyeleri ile, miyokardiyal hasarı ve inflamatuvar yanıtı sınırlar²⁴. Ek olarak, NO donörü kardiyomiyosit apoptozisini önler ve kasılma fonksiyonlarını korur²³. NO sentezi için ana substrat olan L-arginin ile zenginleştirilmiş kan kardiyoplejisinin infüzyonundan sonra daha düşük seviyelerde miyokard hasarı görülmüştür²².

Gianetti ve arkadaşları (ark)²⁵ aort kapak replasmanı ile koroner bypass cerrahisi geçirecek hastalarda yaptıkları çalışmalarında, İNO uygulanan hastalarla uygulanmayan hastaların sonuçlarını karşılaştırmışlardır. İNO uygulanan grupta, entübasyon sonrası 20 ppm (parts per million= milyonda bir birim) dozunda İNO verilmeye başlanmış ve postoperatif 8 saat yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde devam edilmiştir. İNO uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde kreatinin kinaz MB fraksiyonu (CKMB), total kreatinin kinaz (CK) ve kardiyak troponin I (cTnI) düzeylerinin, ayrıca P-selektin ve B-natriüretik peptid düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca NO inhalasyonunun kandaki NO metabolitlerini de arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmada İNO düşük konsantrasyonda uygulandığında, miyokardiyal hasar belirteçlerinin salınımını azaltabilir ve KPB sırasında ve sonrasında sol ventriküler subklinik disfonksiyonu

engelleyebilir sonucuna varılmıştır. Kamenshchikov ve ark.²⁶ tarafından koroner arter cerrahisi geçirecek hastalarda yapılan bir çalışmada ise 40 ppm NO, KPB devresinin oksijenatörü aracılığıyla uygulanmıştır. Çalışmada NO uygulanan grupta cTnI düzeylerinin belirgin şekilde düşük olduğu ve KPB devresi aracılığıyla uygulanan NO'nun kardiyoprotektif olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca NO uygulanan grupta CKMB düzeylerinin ve vazoaaktif inotropik skor değerlerinin de düşük olduğu saptanmıştır.

Pediyatrik Kalp Cerrahisinde Nitrik Oksit Kullanımı

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), dünyada en sık görülen konjenital hastalıklardır ve neonatal ve pediyatrik hastalarda kardiyak cerrahi girişimlerinin birincil sebebidir. Bu hastaların yaklaşık %50'si, yaşamları boyunca belirli bir aşamada KPB gerektiren kardiyak cerrahiye ihtiyaç duymaktadır²⁷. Bu alandaki tüm teknolojik ve tıbbi ilerlemelere rağmen, majör postoperatif morbidite hala yüksektir ve uzun dönemdeki mortalite ve morbidite oranlarında artış ile ilişkilidir²⁸. Çocuklarda kalp cerrahisi ve KPB sonrası kardiyak outputta öngörülebilir bir düşüş vardır. Bu düşüşle ortaya çıkabilen ve düşük kardiyak output sendromu (DKOS) olarak tanımlanan klinik tablo iyileşmeyi geciktirmekte ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir²⁹. Daha önce de bahsedildiği gibi, KPB ile yapılan cerrahi, kısmen iskemi ve reperfüzyon hasarı ile tetiklenen jeneralize bir inflamatuvar yanıtı indükler ve bu inflamatuvar yanıt da miyokardiyal

disfonksiyon ve azalmış kardiyak outputa katkıda bulunmaktadır.

İnhaler nitrik oksid, KKH cerrahisinde pulmoner hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. İNO, alveollerden pulmoner vasküler arterlere hızla yayılarak lokal vazodilatasyona neden olmakta ve pulmoner basıncı düşürmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda pediatrik kalp cerrahisinde NO uygulamasının pulmoner hipertansiyon tedavisi dışında da yararları olabileceği konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Kardiyak cerrahi sırasında NO inhibisyonu olduğu ve cerrahi sırasında L-arginin uygulaması ile NO biyoyararlanımının artırılabilirdiği ve kardiyovasküler fonksiyonun iyileştirilebildiği gösterilmiştir³⁰. Checcia ve ark³¹ tarafından Fallot tetralojisi onarımı yapılan 16 çocukta yapılan bir çalışmada, KPB devresi aracılığıyla 20 ppm dozunda NO verilen çocuklarda serumdaki inflamasyon mediyatörlerinde azalma ve daha kısa mekanik ventilasyon süresi ve daha kısa YBÜ'nde yatış süresi olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca NO alan çocukların serum troponin ve B-natriüretik peptid düzeylerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır.

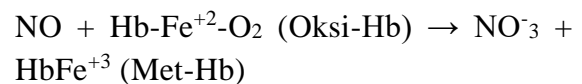
Açık kalp cerrahisi geçirecek 198 pediatrik hastada yapılan bir çalışmada ise 101 hastaya KPB oksijenatörü ile 20 ppm NO uygulanmıştır. Yapılan incelemede NO uygulanan grupta, istatistiksel olarak anlamlı şekilde postoperatif ilk 48 saatte DKOS'nun daha az olduğu saptanmıştır³². Bu etkinin en güçlü şekilde 6 aydan küçük bebeklerde, daha sonra sırasıyla **6 ay - 2 yaş** arası çocuklarda ve kompleks cerrahi geçiren çocuklarda ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu güvenli ve nispeten basit

müdahalenin kalp cerrahisi geçiren çocuklar için kısa vadeli sonuçları iyileştirme potansiyeli olduğu görülmektedir. Ancak bu sonuçları doğrulamak ve genel kullanımı yaygınlaştırmak için pediatrik kardiyak hastalarda uygulanacak daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kardiyopulmoner Bypass, Akut Böbrek Hasarı ve Nitrik Oksit

Akut böbrek hasarı (kısaltma daha önce kullanılmıştır, ancak yazım kurallarına göre paragraf başı kısaltma ile başlayamayacağı için kısaltma kullanılmamıştır), uzun süreli (>90 dakika) KPB kullanımı gerektiren kalp cerrahisi prosedürlerinden sonra görülen yaygın ve ciddi bir komplikasyondur³³. Cerrahi sonrası ABH için iki ana risk faktörü kategorisi vardır. Birincisi, hastanın obezite, diyabet, ateroskleroz gibi endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili kardiyovasküler komorbiditeleri iken^{34,35}, diğeri KPB ile ilişkili hemolizdir^{36,37}. Kanın KPB devresine teması ile, eritrositler mekanik strese, endotel dışı yüzeylere, havaya ve kardiyotomi aspiratörlerinin basınçlarına maruz kalmaktadır. Hemoliz sırasında hemoglobin (Hb), plazmaya ferröz (Fe²⁺) oksihemoglobin (oksi-Hb) şeklinde salınır. Oksi-Hb böbrekler tarafından filtre edilir ve intrarenal oksidatif reaksiyonlarla ABH gelişimini hızlandırır³⁸.

Ayrıca oksihemoglobin, dioksijenasyon reaksiyonunda plazmadaki NO ile reaksiyona girerek ferrik (Fe³⁺) methemoglobin (met-Hb) oluşturur³⁹:



Böylece hemoliz sırasında NO tüketimi artmaktadır. Ayrıca hemoliz ile L-arginin ve eNOS düzeyleri de azalmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörlerine (diyabet, obezite, sigara kullanımı) sahip hastalarda endotel disfonksiyonu mevcuttur ve NO eksikliğini yerine koyamamaktadırlar. Sonuç olarak hemolizden kaynaklanan bu durum vazokonstriksiyona, bozulmuş doku perfüzyonuna ve inflamasyona yol açmaktadır⁴⁰. Vermeulen Windsant ve ark.⁴¹, postoperatif ABH gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara kıyasla, KPB'in sonunda plazma Hb düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Lei ve ark.¹² kapak replasman cerrahisi geçirecek ve KPB süresi 90 dk'dan uzun süren 244 hastada yaptıkları çalışmada, bir hasta grubuna intraoperatif süreçte ve postoperatif 24 saat boyunca 80 ppm NO uygulamışlardır. Plazma Hb konsantrasyonu her iki grupta da KPB'in sonunda benzer şekilde artmış ve yaygın bir hemoliz olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, KPB sırasında ve sonrasında 80 ppm NO uygulanması ile perioperatif plazma NO tüketiminin daha düşük seviyelerde olduğu görülmüştür. Hemoliz sırasında eksojen NO uygulamasının, oksijen-Hb'in NO tüketmeyen met-Hb formuna geçişi hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada NO uygulanan grupta, akut böbrek hasarı insidansının, evre 3 kronik böbrek hastalığına geçişin ve 30 gün, 90 gün ve 1 yılda majör renal komplikasyonların azaldığı görülmüştür.

Kalp cerrahisi geçiren hastalara sıklıkla kan transfüzyonu uygulanmaktadır ve kanın uzun depolanma süresi, transfüzyon

sırasında ve sonrasında intravasküler hemolize ve NO tüketimi ile pulmoner ve sistemik hipertansiyona ve endotelial disfonksiyona neden olmaktadır⁴². Berra ve ark.⁴³ 3 gruba ayırdıkları gönüllülerde yaptıkları çalışmada, 1. gruba 3 gün, 2. gruba 40 gün depolanma süresi olan kan transfüzyonu uygulamışlardır. 3. gruba ise 40 gün depolanma süresi olan kan ile birlikte 40 ppm iNO uygulamışlardır. Sonuçta 1. grupta pulmoner arter basıncının değişmediğini, 2. grupta arttığını, 3. grupta ise azaldığını saptamışlardır. Bu çalışmaların sonucunda kan depolanma süresinin, özellikle kapak replasman cerrahisi gibi daha uzun süreli KPB uygulamasında ek hemoliz üretebileceği ve NO tüketimine bağlı komplikasyonları arttırabileceği soruları gündeme gelmektedir.

Hu ve ark.⁴⁴ tarafından yapılan meta-analizde, 5 çalışmanın sonuçları ile KPB uygulanan hastalarda NO tedavisinin postoperatif ABH riski üzerine etkisi değerlendirilmiştir. KPB sırasında NO uygulamasının hastanede ve YBÜ'nde kalış süresini, postoperatif hemorajiyi azaltmadığı saptanmış, ancak postoperatif ABH insidansını azalttığı görülmüştür. KPB sırasında NO'in renal koruyucu etkileri iki nedenden kaynaklanabilir. İlk olarak hemolizden kaynaklanan NO tüketimi yerine koyulmaktadır. Diğer yandan, NO uygulaması ile iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu plazma NO metabolitleri üretilmektedir¹³. Nitekim fenilefrinle indüklenmiş hipertansiyon oluşturulan domuzlarda yapılan bir çalışmada 40 ppm iNO uygulamasının renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve idrar çıkışını arttırması bu etkilerle açıklanmıştır⁴⁵.

Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Nitrik Oksit Uygulamasının Potansiyel Riskleri

İnhaler nitrik oksit (İNO), 80 ppm dozuna kadar düşük riskle kullanılabilir. Methemoglobinemi, nitroz oksit (NO₂) üretimi, refleks pulmoner hipertansiyon (PHT) ve artmış sol ventrikül dolum basıncı NO'nin olası yan etkileridir. Daha önce de belirtildiği gibi, NO ferröz (Fe⁺²) Hb'i met-Hb olarak bilinen ve oksijen bağlayamayan ferrik (Fe⁺³) Hb'e dönüştürebilmektedir. Dolayısıyla plazmadaki met-Hb'in yüksek düzeylerinde doku hipoksisi oluşabilmektedir.

NO₂ oluşumu, solunan havadaki oksijen ve NO konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artmaktadır. NO₂'nin yüksek düzeyleri pulmoner ödeme neden olmaktadır. KPB aracılığıyla NO uygulanan çalışmalarda, çocuk ve erişkin hastalarda NO'nin 80 ppm kadar yüksek konsantrasyonlarda güvenle kullanılabilmesi gösterilmiştir^{12,25,31,32}. Daha önce yapılmış çalışmalarda hastanın durumuna ve başlangıç hematokrit düzeyine göre met-Hb ve NO₂ için kabul edilen güvenli eşik değerleri sırasıyla %10 ve 1,5 ppm'dir^{46,47}. İnhaler NO, pulmoner vasküler yatağı selektif olarak dilate etmektedir. Refleks PHT'ü engellemek için İNO tedavisi çok dikkatli ve yavaş bir şekilde kesilmelidir. Ayrıca, pulmoner yatağın vazodilatasyonu ile ventrikül yetmezliğine neden olacak şekilde sol ventrikül ön yükü artabilir⁴⁸.

