

ISSN 2822-4833



SAğLIK BİLİMLERİ  
ÜNİVERSİTESİ

# İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF  
İZMİR FACULTY  
OF MEDICINE

Cilt 2  
Sayı 3  
Yıl 2023  
Sayfalar 117-176



# İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF IZMIR FACULTY OF MEDICINE

**İmtiyaz Sahibi**

*Prof. Dr. Kemalettin Aydın*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörü

**Baş Editör/Editor-in-Chief**

*Prof. Dr. Enver İlhan*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Dekanı

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

**Editör**

*Prof. Dr. Yücel Karaman*

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

## EDİTÖR YARDIMCILARI

(Sıralama Akademik Ünvan ve Alfabetik İsim Sıralamasına Göre Yapılmıştır)

***Prof. Dr. Ali Turgut***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

***Prof. Dr. Altınay Göksel Karatepe***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

***Prof. Dr. Barış Kılıçarslan***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

***Prof. Dr. Eda Karadağ Öncel***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

***Prof. Dr. Harun Akar***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

***Prof. Dr. Kenan Can Ceylan***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı (İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM)

***Prof. Dr. Melek Akar***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

***Prof. Dr. Şeniz Akçay***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

***Prof. Dr. Ülkü Küçük***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

***Doç. Dr. Ahu Pakdemirli***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

***Doç. Dr. Hakan Yılmaz***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

***Doç. Dr. Murat Gümüşsoy***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

***Doç. Dr. Orhan Üreyen***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

***Doç. Dr. Senem Alkan Özdemir***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM)

***Doç. Dr. Umut Gök Balcı***

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

## İzmir Tıp Fakültesi Dergisi Hakkında

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), tıbbın her alanda yürütülen klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumları ve klinik görüntüleri, editöre mektupları, derlemeleri ve video sunumlarını yayınlayan, hakemler tarafından gözden geçirilmiş bir açık erişimli ulusal/uluslararası dergidir.

Dergimiz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört kez dijital ortamda basılır. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergimiz, makale gönderme veya işlem ücreti adı altında herhangi bir ücret talep etmeyecektir.

## Amaç ve Kapsam

### Amaç

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), 2022 yılında yayın hayatına başlamış olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin sürekli yayın organı olan açık erişim bir dergidir. Dergimizin İngilizce ismi Journal of İzmir Faculty of Medicine (J İzmir Faculty Med.) dir.

Mart, Haziran, Eylül ve Aralık olmak üzere yılda dört sayı çıkaran dergimiz, tıbbın her alanına ilişkin, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması koşuluyla araştırma makaleleri, olgu sunumu, editöre mektup, derleme, video sunumu gibi bilimsel çalışmalarını yayınlamayı amaçlamaktadır. Başvuran çalışmalar önce editöryal değerlendirme ile objektif olarak ön değerlendirmeden geçirilir. Editör değerlendirilmesinden geçen çalışmalar bölüm editör yardımcısına iletilir ve burada da en az iki hakem tarafından çift taraflı kör hakemlik değerlendirmesine tabi tutulur. Ayrıca intihal tespitinde kullanılan "iThenticate" program aracılığıyla makalelerin daha önce yayımlanmamış olduğu ve intihal içermediği teyit edilir. Bu tarama ücretsiz olarak yapılmaktadır. En son aşamada Dil Danışmanı ve İstatistik danışmanının kontrolünden geçen çalışmalar "yayımlanabilir" olarak değerlendirildiğinde yayımlanmak için kabul edilir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, tıbbın son gelişmelerine adanmış ulusal/uluslararası bir dergidir. Bu derginin amacı, tıp alanında literatüre katkı sağlamak, dünyanın dört bir yanındaki bilim adamları ve akademisyenler için ortak bir platform sağlamak, tıbbın farklı alanlarındaki çeşitli yeni sorunları ve gelişmelerin yayımlanmasını teşvik etmek, paylaşmak ve tartışmaktır.