Daha önce yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada, NO uygulamasının, met-Hb düzeyindeki artış nedeniyle, renal hasara neden olabileceği bildirilmiştir⁴⁹. Çalışma

akut akciğer hasarı olan hastalarda yapılmış ve İNO alan hastalarda kontrol grubundan daha fazla böbrek yetmezliği geliştiği tespit edilmiştir. Adhikari ve ark.⁵⁰ tarafından yapılan ve 12 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise akut respiratuar distres sendromu (ARDS) tedavisinde İNO uygulanan hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. NO alan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu gelişme riski arttığı ve oksijenasyonda sınırlı iyileşme sağlandığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda NO, ARDS tedavisi için 28 güne kadar uzayabilen sürelerle uygulanmıştır. Ayrıca böbrek yetmezliğinin NO tedavisinden ya da ARDS'nin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkıp çıkmadığı belirlenmemiştir. Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda çok daha kısa sürelerde kullanılmaktadır.

Sonuç

Nitrik oksit, inflamatuvar yanıt, iskemi/reperfüzyon hasarı ve apoptozisin engellenmesinde önemli rol oynamaktadır. KPB sırasında ortaya çıkan güçlü inflamatuvar yanıt ve hemoliz nedeniyle gelişebilen kardiyak ve renal hasarın engellenmesinde 80 ppm konsantrasyona kadar güvenle kullanılabilmesi gösterilmiştir. NO tedavisinin etkinliğini doğrulamak ve kardiyak cerrahide etkili ve güvenli dozlar ile tedavi süresini belirlemek için geniş kapsamlı ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal destek: Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Chello M, Mastroberto P, Perticone F, V Celi, A Colonna. Nitric oxide modulation of neutrophil-endothelium interaction: difference between arterial and venous coronary bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:823-6.
2. Ignarro LJ. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 503-14.
3. Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest* 1997; 100: 2146-52.
4. Haynes W.G, Noon J.P, Walker B.R, Webb D.J. Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J. Hypertens.* 1993; 11, 1375-80.
5. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 334, 997-1000.
6. Pucci M, Lin L, Nasjletti A. Pressor and renal vasoconstrictor effects of NG-nitro-L-arginine as affected by blockade of pressor mechanisms mediated by the sympathetic nervous system, angiotensin, prostanoids and vasopressin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 261, 240-45.
7. Ahmad A, Sattar M.A, Azam M, Khan S.A, Bhatt O, Johns E.J. Interaction between nitric oxide and renal $\alpha(1)$ -adrenoreceptors mediated vasoconstriction in rats with left ventricular hypertrophy in Wistar Kyoto rats. *PLoS ONE* 2018; 13, e0189386.
8. Wang-Rosenke Y, Neumayer H.H, Peters H. NO signaling through cGMP in renal tissue fibrosis and beyond: Key pathway and novel therapeutic target. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15, 1396-406
9. Nagasaka Y, Fernandez BO, Steinbicker AU, Spagnoli E, Malhotra R, Bloch DB, Zapol WM, Feelisch M. Pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): Organ specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites. *Nitric Oxide - Biol Chem* 2018;80:52-60.
10. Zapol WM, Nagasaka Y, Fernandez BO, Garcia-Saura MF, Petersen B, Ichinose F, Bloch KD, Feelisch M, Zapol WM. Brief periods of nitric oxide inhalation protect against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2008;109:675-682.
11. Kida K, Ichinose F. Preventing ischemic brain injury after sudden cardiac arrest using NO inhalation. *Crit Care* 2014;18:212
12. Lei C, Berra L, Rezoagli E, Yu B, Dong H, Yu S, Hou L, Chen M, Chen W, Wang H, Zheng Q, Shen J, Jin Z, Chen T. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1279-1287.
13. Zadek F, Spina S, Hu J, Berra L. Nitric Oxide Treatment for Lungs and Beyond. Novel Insights From Recent Literature. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:628-30.
14. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hähnel C, Meisner H, Beckeret BF. Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 1999;41:722-30.
15. Siregar S, Groenwold, de Mol BAJM RHH, Speekenbrink RG, Versteegh MI, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Evaluation of cardiac surgery mortality rates: 30-day mortality or longer follow-up? *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2013;44:875-83.
16. Mazzeffi M, Zivot J, Buchman T, Halkos M. In-hospital mortality after cardiac surgery: patient characteristics, timing, and association with postoperative length of intensive care unit and hospital stay. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:1220-5.
17. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. Off-pump or onpump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366:1489-97.
18. Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Verra C, Kakouris G, Chounti M, Hountis P, Dedeilias P, Argiriou M. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery. *Ann Card Anaesth.* 2015;18:555-64.
19. Kawamura T, Nara N, Kadosaki M, Inada K, Endo S. Prostaglandin E1 reduces myocardial reperfusion injury by

- inhibiting proinflammatory cytokines production during cardiac surgery. *Crit Care Med* 2000;28:2201-8.
20. Volk T, Schmutzler M, Engelhardt L, Döcke WD, Volk HD, Konertz W, Kox WJ. Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment on inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2001;29:2137-42.
 21. Reynaert NL, Ckless K, Korn SH, Vos N, Guala AS, Wouters EF, van der Vliet A, Janssen-Heiningeret YMW. Nitric oxide represses inhibitory kappaB kinase through S-nitrosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8945-50.
 22. Zeng J, He W, Qu Z, Tang Y, Zhou Q, Zhang B. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:674-81.
 23. Yeh CH, Chen TP, Lee CH, Wu YC, Lin YM, Lin PJ. Cardioplegia -induced cardiac arrest under cardiopulmonary bypass decreased nitric oxide production which induced cardiomyocytic apoptosis via nuclear factor kappa B activation. *Shock* 2007;27:422-8.
 24. Moghimian M, Faghihi M, Karimian SM, Imani A, Houshmand F, Azizi Y. Role of central oxytocin in stress-induced cardioprotection in ischemic-reperfused heart model. *J Cardiol* 2013;61:79-86.
 25. Gianetti J, Del Sarto P, Bevilacqua S, Vassalle C, De Filippis R, Kacila M, Farneti PA, Clerico A, Glauber M, Biagini A. Supplemental Nitric Oxide and Its Effect on Myocardial Injury and Function in Patients Undergoing Cardiac Surgery With Extracorporeal Circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:44-50.
 26. Kamenshchikov NO, Mandel IA, Podoksenov YK, Svirko YS, Lomivorotov VV, Mikheev SL, Kozlov BN, Shipulin VM, Nenakhova AA, Anfinogenova YJ. Nitric Oxide Provides Myocardial Protection When Added to the Cardiopulmonary Bypass Circuit During Cardiac Surgery: Randomized Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:2328-36.e1.
 27. Erikssen G, Liestøl K, Seem E, Birkeland S, Saatvedt KJ, Hoel TN, Døhlen G, Skulstad H, Svennevig JL, Thaulow E, Lindberg EL. Achievements in congenital heart defect surgery: a prospective, 40-year study of 7038 patients. *Circulation* 2015;131:337-46. discussion 346.
 28. Kaltman JR, Andropoulos DB, Checchia PA, Gaynor JW, Hoffman TM, Laussen PC, Ohye RG, Pearson GD, Pigula F, Tweddell J, Wernovsky G, Del Nido P, Perioperative Working Group. Report of the pediatric heart network and national heart, lung, and blood institute working group on the perioperative management of congenital heart disease. *Circulation* 2010;121:2766-72.
 29. Ma M, Guavreau K, Allan CK, Mayer JE, Jenkins JK. Causes of death after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83(4):1438-45
 30. Zakkari M, Guida G, Suleiman MS, Angelini GD (2015) Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2015:189863
 31. Checchia P, Bronicki R, Muenzer J, Dixon D, Raithel S, Gandhi S, Huddleston C. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children—a randomised controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146:530-6.
 32. James C, Millar J, Horton S, Brizard C, Molesworth C, Butt W. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016;42:1744-52.
 33. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009;119:495-502.
 34. Legouis D, Galichon P, Bataille A, Chevret S, Provenchère S, Boutten A, Buklas D, Fellahi JL, Hanouz JL, Hertig A. Rapid Occurrence of Chronic Kidney Disease in Patients Experiencing Reversible Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2017;126:39-46.
 35. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:697-711.
 36. Vermeulen Windsant IC, de Wit NC, Sertorio JT, van Bijnen AA, Ganushchak YM, Heijmans JH, Tanus-Santos JE, Jacobs MJ, Maessen JG, Buurman WA. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and

- perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol* 2014;5:340.
37. Mamikonian LS, Mamo LB, Smith PB, Koo J, Lodge AJ, Turi JL. Cardiopulmonary bypass is associated with hemolysis and acute kidney injury in neonates, infants, and children. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:e111-9.
 38. Deuel JW, Schaer CA, Boretti FS, Opitz L, Garcia-Rubio I, Baek JH, Spahn DR, Buehler PW, Schaer DJ. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response. *Cell Death Dis* 2016;7:e2064.
 39. Doyle MP, Hoekstra JW. Oxidation of nitrogen oxides by bound dioxygen in hemoproteins. *J Inorg Biochem*. 1981;14:351-8.
 40. Hsu LL, Champion HC, Campbell-Lee SA, Bivalacqua TJ, Mancini EA, Diwan BA, Schimmel DM, Cochard AE, Wang X, Schechter AN, Noguchi CT, Gladwin MT. Hemolysis in sickle cell mice causes pulmonary hypertension due to global impairment in nitric oxide bioavailability. *Blood*. 2006;109:236-40.
 41. Vermeulen Windsant IC, de Wit NCJ, Sertorio JTC, van Bijnen AA, Ganushchak YM, Heijmans JH, Tanus-Santos JE, Jacobs MJ, Maessen JG, Buurman WA. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol*. 2014;5:1-9.
 42. Satoh T, Xu Q, Wang L, Gladwin MT. Hemolysis-mediated toxicity during cardiopulmonary bypass ameliorated by inhaled nitric oxide gas. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1244-6.
 43. Berra L, Pinciroli R, Stowell CP, Wang L, Yu B, Fernandez BO, Feelisch M, Mietto C, Hod EA, Chipman D, Scherrer-Crosbie M, Bloch KD, Zapol WM. Autologous transfusion of stored red blood cells increases pulmonary artery pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:800-7.
 44. Hu J, Spina S, Zadek F, Kamenshchikov NO, Bittner EA, Pedemonte J, Berra L. Effect of Nitric Oxide on Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Who Underwent Cardiopulmonary Bypass: A Systematic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *Ann Intensive Care*. 2019;9:129.
 45. Troncy E, Francoeur M, Salazkin I, Yang F, Charbonneau M, Leclerc G, Vinay P, Blaise G. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *Br J Anaesth*. 1997;79:631-40.
 46. Cortazzo JA, Lichtman AD. Methemoglobinemia: a review and recommendations for management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28:1055-9.
 47. Petit PC, Fine DH, Vasquez GB, Gamero L, Slaughter MS, Dasse KA. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy. *ASAIO J*. 2017;63:7-13.
 48. Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation*. 2004;109:3106-11.
 49. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med*. 1999;25:911-9.
 50. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:779.



KALINTI VEYA HİPERPLAZİK TİMUS DOKUSUNUN TİMUS MALİGNİTELERİNDEN AYIRIMI

DIFFERENTIATION OF REMNANT OR HYPERPLASTIC THYMUS TISSUE FROM THYMUS MALIGNANCIES

Hıdır ESME¹

[0000-0002-1048-6505](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.36)

Health Sciences University, Konya training and research hospital, Department of Thoracic Surgery Konya, Turkey

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Hıdır Esme E-mail: drhesme@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 16.03.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 06.04.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.06.2020

Cite this article as: Esme H. Kalıntı veya hiperplazik timus dokusunun timus malignitelerinden ayırımı. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(1),21-7.

Doi: 10.36516/jocass.2020.36

Öz

Amaç: Timus, ektopik olmadığı veya cerrahi olarak çıkartılmadığı sürece göğsün tüm kesitsel görüntüleme çalışmalarında görülür. Timus değişken bir görünüme sahiptir, yaş ve stres dönemlerinde dinamik değişikliklere uğrar ve çok sayıda farklı lezyon gösterir. Normal varyantların ve benign durumların radyolojik özelliklerini bilmek, gereksiz görüntüleme ve müdahalelerin önlenmesine yardımcı olabilir. Bu makalede normal timik anatomi ve gelişimi, kalıntı timik doku ve timik hiperplazi gözden geçirilecektir. Ayrıca bunların, timusun malign patolojilerinden ayıracak radyolojik görüntüleri gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kalıntı timus, hiperplazik timus, malignitelerden ayırım

Abstract

Aim: The thymus is encountered on all cross-sectional imaging studies of the chest, unless ectopic or surgically absent. Thymus has a variable appearance, undergoes dynamic changes during periods of stress and ages, and demonstrates numerous different lesions. Understanding the radiologic features of normal variants and benign conditions can help prevent unnecessary imaging and intervention. In this article, normal thymic anatomy and its development, remnant thymic tissue and thymic hyperplasia will be reviewed. In addition, radiological images that will distinguish it from other malign pathologies of the thymus will be reviewed.

Keywords: Remnant thymus, hyperplastic thymus, differentiation from malignancies

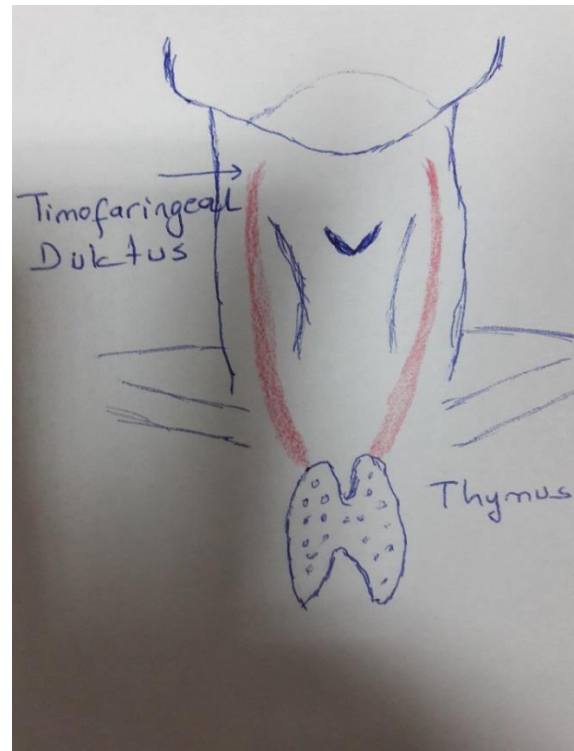
Giriş

Timus, vücudu yabancı antijenlere karşı koruyan küçük lenfositler dahil, immün hücrelerin üretimi ve olgunlaşmasından sorumlu olan birincil organdır. Timus infantlarda en büyük durumundadır¹. Timus, doğumdan hemen sonra vücut ağırlığına göre en yüksek oranına ulaştıktan sonra büyümeye devam eder ve ergenlik döneminde nihai ağırlığına ulaşır. Bundan sonra yaşla birlikte hem boyut hem ağırlık olarak küçülmeye başlar. Ergenlik döneminde başlayan timik involusyon sürecinde, timusun epitelyal komponenti atrofiye uğrar ve nihayetinde yağ dokusunun içinde dağılmış şekilde küçük lenfositler kalır². Dolayısıyla devamlı değişen büyüklük ve şekle sahiptir. Bu da timusun fizyolojik ve patolojik durumlarının ayrılmasında zorluklara neden olur. Gereksiz biyopsi veya ameliyattan kaçınmak için normal ve patolojik timus arasında ayırım yapılması önemlidir. Burada timusun fizyolojik durumları gözden geçirilerek, diğer malign timus patolojilerinden ayıracak radyolojik görüntüler irdelenecektir.

Kalıntı timus dokusu

Timus hayatın erken dönemlerinde hücrel immünitede önemli role sahiptir ve özellikle T lenfositlerin matür hale geldiği yerdir. Timus dokusu paratiroid bezleri ile, altıncı gebelik haftasında üçüncü ve dördüncü faringeal keselerden ortaya çıkar^{3,4}. Daha sonraki birkaç hafta boyunca, bu doku timofaringeal kanal boyunca kaudal ve medial olarak ön medyastene göç eder (Resim 1). Ardından karaciğer ve kemik iliğindeki lenfoid

hücreler timusa göç eder, korteks ve medulla farklılaşır³. Ektopik timik doku veya timik lezyonlar timofaringeal kanal boyunca herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Bu varyasyonlar tipik olarak anterior servikal bölgede, sternokleidomastoid kasın derininde, karotis kılıfının anteriorunda bulunur. Nadiren retrofaringeal boşlukta da görülebilir⁵. Ayrıca ada veya lob şeklinde aberrant timüs dokuları gerek mikroskopik gerekse makroskopik olarak medyastende herhangi bir yerde yağ dokusu içinde bulunabilir. Masaoka ve ark.⁶ bu oranı miyestenia gravis olgularında %72 olarak bildirirken, Fukai ve ark.⁷ otopsi çalışmalarında bu oranı %44 olarak bildirmiştir.



Resim 1. Timofaringeal kanal

Normal timus dokusunun yaşla birlikte olan değişken görünümünün bilinmesi,

anterior medyasten kitlelerinden ayırımında önemlidir. Timusun radyolojik görünümü, timusun büyüme eğrisine paraleldir. Doğum sırasında timus 15 gramdır. Erken bebeklik döneminde timus en büyük göreceli boyutuna ulaşır, çünkü büyüyen bir çocukta timusun artış hızı vücudun geri kalanından daha hızlıdır. İki yaşından sonra timik gölgede küçülme görülür. Puberteye kadar yaşla orantılı olarak büyür ve yaklaşık ağırlığı 35 gram olur. Puberteden sonra glandüler yapının yerine yağ dokusunun geçmesiyle involusyona uğrar ve yaşlılarda 5-15 gramdan daha fazla değildir⁸. İnvolyon yaş yanında açlık, ateş, yorgunluk ve benzer faktörlere bağlıdır. Ayrıca yağ atrofisinin genç yetişkin erkeklerde kadınlara göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir⁹. Bu da genç bayanlarda kalıntı timusu klinikte daha sık görmemize neden olmaktadır.

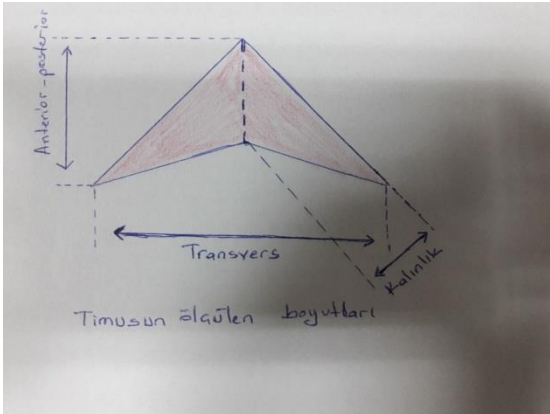
Timus ince ve gevşek yapıda fibroz bir kapsülle sarılı iki lobdan oluşur. Her bir lobun korteks ve medulla denilen iki bölümü vardır¹⁰. Bezin korteksinde immatur T-lenfositler ve epitelyal retikuler hücreler, medullasında ise matur T-lenfositler, epitelyal retikuler hücreler ve timus cisimcikleri (Hassall cisimcikleri) bulunur. Hassall cisimcikleri timositlerin olgunlaştırılması ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde rol oynar. Lenfopoezin önemli bir parçasıdır⁵. Timus genellikle bilobler yapı gösterir. Loblar çoğu zaman asimetriktir. Kelebek ya da H harfine benzetilir. Üst kutuplar tirotimik ligaman ile troide bağlanır. Bu kutuplar trunkus brakiosefalikusun önünde yer alır. Ancak olguların %2-4'te arkasında yer alabilir. Alt loblar yanlarda frenik sinirlere kadar uzanabilir.

Gereksiz biyopsi veya ameliyattan kaçınmak için normal ve patolojik timus arasında ayırım yapılması önemlidir. Bilgisayarlı tomografide timus hayatın ilk iki yılında, tipik olarak perivaskuler mesafeyi doldurur. Beş yaşından küçük çocuklarda konveks kenarlı ve dörtgen şekillidir. 5 yaşından sonra ise zamanla üçgen ve konkav kenarlı hale gelir¹¹. Timus yaşla birlikte yağla replase olduğundan ve selüler involusyona uğradığından bilgisayarlı tomografide dansitesi giderek azalır¹². Timusun lenf nodu veya perikardın süperior sinusu gibi diğer medyastinal yapılardan ayrılması zor olabilir. Bu sebeple timusun yerleşimine, şekline ve normal timusun boyutlarına aşına olmak önemlidir.

Bilgisayarlı tomografide normal timus çeşitli konfigürasyonlar ve şekillerde olabilir. Örneğin bilobler, ters V (triangüler) veya dörtgen şeklinde olabilir. Bezin sınırları genellikle düz veya içbükeydir (Resim 2). Uzun eksenlere dik maksimum kalınlık erişkinlerde en fazla 13 mm'dir¹³ (Resim 3). Normal timusun ortalama kalınlığı 10-19 yaş aralığında 1,05 (\pm 3.6) cm, 20 yaşın üzerinde 0.99 (0.34) cm, 50 yaşın üzerinde 0,5 (\pm 0,27) cm olarak değişkenlik gösterebilir. Magnetik rezonans görüntüleme 20-70 yaşlar arasında timusun kalınlığının 15-20 mm arasında olduğu bildirilmiştir¹⁴. 20-60 yaşlar arasında timus bezinin olabilecek tahmini anterior-posterior boyutu 2.38 (\pm 0.72) ile 2.23 (\pm 0.93) cm arasında, transvers boyutu ise 2.87(\pm 0.96) ile 3.17(\pm 0.76) cm arasında olduğu bildirilmiştir¹⁵.



Resim 2. Anterior mediyastende triangüler şekilli kalıntı timik doku lehine kitlesel kontur oluşturmayan yumuşak doku alanı



Resim 3. Timus boyutlarının ölçümü

Genç hastalarda magnetik rezonans görüntüleme, normal timusun hem T1 hem de T2 ağırlıklı sekanslarda kas benzeri bir sinyal yoğunluğu vardır. Yaşla birlikte timusta glandüler yapılarda atrofi olur ve yerini yağ infiltrasyonu aldığından sinyal yoğunluğu her iki sekansta da artar. In-faz ve out-faz sekanslarda olan kimyasal kayma artefaktı, bezin yağ içeriğini göstermek için yararlıdır. Bu normal timus dokusunun diğer benign ve

malign timik patolojilerinden ayırımında katkı sağlar⁵.

Timik hiperplazi

Timik hiperplazi gerçek timik hiperplazi ve lenfoliküler hiperplazi olarak iki histolojik alt tipe ayrılır. Gerçek timik hiperplazi, normal histoloji ile bezin büyüklüğünde ve ağırlığında bir artıştır. Bu durum genellikle pnömoni, kortikosteroid tedavisi, radyasyon tedavisi, kemoterapi, cerrahi veya yanık gibi stresten kaynaklanan bir rebound büyümedir (Resim 4). Timus dokusu bu streslere hızlı bir atrofiyle cevap verir ve orijinal volümünün %40'na kadar küçülebilir. Stres ortadan kalktıktan sonra 9 ay içinde normal boyutlarından daha büyük boyutlara ulaşır. Gerçek timik hiperplazide timus dokusu %50'den daha fazla büyür. Gerçek timik hiperplazi "rebound hiperplazi" olarak da adlandırılır. Bu erişkinlerde de olabilmekle birlikte çocuklarda daha sıktır¹⁶.

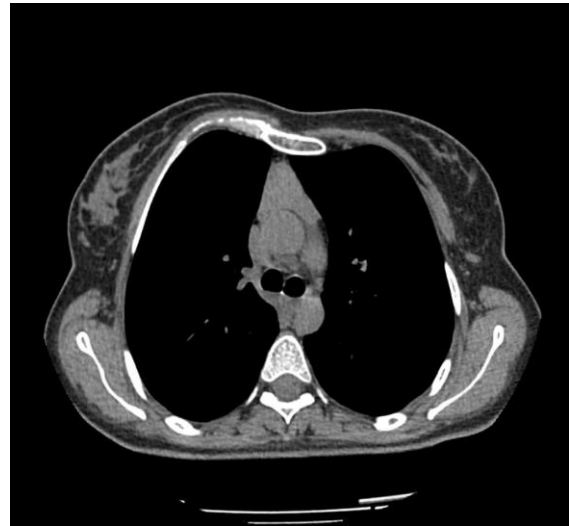
Lenfoliküler hiperplazi, bezin medullasında hiperplastik bir lenfoid germinal merkezin varlığına işaret eder ve gerçek hiperplazinin aksine timik büyüme eşlik etmeyebilir. Miyastenia gravisli hastaların %50'sinden fazlasında meydana gelen lenfoliküler hiperplazi, tirotoksikoz, sistemik lupus eritematozus, poliaritis nodoza ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün bozukluklarla da ilişkilidir. Lenfoid hiperplazi HIV enfeksiyonunun erken dönemlerinde de görülebilmektedir⁵.



Resim 4. Kemoterapi alan hastada anterior mediastende triangüler şekilli hiperplazik timus lehine olan, solid dansitede 39x32 mm boyutlu, yumuşak doku alanı

Bilgisayarlı tomografide timik hiperplazi, genellikle düzgün kenarlı, diffüz ve simetrik genişlemiş timus dokusu olarak görülür (Resim 5). Asimetrik genişleme timoma olasılığını artırır⁵. Kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroid kullanımı ve strese maruz kalma durumlarında saptanan timik büyümelerde, 3 ay sonrası kontrol bilgisayarlı tomografide timusta küçülme saptanması timik hiperplazi lehinedir. Timik neoplazilerde lobüle ve konveks kenarlı, nekroz ve kalsifikasyon içeren, kontrastlanan heterojen bir görünüm izlenir¹⁷. Timik hiperplazide magnetik rezonans görüntülemeye tespit edilen 0.9'dan küçük kimyasal şift oranı, mikroskobik yağ içeriğinin göstergesidir. Timik hiperplazi out-faz görüntülerde sinyal düşüşü gösterirken, timik tümörlerde mikroskobik yağ

olmadığından out-faz görüntülerde sinyal düşüşü olmaz¹⁸.



Resim 5. Miyestenia Gravis hastasında 10x8 cm boyutlarında hiperplazik timus dokusu

PET-BT görüntülemesinde timik hiperplaziye eşlik eden FDG tutulumu değişen oranlarda olmakla birlikte sıklıkla diffüz, homojen tarzdadır. Chen ve ark,¹⁹ timik hiperplazi saptanan hastalardaki vizuel değerlendirmede FDG tutulumunun aortik arktaki FDG tutulumundan fazla olduğunu ve SUV max değerlerinin de 2,97-3,50 arasında saptandığını belirtmiştir. Ancak başka çalışmalarda daha yüksek SUV max değerleri de bildirilmiştir^{20,21}. Bu sebeple, SUV max değeri ile timik hiperplazinin, timus tümörlerinden ayırıcı tanısını yapabilecek bir eşik değeri olduğu düşünülmektedir. FDG tutulum paterninin homojen yerine heterojen, diffüz yerine fokal olması timik hiperplazi harici nedenleri daha çok akla getirmelidir.

Sonuç

Sonuç olarak timusun involusyon sürecindeki morfolojik değişimlerin bilinmesi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve PET-BT gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinden faydalanılarak, gereksiz girişimsel işlem ve cerrahiler önlenbilir.

Finansal destek: Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Jacobs MT, Frush DP, Donnelly LF. The right place at the wrong time: historical perspective of the relation of the thymus gland and pediatric radiology. *Radiology* 1999;210:11-6.
2. Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the thymus and related lesions. In: Shimosato Y, Mukai K, eds. *Atlas of tumor pathology: tumors of the mediastinum*, fasc 21, ser 3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
3. Nasser F, Eftekhari E. Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls. *RadioGraphics* 2010;30:413-28.
4. Ge Q, Zhao Y. Evolution of thymus organogenesis. *Dev Comp Immunol* 2013;39:85-90.
5. Rezzani R, Nardo L, Favero G, et al. Thymus and aging: Morphological, radiological, and functional overview. *Age (Omaha)* 2014;36:313-51.
6. Masaoka A. Extended transsternal Tymectomy. In: Shields TW, Locicero J, Ponn RB, Rusch VW. Ed. *General Thoracic Surgery*. Sixth edition. Philadelphia: Williams&Wilkins, 2005.
7. Fukai I, Funato Y, Mizuno T, et al. Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:711-6.
8. Weis CA, Markl B, Schuster T, et al. "Echte Thymushyperplasie" Differenzial diagnose der thymusvergrößerung bei Jugendlichen und Kindern. *Pathologe*. 2017;38:286-93.
9. Parker LA, Gaisie G, Scatiff JH. Computerized tomography and ultrasonographic findings in massive thymic hyperplasia. Case discussion and review of current concepts. *Clin Pediatr (Phila)*. 1985;24:90-4.
10. Yan F, Mo X, Liu J, et al. Thymic function in the regulation of T cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling (Review). *Mol Med Rep* 2017;16:7175-84.
11. Sklair-Levy M, Agid R, Sella T, et al. Age-related changes in CT attenuation of the thymus in children. *Pediatr Radiol* 2000;30:566-9.
12. Siegel MJ. *Pediatric body CT*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
13. Shahrzad M, Mai Le Ts, Silva M, et al. Anterior Mediastinal Masses *AJR* 2014;203:128-38.

14. Kuo T. Cytokeratin profiles of the thymus and thymomas: histogenetic correlations and proposal for a histological classification of thymomas. *Histopathology* 2000;36:403-14.
15. Francis IR, Glazer GM, Bookstein FL, et al. The Thymus: reexamination of age-related changes in size and shape. *AJR* 1985;145:249-54
16. Akkus M. Mediyasten tümörleri ve cerrahi yaklaşım. In: Eren Ş, Esmel H. (eds.) *Torasik Cerrahi*. S 521-540. 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2019.
17. Moon SH, Kim HS, Cho YS, et al. Value of volume-based early metabolic response in patients with unresectable thymic epithelial tumor. *Lung Cancer* 2016;100:24-9.
18. Fukumoto K, Fukui T, Okasaka T, et al. The Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for predicting pathologic response after induction therapy for thymic epithelial tumors. *World J Surg* 2017;41:1828-33.
19. Chen CH, Hsiao CC, Chen YC, et al. Rebound thymic hyperplasia after chemotherapy in children with lymphoma. *Pediatrics and Neonatology* 2017;58:151-7.
20. Priola AM, Priola SM. Chemical-shift MRI of rebound thymic hyperplasia with unusual appearance and intense 18F-FDG uptake in adulthood: report of two cases. *Clin Imaging* 2014;38:739-44.
21. Godart V, Weynand B, Coche E, et al. Intense 18-fluorodeoxyglucose uptake by the thymus on PET scan does not necessarily herald recurrence of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2005;28:1024-8.



PARSİYEL TETRAZOMİ 18 (TETRAZOMİ 18P- İZOKROMOZOM 18) OLAN OLGUDA ANESTEZİ YÖNETİMİ DENEYİMİMİZ

OUR EXPERIENCE IN ANESTHESIA MANAGEMENT OF PARTIAL TETRAZOMY 18 (TETRAZOMY 18P- ISOCHROMOZOM 18)

Ahmet GÜLTEKİN¹ İlker YILDIRIM¹ Ayhan ŞAHİN¹ M. Cavidan ARAR¹

0000-0003-4570-8339, 0000-0002-4245-1163, 0000-0002-3539-2353, 0000-0003-1952-427X

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ahmet Gültekin E-mail: ahmetgultekin82@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 06.05.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 09.06.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.06.2020

Cite this article as: Gültekin A, Yıldırım İ, Şahin A, Arar MC. Parsiyel Tetrazomi 18 (Tetrazomi 18p- İzokromozom 18) Olan Olgunun Anestezi Yönetimi Deneyimimiz. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(E1),28-32. Doi: 10.36516/jocass.2020.37

Öz

Amaç: Tetrazomi 18p (izokromozom 18), 18. kromozom kısa kolunun iki kopyasından oluşan anormal bir ekstra kromozomdan kaynaklanır. Kesin bir prevalans oranı hesaplanamamasına rağmen, 1 / 140.000-180.000 canlı doğum prevalansı ile çok nadir görülen bir kromozomal anormalliktir. Olgumuz bilateral inmemiş testis ve sünnet operasyonu nedeniyle polikliniğimizde değerlendirilen dört yaşında, 11 kilogram ağırlığında bir erkek çocuk hasta olup, anestezi uygulamamızda zor ventilasyon ve zor entübasyon riskine rağmen 2.0 LMA ile başarılı bir şekilde ventilasyon sağlandı.

Anahtar Kelimeler: Tetrazomi 18p, izokromozom 18, genel anestezi, zor havayolu

Abstract

Aim: Tetrasomy 18p (isochromosome 18) originates from an abnormal extra chromosome consisting of two copies of the short arm of chromosome 18. Although a definite prevalence rate can not be calculated, it is a very rare chromosomal abnormality with a prevalence of 1 / 140,000-180,000 live births. Our case was a four-year-old, 11 kg weighted boy, evaluated in our outpatient clinic because of bilateral undescended testis and circumcision. In anesthetic management, a successful ventilation with 2.0 LMA has been performed despite difficult ventilation and difficult intubation risk.

Keywords: Tetrasomy 18p, isochromosome 18, general anesthesia, difficult airway

Giriş

Tetrazomi 18p (izokromozom 18), 18. kromozom kısa kolunun iki kopyasından oluşan anormal bir ekstra kromozomdan kaynaklanır. Kesin bir prevalans oranı hesaplanamamasına rağmen, 1 / 140.000-180.000 canlı doğum prevalansı ile çok nadir görülen bir kromozomal anormalliktir¹. Ancak aynı zamanda en sık gözlenen izokromozomlardan biridir ve her iki cinsiyeti de eşit şekilde etkiler²⁻⁴. Tetrazomi 18p, vücudun birçok bölümünü etkileyen kromozomal bir durumdur. Bu durum genellikle bebeklik döneminde beslenme güçlüğü, gelişme geriliği, değişen boyutta mental gelişim geriliği, kas tonusunda değişiklikler, belirgin yüz özellikleri, bunlara bağlı ventilasyon zorluğu ve diğer doğum kusurlarına neden olur. 18p tetrazomisi olan erkekler inmemiş testisler veya hipospadias ile doğabilir. Bununla birlikte semptomlar etkilenen bireyler arasında değişiklik gösterir^{5,6}.

Olgu

Olgumuz bilateral inmemiş testis ve sünnet operasyonu nedeniyle polikliniğimizde değerlendirildi. Dört yaşında, 11 kilogram ağırlığında erkek çocuk hastamızın anamnezinden doğumdan itibaren fiziksel ve mental gelişme geriliği olduğu, bu nedenle yapılan tetkikleri ile parsiyel tetrazomi 18 tanısı aldığı, epileptik aktivite öyküsü nedeniyle, çocuk nörolojisi hekimi tarafından takipli hastanın tedavide Levitirasetam şurup 100mg, günde 2 kere, tok karnına kullandığı, daha önceki anestezi öyküsünün MRI (manyetik rezonans görüntüleme) nedeniyle aldığı sedasyon uygulaması olduğu öğrenildi.

Çocuk nörolojisi hekimine konsülte edilen hastada EEG bulguları mevcut olduğu öğrenildi ve önerilerle kullanılan antikonvülzan dozu azaltılmaya başlandı. Yapılan anestezi öncesi değerlendirme ve muayenede mallampati skoru sınıf 1, ASA skoru II, Hemoglobün: 9.93 gr/dl, Hematokrit: %30,1, trombosit: 264000 / mm³, INR: 1, PT: 13,6 saniye, APTT: 27,7 saniye olan olgumuz için preoperatif 6 saat açlık sonrası genel anestezi altında operasyon planlandı. Operasyonda standart monitorizasyona (SpO₂, NIBP, EKG) ek olarak ısı monitorizasyonu da eklendi. Operasyon (hastanın anestezi indüksiyonundan derlenmeye teslim edilinceye kadar geçen süre) yaklaşık 85 dakika sürdü. İndüksiyonda intravenöz olarak 40 mg propofol, 10 mcg fentanyl sonrası havayoluna laringeal maske (no: 2.0) yerleştirildi. Anestezi idamesi inhale %2,5 sevorane + %50 oksijen + %50 azot protoksit ile sağlandı. Postoperatif analjezi amacıyla 100 mg parasetamol iv (intravenöz) uygulandı. Operasyon sırasındaki takiplerinde stabil seyreden hasta 85 dakika sonunda sorunsuz derlenme ünitesine devredildi. Postoperatif dönemde takibi serviste devam eden olgumuz 24 saat sonra taburcu edildi.

Tartışma

Tetrazomi 18p, 18. kromozomun kısa kolunun iki kopyasından oluşan anormal bir ekstra kromozomdan kaynaklanır. Nadir görülen bir kromozomal anormalliktir^{1,6}. Tetrazomi 18p, vücudun birçok bölümünü etkileyen kromozomal bir durumdur. Bu durum genellikle bebeklik döneminde beslenme güçlüğü, gelişme geriliği, değişen boyutta mental gelişim geriliği⁶, kas tonusunda

değişiklikler, belirgin yüz özellikleri (düşük kulaklar, küçük bir ağız, ince bir üst dudak ile burun arasında geniş bir philtrum) ve diğer doğum kusurlarına neden olur. Bununla birlikte semptomlar etkilenen bireyler arasında değişiklik gösterir. Kas tonusunda değişiklikler de genellikle tetrazomi 18p ile birlikte dir. Etkilenen çocukların bazılarında mükümler hipotoni, hipertoni veya spastisite vardır. Bu değişiklikler, oturma, emekleme ve yürüyüş dahil olmak üzere motor becerilerin gelişiminin

gecikmesine katkıda bulunur^{5,7}. Nadir malformasyon yokluğunda, doğum öncesi ultrason ile teşhisi çok zordur, çünkü tek doğum öncesi belirtisi, anne karnındaki gelişme geriliği olabilir⁸. Bizim olgumuz da doğum sonrası bebeklik döneminde beslenme güçlüğü ve gelişme geriliğine bağlı olarak yapılan değerlendirme sonucu tetrazomi 18p tanısı almıştır. Hipotonik olan olgumuzda, semptomatik yüz görünümü mevcuttu (düşük kulak çizgisi, küçük bir ağız ve uzun bir philtrum) (Şekil 1).



Şekil 1 Olgumuzun mevcut semptomatik yüz görünümü



Şekil 2 LMA ile sağlanan havayolu uygulaması

Mental gelişim geriliği bu hastaların en sık görülen bulgusudur (%100)⁷. Tetrazomi 18p sahibi hastaların perioperatif anestezi yönetimi hakkında çok fazla veri bulunmamasına karşın; olgumuzda kas tonusu bulguları olması nedeniyle malign hipertermi olasılığı düşünülerek standart monitorizasyonumuza ısı takibi de eklenmiştir. Hava yolu sağlanmasında 2.0 numaralı LMA (laringeal maske) kullanarak uyguladığımız genel anestezi uygulaması sırasında ve sonrasında hastada perioperatif anestezi komplikasyon yaşanmamıştır (Şekil 2). Tetrazomi 18p'li hastaların anestezi

yönetiminde genel anestezi tercih edilebilecek olup, hastaların kas tonusu bulgusu, küçük ağız- ağız açıklığı konusunda zor maske ve zor entübasyon açısından dikkatli olmak gerekir. Bizi de zor havayolu açısından uyaran olgumuzdaki küçük ağız ve ağız açıklığıdır. Hastaların anestezi planına uygun araç gereçler operasyon öncesi hazır edilmelidir. Bizim olgumuzda kürarizasyon özellikle tercih edilmemiş olup, tercih edilmesi durumunda kas gücünün geri dönüşü takibi dikkatli yapılmalıdır. Kas gücünün geri dönüşünde sugammadex tercih sebebi olabilir.

Olgumuzun anne ve babasında hastanın bu durumunu açıklayacak bulgular olmasa da aile anamnezi bu konuda önemlidir. Tetrazomi 18p olgularında anestezi yönetimi ile ilgili literatür taramasında yeterince veri bulunamamış olup, nadir karşılaşılabilecek olgumuzun genel anestezi altında LMA ile yapılan anestezi yönetimini literatüre katkı olarak sunmayı amaçladık.

Sonuç

Tetrazomi 18p olgusu ile karşılaştığımızda ilk aklımıza gelen multipl anomaliler ve küçük ağız açıklığı olmalıdır. Genel anestezi uygulanacaksa öncelikli olarak preoperatif zor ventilasyon ve zor entübasyon koşullarına göre hazırlık yapılması uygun olacaktır.

Finansal destek: Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik onam: Vakadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Kaynaklar

1. Brambila Tapia AJ, Figuera L, Vazquez Cardenas NA, et al. The variable phenotype in tetrasomy 18p syndrome: a propos of a subtle dysmorphic case. *Genet Couns* 2010;21:277-83.
2. Sebold C, Roeder E, Zimmerman M, et al. Tetrasomy 18p: report of the molecular

- and clinical findings of 43 individuals. *Am J Med Genet A* 2010;152:2164-72.
3. Dunder M, Caglayan AO, Saatci C, et al. A case with a rare chromosomal abnormality: isochromosome 18p. *Genet Couns* 2010;21:69-74.
4. Plaiasu V, Ochiana D, Motei G, et al. A rare chromosomal disorder- isochromosome 18p syndrome. *Maedica (Buchar)* 2011;6:132-6.
5. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/tetrasomy-18p#> Erişim tarihi: 06Mayıs2020.
6. O'Donnell L, Soileau BT, Sebold C, et al. Tetrasomy 18p: Report of cognitive and behavioral characteristics. *Am J Med Genet Part A*. 2015 Jul;167 (7):1474-82.
7. Yıldırım M, Küçük Kurtulgan H, Özer L, et al. A female infant case with tetrasomy 18p. *Cumhuriyet Medical Journal*, 2015;37(4):283-6. doi: 10.7197/cmj.v37i4.5000117147.
8. Tolva G, Silipigni R, Quarenghi A, et al. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Mar;45(3):705-8. doi: 10.1111/jog.13873.



COMPARISON OF THE CYTOKINE PROFILES AND ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE URETEROVESICAL JUNCTIONS OF CHILDREN WITH PRIMARY VESICoureTERAL REFLUX AND CHILDREN WITH PRIMARY VUR FOLLOWING FAILED INJECTION THERAPY WITH DX/HA

PRİMER VEZİKOÜRETERAL REFLÜLÜ (VUR) VE DX/HA İLE BAŞARISIZ ENJEKSİYON TEDAVİSİ SONRASI PRİMER VUR'LU ÇOCUKLARIN ÜRETEROVEZİKAL BİLEŞKESİNDE SİTOKİN PROFİLLERİNİN VE ULTRAYAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Mutlu DEĞER¹, Volkan İZOL¹, Yurdun KUYUCU², Arbil ACIKALIN³, İbrahim Atilla ARIDOGAN¹, Sait POLAT², Nihat SATAR¹

[0000-0002-8357-5744](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.38), [0000-0001-5007-6781](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.38), [0000-0001-6289-0860](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.38), [0000-0001-6118-9853](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.38), [0000-0002-3805-7817](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.38), [0000-0003-1646-8831](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.38), [0000-0003-4427-3521](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.38)

¹ Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Çukurova, Adana, Turkey

² Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Çukurova, Adana, Turkey

³ Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Çukurova, Adana, Turkey

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Mutlu Değer E-mail: drmutludeger@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 23.05.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 21.06.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.06.2020

Cite this article as: Deger M, Izol V, Kuyucu Y, Acikalın A, Arıdoğan İA, Polat S, Satar N. Comparison of The Cytokine Profiles and Ultrastructural Changes in The Ureterovesical Junctions of Children with Primary Vesicoureteral Reflux and Children with Primary VUR Following Failed Injection Therapy with Dx/HA. *J Cukurova Anesth Surg.* 2020;3(E1),33-45. Doi: 10.36516/jocass.2020.38

Abstract

Purpose: To compare the cytokine profiles and ultrastructural changes in the ureterovesical junctions of children with primary vesicoureteral reflux(VUR) and children with primary VUR following failed injection therapy with dextranomer/hyaluronic-acid (Dx/HA) using immunohistochemical methods and transmission electron microscopy (TEM).

Materials and Methods: 41 children underwent ureteroneocystostomy for VUR and 18 children underwent ureteroneocystostomy for primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA. Sixty-seven distal intravesical ureters were obtained during surgery for histopathological and ultrastructural evaluations. The ureteral wall smooth-muscle organization and transforming growth factor- β 1(TGF- β 1), vascular endothelial growth factor(VEGF), and CD34 were evaluated immunohistochemically. The ultrastructural evaluations and morphological descriptions were performed semi-quantitatively.

Results: Of the patients, 10(24,3%) were male and 31(75,7%) were female. 28 ureter had a history of failed Dx/HA injections. *Histopathology;* the amount of TGF- β 1, and the VEGF and CD34 levels were same in the patients with primary VUR and patients with primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA but different compared with the control group($p=0.001$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively), but the differences were not correlated with the grade of reflux($p=0.42$, $p=0.26$ and $p=0.94$ respectively). Ultrastructural changes in the muscle cells were observed in all the VUR specimens.

Conclusions: Our study demonstrated that ultra-structural changes in the muscle cells were observed in all VUR specimens. There was no significant difference in the quantification of cytokine assays between the patients with primary VUR and primary VUR with failed Dx/HA therapy. The quantification of VEGF, CD34, and, TGF- β 1 levels was comparable in both primary VUR groups.

Keywords: Dextranomer/hyaluronic acid, transmission electron microscopy, ureterovesical junctions, vesicoureteral reflux

Öz

Amaç: İmmünohistokimyasal yöntemler ve transmisyon elektron mikroskopisi (TEM) kullanılarak primer vezikoureteral reflü (VUR) ve dekstranomer / hyaluronik asit (Dx/HA) ile başarısız enjeksiyon tedavisi sonrası primer VUR'lu çocukların ureterovezikal bileşkesinde sitokin profillerinin ve ultrayapısal değişikliklerinin karşılaştırılması.

Materyal ve Method: Aralık 2011 ve Ağustos 2014 tarihleri arasında, Uluslararası Reflü Çalışmasına göre grade I-V VUR olarak değerlendirilen 41 çocuğa ureteroneosistostomi uygulandı. Dx / HA ile başarısız enjeksiyon tedavisinin ardından 18 çocuğa primer VUR için ureteroneosistostomi uygulandı. Histopatolojik ve ultrayapısal değerlendirmeler için ameliyat sırasında altmış yedi distal intravezikal ureter elde edildi. Üreter duvarı düz kas organizasyonu ve transforme edici büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve CD34 immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Ultrayapısal değerlendirmeler ve morfolojik tanımlar yarı kantitatif olarak yapıldı.

Bulgular: Hastaların 10'u (%24,3) erkek, 31'i (%75,7) kadındı. 28 üreterde başarısız Dx/HA enjeksiyon öyküsü mevcuttu. Histopatolojisi; Dx/HA ile başarısız enjeksiyon tedavisini takiben primer VUR hastalarında ve primer VUR hastalarında TGF- β 1 ve VEGF ve CD34 düzeyleri aynıydı ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı idi (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Ancak farklar reflü derecesi ile ilişkili değildi (sırasıyla $p = 0.42$, $p = 0.26$ ve $p = 0.94$). Tüm VUR örneklerinde kas hücrelerinde ultrayapısal değişiklikler gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamız, tüm VUR örneklerinde kas hücrelerinin ultra yapısal değişikliklerinin gözlemlendiğini göstermiştir. Primer VUR ve başarısız Dx/HA tedavisi olan primer VUR hastalar arasında sitokin miktarında anlamlı bir fark yoktu. VEGF, CD34 ve TGF-21 düzeyleri her iki primer VUR grubunda da karşılaştırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Dekstranomer/hyalüronik asit, transmisyon elektron mikroskopisi, ureterovezikal bileşke, vezikoureteral reflü

Introduction

Vesicoureteral reflux (VUR) is characterized by the retrograde flow of urine from the bladder into the upper urinary tract due to an anatomic and/or functional disorder. Moderate to severe VUR can be responsible for potentially serious consequences such as renal scarring, hypertension, and/or renal failure. The pathophysiology of primary VUR and VUR-induced damage of renal parenchyma is poorly understood and remains a debated topic. In the management of these patients, identification of the risk factors to understand the mechanisms of damage is important in considering the options for treatment and preserving renal function.¹⁻⁴

Antibiotic prophylaxis and surgical management by ureteroneocystostomy have so far been the traditional treatments of choice for VUR since the 1970s.⁵⁻⁷

Matouschek et al.⁸ described a less

invasive technique comprising of endoscopic injections (EI) which serve as a bulking agent in the early 1980s. The agent of choice was Dextranomer/hyaluronic acid (Dx/HA) which is made up of cross-linked dextranomer microspheres suspended in a carrier gel of stabilized sodium hyaluronate. The histopathology changes of Dx/HA on intravesical ureters have been investigated by only a few studies.

The knowledge are still limited regarding the assessment of ultrastructural UVJ changes by transmission electron microscopy (TEM) in the usual and refluxed human ureter.⁹⁻¹¹ To our knowledge, this is the first study to evaluate compare of the ultrastructural changes using TEM in the ureterovesical junctions (UVJ) between the patients with primary VUR and patients with primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA.

Patients and Methods

Between December 2011 and August 2014, 41 children underwent ureteroneocystostomy for VUR which were graded I to V according to the International Reflux Study¹². 18 children underwent ureteroneocystostomy for primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA. The indications for surgery included failed conservative treatment, reflux persistency, reflux nephropathy and parental preference. Urodynamic studies were performed on all patients to rule out the presence of neurogenic bladder and voiding dysfunction before intervention for treatment. After obtaining the necessary approvals from the local Ethics Committee, the parents or legal guardians of the patients were informed that the clinical and laboratory data would be used for scientific purposes, and their written consent was obtained.

Histopathological and ultrastructural evaluation

Sixty-seven distal intravesical ureters were obtained during surgery for histopathological and ultrastructural evaluations. 28 of them had history of failed dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) injections. Each sample contained an intramural portion of the ureter with the ureteric orifice. Depending on the order of excision, the preparations were placed in vials that contained formaldehyde for histopathological evaluation or vials that contained a 5% glutaraldehyde solution for ultrastructural evaluation with an electron microscope. All the vials were numbered and evaluated by a single pathologist and histologist. The

ureterovesical junctions of 5 age-matched autopsy specimens without history or evidence of any urological disease served as the control group and were used only for histopathologic and immunohistochemical evaluations.

Electron microscopic examination

The specimens of the distal intravesical ureteric segments for electron microscopic examination were fixed for 4 hours with 5% glutaraldehyde in Millonig phosphate buffer at pH 7.4 and post-fixed with 1% osmium tetroxide in the same phosphate buffer for 2 hours at 4 °C. The samples were dehydrated in a graded series of ethanol and embedded in araldite. Semi-thin sections were taken with Reichert Ultracut-S ultramicrotome and stained with toluidine-blue, and the appropriate areas for electron microscopic observation were determined. Thin sections were taken from the selected areas and stained with uranyl acetate and lead citrate. They were examined with a Jeol JEM 1400 transmission electron microscope. The ultrastructural evaluation and morphological description was made semi-quantitatively

Light microscopic examination

For the histopathological evaluation, formaldehyde fixed, paraffin embedded tissues were cut transversely to 5 µm in width. Hematoxylin and eosin (HE) stained slides were examined under light microscopy (Nikon E600, Tokyo, Japan). Smooth muscle arrangements of the ureteral wall were scored as described by Oswald et al.¹³ This scoring system, based on the absence of a muscular coat, replacement of the muscle fibers with

fibrotic tissue, and enhancement of interstitial collagen was as follows: Score 0- absent; 1- mild (25% or less); 2- moderate (26-50%); 3- severe (51-75%); and 4- extremely severe (more than 75%).

Immunohistochemical examination

Immunohistochemistry was performed on the formalin-fixed paraffin-embedded 5 µm thick tissue sections with a manual streptavidin-biotin complex immunoperoxidase procedure, with antibodies against human VEGF (monoclonal mouse, Dako, M7273; Denmark), TGF β1 (polyclonal rabbit, Santa Cruz, sc-146), and CD34 (monoclonal mouse, DAKO, M 7165, Denmark). For all antibodies tested, antigen retrieval treatment was performed for 15 min in 0.01 M citrate buffer solution (pH 6.0) using a microwave oven, and immune complexes were then visualized by AEC. The slides were counterstained with Mayer's hematoxylin and mounted. The positive controls used were angiosarcoma, tonsil, and hemangioma, respectively, and negative controls were obtained by omitting the primary antibody. All VEGF and TGF-β1 positive cells were counted from 10 randomly selected high-power fields (HPFs) at ×400 magnification. The urothelial and intraluminal cells were not counted. Microvessel density was evaluated by counting positive staining endothelial cells or cell clusters in 10 randomly selected HPFs.

Statistical analysis

Data analysis was performed using the SPSS software, version 15 (SPSS, Inc., Chicago, IL). The categorical

measurements were summarized as numbers and percentages, whereas the numerical measurements were summarized as the means and standard deviations. Chi-square test statistics were used for the comparison of categorical measurements between the groups. The T-test, in independent groups, was used for the comparison of numerical measurements between paired groups. A one-way analysis of variance (ANOVA) was used for the general comparison of numerical measurements between more than 2 groups. In all tests, the statistical significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Of the patients, 10 (24,3%) were male and 31 (75,7) were female. 18 patients of them had history of failed dextranomer/hyaluronic-acid (Dx/HA) injections. The mean age of the patients was $88,1 \pm 50,2(12-168)$ months. There was no correlation between the VUR grade and age ($p = 0.32$). Fifteen patients had unilateral VUR, and 26 patients had bilateral VUR. 28 ureter had history of failed dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) injections. The number of ureteral refluxes was 3 in grade I, 12 in grade II, 18 in grade III, 22 in grade IV and 12 in grade V according to the International Reflux Study¹². None of the patients had history of failed dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) injections had grade V VUR. The mean injected volume for each ureter was 1.0 cc, and the mean time from EI to surgical intervention ranged from 3 to 29 (10.2 ± 7.9) months. No preoperative and postoperative complications were observed.

Electron microscopic evaluation

The surface urothelium, lamina propria and adventitia were observed as normal in all grade VUR specimens (**Figure 1A**). Histopathological changes were observed in muscle cells. Intercellular edema and increased cytoplasmic density of some smooth muscle cells were observed in all the specimens of patients that had history of failed dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) injections (**Figures 1B and 1C**). Intercellular edema was observed in the muscular layer in grade IV-V VUR specimens of patients with primary VUR, whereas the intercellular space in grade I-III VUR specimens of patients with primary VUR appeared normal. Heterochromatin clumping in the nucleus and enlargement of perinuclear cisternae in the smooth muscle cells was observed in high grade (Grade III-V) VUR

specimens (Figures 1B, 1C, 2A, 2B, 2C). Swollen endoplasmic reticulum cisternae and mitochondria, cristae disorganization in mitochondria, vacuoles that include membranous whorl-type structures in some areas and empty spaces that characterize edema in the cytoplasm of the smooth muscle cells were prominent in high grade (Grade III-V) VUR specimens of patients with primary VUR and prominent in all the VUR (Grade II-IV) specimens of patients had history of failed dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) (Figures 1B, 1C, 2 and 3). Normal smooth muscle cells were observed in grade I-II VUR specimens of patients with primary VUR. The degree of degeneration was similar in patients with the same grade VUR who were different ages.

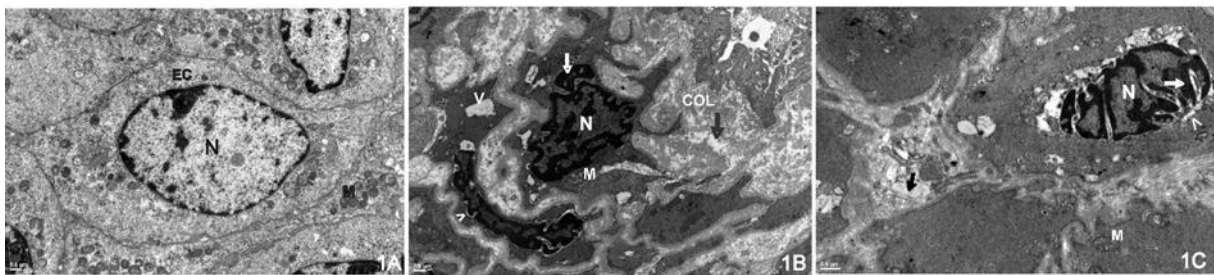


Figure 1A. The sting procedure applied group. Grade 4 VUR. Normal transitional epithelial cells (EC) are observed. Nucleus (N), mitochondrion (M). Bar=0,5 μ m.

Figure 1B. The sting procedure applied group. Grade 4 VUR. Intercellular edema is observed in the muscular layer (black arrow). Heterochromatin clumping (white arrow) in the nucleus (N) and perinuclear cisternae enlargement (arrowhead) in the smooth muscle cells are observed. Swollen mitochondria (M), cristae disorganization in the mitochondria and vacuoles (V) that include membranous whorl structures in the cytoplasm are observed. Collagen (COL). Bar=0,5 μ m.

Figure 1C. The sting procedure applied group. Grade 4 VUR. Intercellular oedema is seen in the muscular layer (black arrow). Heterochromatin clumping (white arrow) in the nucleus (N) especially in the subnuclear envelope and perinuclear cisternae enlargement (arrowhead) of the smooth muscle cells are seen. Swollen mitochondria (M) and disruption of the cristae with membranous whorl structures in the cytoplasm of the cell are seen. Bar=0,5 μ m

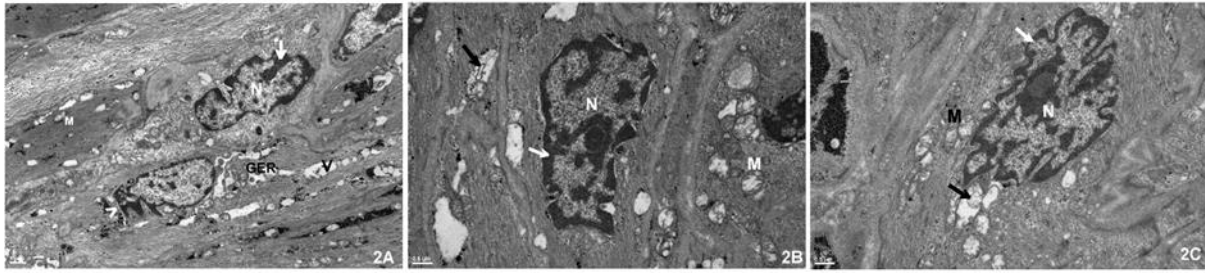


Figure 2A. The sting procedure applied group. Grade 3 VUR. Heterochromatin clumping (arrow) in the nucleus (N) and perinuclear cisternae enlargement (arrowhead) in the smooth muscle cells are observed. Swollen granular endoplasmic reticulum cisternae (GER) and mitochondria (M), cristae disorganization in the mitochondria and vacuoles (V) that include membranous whorl structures in the cytoplasm are observed. Bar=1 μ m.

Figure 2B. The sting procedure applied group. Grade 3 VUR. Heterochromatin clumping (white arrow) in the peripheral zone of the nucleus (N) in the smooth muscle cells are seen. Swollen mitochondria (M), cristae disruption and membranous whorl structures (black arrow) are seen. Bar=0,5 μ m.

Figure 2C. The sting procedure applied group. Grade 3 VUR. The smooth muscle cell revealed heterochromatin clumping (white arrow) in the peripheral zone of the nucleus(N), swelling of the mitochondria (M) and disintegration of the cristae with membranous whorl structures (black arrow). Bar=0,5 μ m.

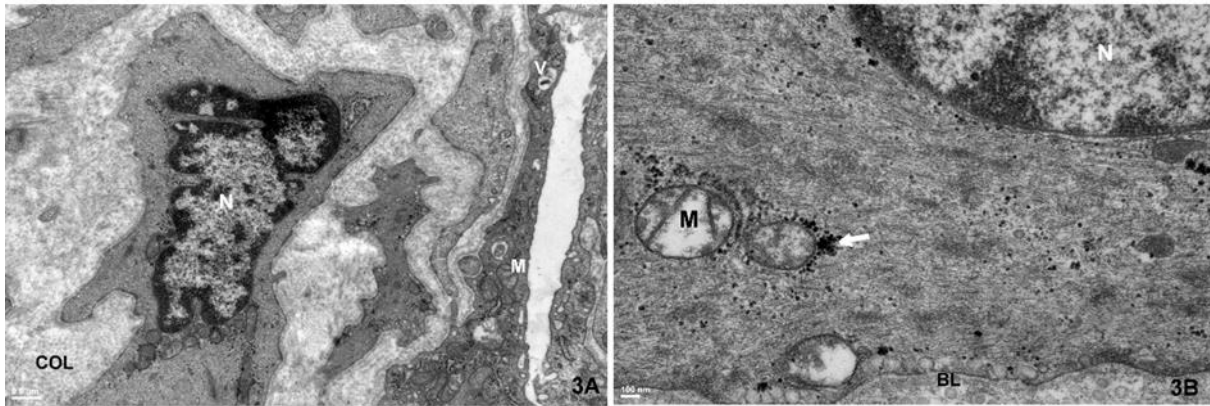


Figure 3A. The sting procedure applied group. Grade 2 VUR. Swollen mitochondria (M) and cristae disorganization and vacuoles (V) that include membranous whorl structures in the cytoplasm are observed. Collagen (COL). Bar=1 μ m.

Figure 3B. The sting procedure applied group. Grade 2 VUR. The smooth muscle cell shows swelling of the mitochondria (M) and disintegration of the cristae. Nucleus(N), glycogen particles (white arrows) and basal lamina(BL) are indicated. Bar=100 nm.

Histopathology

In most VUR cases, collagen and edema was replaced instead of smooth muscle. In most of the VUR cases, the smooth muscle coat was disorganized and widely absent compared to the control group. The mean smooth muscle scores in grade I to V VUR cases with primary VUR and in grade II to

IV VUR cases had history of failed dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) injections were 2.0 ± 2.0 (0-4), 1.2 ± 0.8 (0-2), 1.2 ± 1.1 (0-3), 1.0 ± 1.1 (0-4), and 0.6 ± 1.1 (0-4) and 1.6 ± 0.5 (1-2), 1.0 ± 0.6 (0-2), and 1.0 ± 1.4 (0-3), respectively. No significant correlation was found between the reflux grade and the smooth muscle disarrangement score ($p=0.86$).When we

compared the results with the control group, the difference was significant ($p < 0.001$). There was no sign of inflammation, operative injury or cautery artifact in the specimens.

Dx/HA material was in the adventitia in 22(78.6%) cases and in the muscle fibers in 6 (21.4%) cases. A fibrous pseudocapsule surrounding the Dx/HA material was present in only two (7,1%) cases, which were located in the muscle fibers. A giant cell reaction was rapid in 26 (92.9%) of the 28 cases. Giant cell reaction included mild lymphocytes, macrophages and multinucleated giant cells around the Dx/HA material, distributed among muscle fibers (**Figure 4**). In three (10,7%) cases, eosinophilic infiltration was increased compared to the other cases had

history of failed dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) injections.

Immunohistochemistry

There was no a significant difference in the amount of cytokines between the patients with primary VUR and patients with primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA. The mean VEGF and CD34 scores were 5.7 ± 15.1 (0-80) cells per HPF and 9.6 ± 3.5 (3-21) vessels per HPF in ureters with reflux with primary VUR respectively; and these values were 16.2 ± 23.6 (0-90) cells per HPF and 10.2 ± 3.5 (4-16) vessels per HPF in ureters with reflux had history of failed dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) injections these values were 60.6 ± 16.4 (32-84) cells per HPF and 17.8 ± 4.1 (12-24) vessels per HPF in the control group.

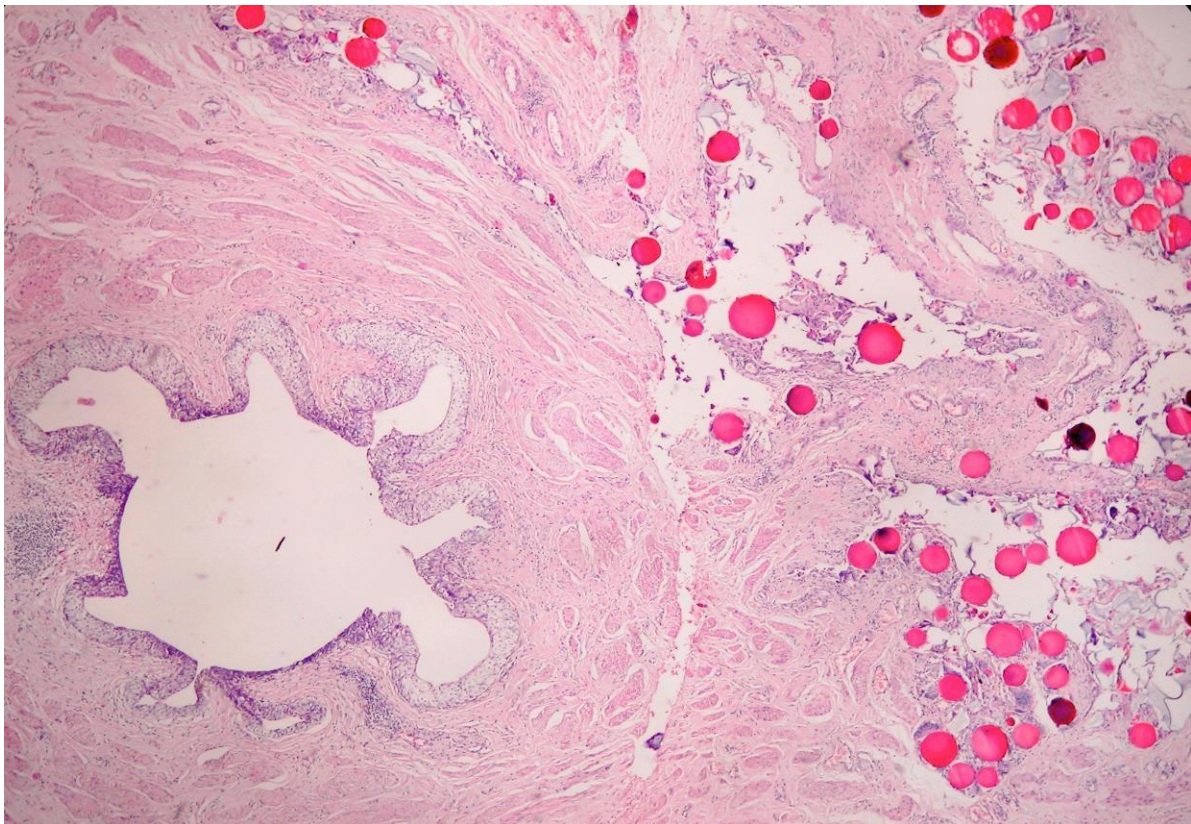


Figure 4. Injection material (Dx/HA) is located in the muscle fibers with a giant cell reaction around.

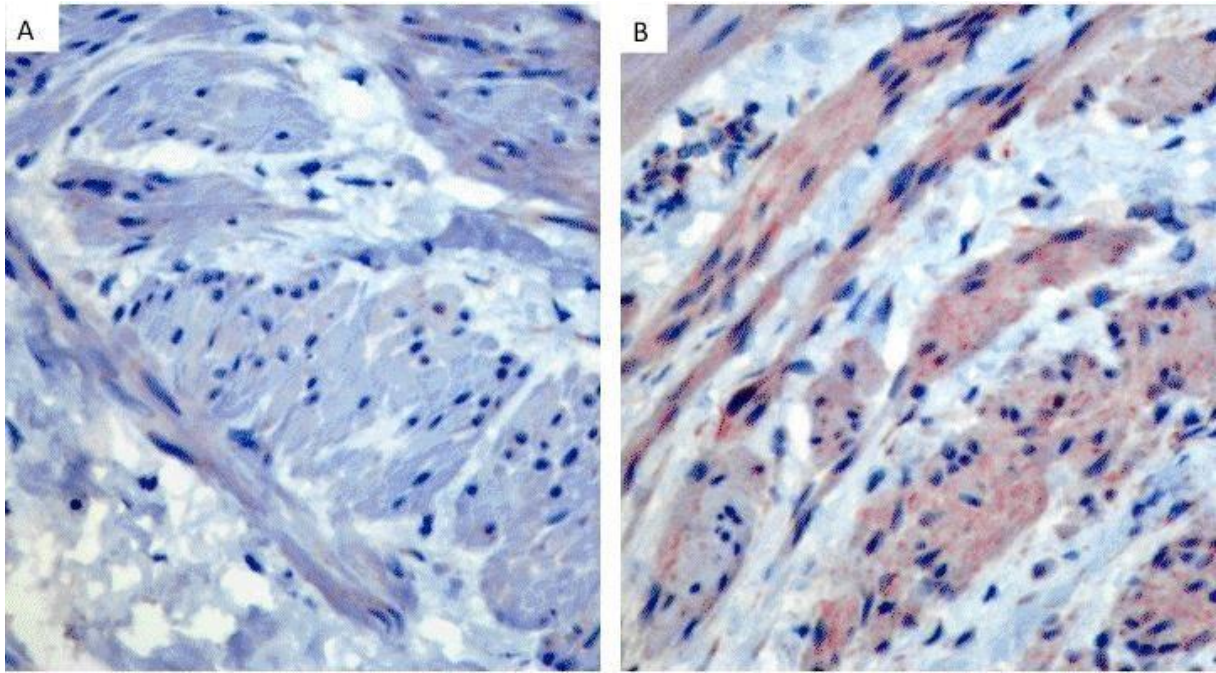


Figure 5. VEGF expression is significantly decreased in Grade III reflux (A) compared with the control group(B) (VEGF by immunohistochemistry, x200).

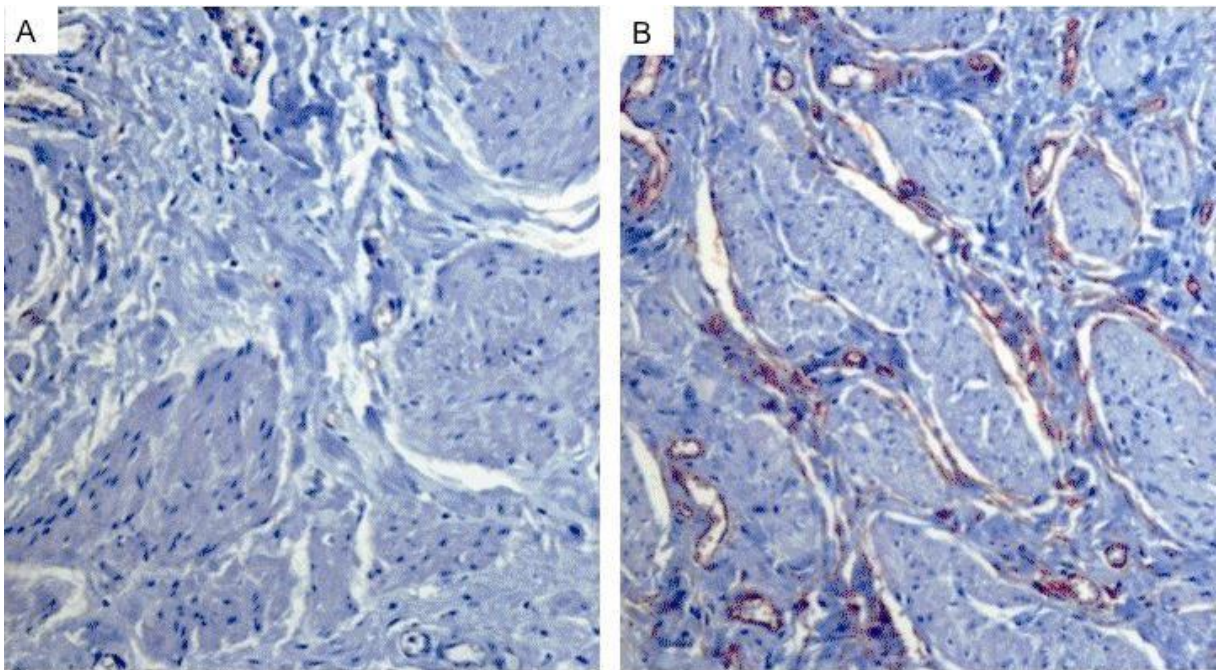


Figure 6. Microvessel density is obviously decreased in Grade IV reflux (A) compared with the control group(B) (CD34 by immunohistochemistry, x100)

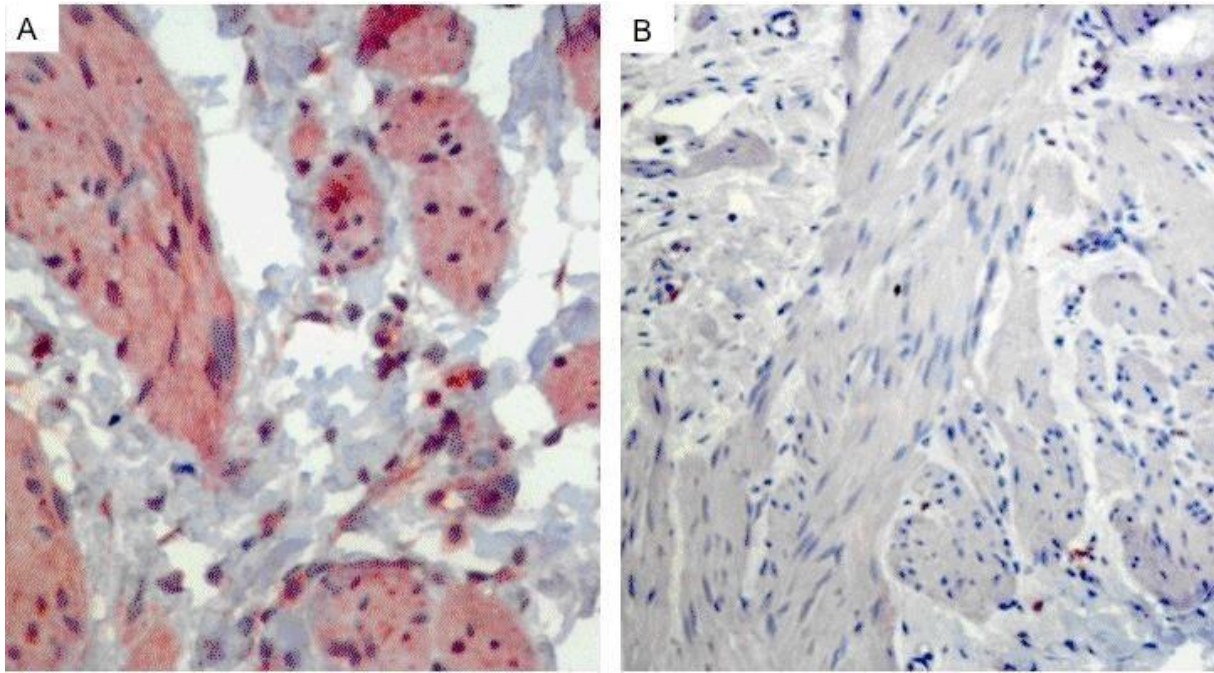


Figure 7. TGFβ1 expression is obviously higher in Grade III reflux (A) compared with the control group(B) (TGFβ1 by immunohistochemistry, x400 (A) and x200 (B)).

The amount of VEGF and CD34 were same both of the patients with primary VUR and patients with primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA. However, the amount of VEGF and CD34 were significantly decreased in patients compared with the control group ($p < 0.001$ and $p < 0.001$) (**Figure 5 and 6, subsequently**). The TGF-β1 levels were same in both of the patients with primary VUR and patients with primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA. Conversely, TGF-β1 levels were significantly higher in patients with VUR compared with the control group ($p = 0.001$) (**Figure 7**). The amount of VEGF, CD34, and TGF-β1 were not correlated with the grade of reflux ($p = 0.26$, $p = 0.94$, and $p = 0.42$, respectively).

Discussion

Although the exact mechanism of VUR remains unknown, several studies have shown that abnormalities in UV smooth muscle, architectural deficiencies in tunnel length, extracellular matrix composition and neural function, activation of matrix degrading enzymes, accumulation of phagocytes and impaired vascularization, loss of gap junctions and ganglionic cells have a significant role in the pathophysiology of VUR.¹⁴⁻¹⁸ However, there are few electron microscopic studies analyzing the UVJ in depth, which are citable in the literature.¹⁸⁻²⁰

In 1976, Hanna et al firstly described the normal ultrastructure of the UVJ in humans.²¹ The structure of the adventitia, the muscular layers, submucosa, tunica mucosa were distinctly identified by TEM.

In one of the few studies about this topic by Sofikerim et al.²² They examined 24 distal intravesical ureteric by using TEM and found normal and similar structures for the tunica mucosa and the tunica adventitia in all patients irrespective of the VUR grade. However, they reported pathological findings only in the muscular layers. Increasing degrees of intercellular edema and intracytoplasmic vacuoles with increasing VUR grades was shown semi-quantitatively in the smooth muscle layer and the smooth muscle cellular structure. In our study, using TEM, the urothelium, lamina propria and tunica adventitia were seen as normal in all grade VUR specimens. Increased cytoplasmic density of some smooth muscle cells and ultrastructural changes such as intercellular edema in the muscular layer were observed in all the specimens of patients had history of failed dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) injections. Intercellular edema was observed in the muscular layer in grade IV-V VUR specimens of patients had no history of dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) injections, whereas the intercellular space in grade I-III VUR specimens of patients had no history of dextranomer/hyaluronic-acid(Dx/HA) appeared normal. This study demonstrates that there is damage to the muscular layer of the UVJ in patients with and without endoscopic injection, and these changes may lead to the dysfunction of cells and their organelles and result in reflux. As a result, we proposed that this condition might affect the spontaneous resolution of VUR, particularly in high-grade patients.

Routh et al. evaluated 16 children who underwent ureteroneocystostomy after failed Dx/HA injection.²³ This was the

first study to use the immunohistochemical methods such as CD3, CD20, and MIB-1 staining to examine lymphocyte infiltration and nuclear turnover. They reported slightly increased periureteral inflammation with time and low cell turnover rates (MIB-1), indicating that there was no increase in nuclear proliferation. Ben-Meir et al. investigated the cause of failure of the endoscopic Dx/HA injections.²⁴ Malpositioning of the Dx/HA injections were found in 95% of the examined ureters. In the literature, similar histological findings were reported by other studies as previously discussed.²³⁻²⁴

Schwentner et al.²⁵ studied the extracellular microenvironment and cytokine profiles at the UVJ in children with VUR by immunohistochemistry. Cytokines such as TNF- α , TGF- β 1, IGF-1, NGF, and VEGF, were analyzed in their study. They reported that the amount of TNF- α and TGF- β 1 to be significantly higher in patients with reflux compared with the levels measured in the control group. Whereas IGF-1, NGF, and VEGF were more abundant healthy individuals. The expression of the markers did not correlate with age or VUR grade. Additionally, it was shown that TGF- β 1 is a potent growth inhibitor for ureteral smooth muscle cells, and up-regulation of this cytokine being observed in primary mega-ureters cases.²⁶⁻²⁷ In our study, we showed that TGF- β 1 levels were not significantly difference between the patients with primary VUR and patients with primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA. However significantly TGF- β 1 levels were higher in patients with VUR compared with levels in the control group (p= 0.001).

VEGF, which is a stimulator in vasculogenesis is a signal protein produced by muscle or endothelial cells to protect the tissue under conditions of stress, including hypoxia and ischemia. Additionally, it is important for regulating tissue growth, nerve coordination and gap junction metabolism.²⁵ The lack of VEGF in the distal intra-vesical ureters with reflux may be associated with primary VUR secondary to smooth muscle ablation and impaired micro perfusion. The role of microvessel architecture has been investigated by some authors because refluxing ureteral endings display the stigmata of ischemic tissues.²⁸ VEGF has been shown to be a stimulant in the growth of blood vessels. We studied the expression of VEGF and CD34 to determine the relationship with reflux. We discovered that the amount of VEGF and micro vessel density was not significantly different when compared with the patients with primary VUR and patients with primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA. However, the amount of VEGF and micro vessel density were significantly lower in patients with reflux when compared with the levels in the control group. This is consistent with the literature ($p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively)^{13,14,28-29}. These results support the hypothesis in the role of ischemia in the pathogenesis of VUR. Additionally, no significant correlation was observed between the degree of reflux and measured VEGF, CD34, and TGF- β 1 levels ($p = 0.84$; $p = 0.76$; and $p = 0.10$, respectively). Nevertheless, we recognize the limitations of this study, which include the lack of an evaluation of autonomic innervations and gene mutations due to the financial restrictions and the small number

in the control group to investigate ultra-structural investigations.

In this study, it was shown that ultrastructural changes of the muscle cells were observed in all VUR specimens of both the patients with primary VUR and patients with primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA and the immune-histopathological findings were similar to previous reports regarding the primary refluxing ureters. Both of changes were significantly different compared to the control group. There was no a significant difference in the amount of cytokines between the patients with primary vesicoureteral reflux (VUR) and patients with primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA. The amount of VEGF, CD34 and the TGF- β 1 levels were same in both of patients with primary VUR and patients with primary VUR following failed injection therapy with Dx/HA.

Funding

None.

Conflict of Interest

None.

References

1. Skoog SJ, Peters CA, Arant Jr BS, et al: Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report: clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 2010;184:1145-51.
2. Drzewiecki BA, Thomas JC, Pope JC 4th, et al: Observation of patients with vesicoureteral reflux off antibiotic prophylaxis: physician bias on patient selection and risk factors for

- recurrent febrile urinary tract infection. *J Urol* 2012;188:1480-4.
3. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, et al: EAU Guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol* 2012;62(3):534-42.
 4. Peters C, Rushton HG: Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol* 2010;184(1):265-73.
 5. Normand IC, Smellie JM. Prolonged maintenance chemotherapy in the management of urinary infection in childhood. *Br Med J*. 1965;1:1023-6.
 6. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1958;79:932-41.
 7. Glenn JF, Anderson EE. Distal tunnel ureteral reimplantation. *J Urol*. 1967;97:623-6.
 8. Matouschek E. New concept for the treatment of vesico-ureteral reflux. Endoscopic application of teflon. *Arch Esp Urol*. 1981; 34:385-8.
 9. Dixon JS, Jen PY, Yeung CK, et al: The structure and autonomic innervation of the vesico-ureteric junction in cases of primary ureteric reflux. *Br J Urol* 1998;81:146-51.
 10. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al: Ureteral structure and the ultrastructure. Part 1. The normal human ureter. *J Urol* 1976; 116(6):725-30.
 11. Sofikerim M, Sargon M, Oruc O, et al: An electron microscopic examination of the intravesical ureter in children with primary vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2007;99:1127-31.
 12. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International Reflux Study in Children: international system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol*. 1985; 15: 105-9.
 13. Oswald J, Brenner E, Schwentner C, Deibl M, Bartsch G, Fritsch H and Radmayr C. The intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux: a morphological and immunohistochemical characterization. *J Urol* 2003; 170: 2423-7.
 14. Puri P, Pirker M, Mohanan N, Dawrant M, Dass L and Colhoun E. Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high-grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2006; 176(4S):1856-60.
 15. Stenberg A, Hensle TW and Lackgren G Vesicoureteral reflux: a new treatment algorithm. *Cur Urol Rep* 2002;3:107-14.
 16. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA and Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004;171:2413-6.
 17. Stenberg A, Läckgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J Urol* 1995;154:800-3.
 18. Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E and Stenberg A. Long term follow up of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001;166:1887-92
 19. Routh JC, Vandersteen DR, Pfefferle H, Wolpert JJ and Reinberg Y. Single center experience with endoscopic management of vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2006;175:1889-92.
 20. Lavelle MT, Conlin MJ, Skoog SJ. Subureteral injection of Deflux for correction of reflux: analysis of factors predicting success. *Urology* 2005;65(3):564-7.
 21. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM and Barkin M. Ureteral structure and the ultrastructure. Part 1. The normal human ureter. *J Urol* 1976; 116:718-24.
 22. Sofikerim M, Sargon M, Oruc O, Dogan HS and Tekgul S. An electron microscopic examination of the intravesical ureter in children with primary vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2007;99:1127-31.
 23. Routh JC, Ashley RA, Sebo TJ, Vandersteen DR, Slezak J and Reinberg Y. Histopathological changes associated with dextranomer/hyaluronic acid injection for pediatric vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007; 178:1707-10.
 24. Ben-Meir D, Morgenstern S, Sivan B, Efrat R and Livne PM. Histology proved malpositioning of dextranomer/hyaluronic acid in submucosal ureter in patients after failed endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2012;188:258-61.
 25. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, et al. Extracellular microenvironment and cytokine profile of the ureterovesical junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2008;180:694-700.
 26. Stehr M, Estrada CR, Khoury J et al: Caveolae are negative regulators of transforming growth factor-beta1 signaling in ureteral smooth muscle cells. *J Urol* 2004;172:2451-5.
 27. Tokunaka S, Gotoh T, Koyanagi T et al: Muscle dysplasia in megaureters. *J Urol* 1984; 131: 383-90..
 28. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, et al: Structural changes of the intravesicalureterin children with vesicoureteral reflux—does ischemia have a role? *J Urol* 2006;176(5):2212-18.
 29. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, et al: Loss of interstitial cells of Cajal and gap

junction protein connexin 43 at the vesicoureteral junction in children with vesicoureteral reflux. J Urol 2005;174(5):1981-6.