### Kapsam

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), tıbbın her alanda yürütülen klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumları ve klinik görüntüleri, editöre mektupları, derlemeleri ve video sunumlarını yayınlayan, hakemler tarafından gözden geçirilmiş bir açık erişimli ulusal/uluslararası dergidir. Dergimiz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört kez dijital ortamda basılır. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergimiz tıbbın her alanına ilişkin, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması koşuluyla araştırma makaleleri, olgu sunumu, editöre mektup, derleme, video sunumu gibi bilimsel çalışmalarını kabul edecek, dergiye gönderilen bu çalışmalar, dergi baş editörü, editörü, bölüm editör yardımcısı ve en az iki danışman hakemin (çift kör) incelenmesinden geçip gerekli değişiklikler yapıp yayımlanmaya uygun bulunduğu takdirde dergimizde yayımlanacaktır. Hakem değerlendirmesi ile kabul edilen yazıların basılıp basılmaması ve basılma zamanı ile ilgili son söz baş editöründür. Ayrıca üniversitemiz bünyesinde yapılacak olan kongre ve sempozyumlarda sunulan bildirimlerin yayımlanması için ek sayı da çıkarılabilecektir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, bir diğeri farklı bir dilde yayımlanmış olsa bile, birden fazla başvuru ve çoğul başvuru kabul etmemektedir. Yayınlanacak materyalin bilimsel içeriğinden yazarlar sorumludur. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, makalenin dayandığı araştırma materyallerini isteme hakkını saklı tutar.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yeni kurulan ve yeni yapılanma sürecinde olan bir dergidir. Dergimiz güçlü editöryal ve hakem kadrosu ile kısa sürede endeks başvuruları yapmayı planlamaktadır. Tüm makaleler web sitemizde PDF formatında da mevcuttur ve

ücretsiz olarak indirilebilir.

Dergimiz, makale gönderme veya işlem ücreti adı altında herhangi bir ücret talep etmeyecektir.

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Baş editör, editör, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez.

Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

Potansiyel reklam verecekler, derginin editörleri ya da sahibi ile iletişime geçmelidir.

### **Açık Erişim Politikası**

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi her türlü tıbbi çalışmanın okuyucuya ücretsiz sunarak daha geniş bir okuyucu kitlesine ulaşarak bilginin paylaşılması ve küresel bilgi alışverişini desteklemesi ilkesiyle içeriğine anında açık erişim sağlar. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

### **Telif Hakkı Devir Formu**

Dergimize yayınlanmak üzere gönderilen çalışmalar, daha önce yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere herhangi bir yere yüklenmemiş özgün çalışma olmalıdır. Yazarlar çalışmalarının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu beyan etmesi gerekmektedir. Aksi bir durum tespit edildiğinde ilgili yaptırımlardan yazar sorumlu tutulacaktır.

Yazarlar çalışmalarını değerlendirilmek üzere dergimize gönderdiklerinde çalışmalarının telif hakkını İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne devretmek zorundadır. Bu devir yazının kabulü ile bağlayıcı olur. Çalışmanın hiçbir kısmı yazılı izin alınmadıkça bir başka yerde kullanılamaz. Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme yapılamaz. Derginin yaklaşımları International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE (<http://www.icmje.org>) ve Council of Science Editors-CSE (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur. Kaynak göstermek veya çalışma künyesini belirtmek şartı ile kullanılabilir. Bu konuda yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergimize değerlendirilmek üzere gönderilecek yazılar için 'Telif Hakkı Devir Formu' çalışmada yer alan tüm yazarlar tarafından ıslak imzalı olarak doldurulmalı ve tarayarak sisteme yüklenmelidir.

### **Çıkar Tartışması**

Çıkar çatışması ekonomik veya kişisel fayda sağlayan durumları içermektedir. Çıkar çatışması derginin, yazarların ve bilimin güvenilirliğini zedelemektedir. Bu nedenle çıkar çatışmasına neden olabilecek durumlardan kaçınılmalı ve önlenmesine yönelik tedbirler dikkate alınmalıdır. Yazarlar çalışmalarının etik kurallar dahilinde değerlendirilebilmesi için olası çıkar çatışmalarını beyan etmeleri gerekir. Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için "Çıkar Çatışması Formu" incelenebilir.

### **YAZIM KURALLARI**

#### **Makale Kabulü**

Dergiye makale gönderimi <https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new> adresinden gerçekleştirilmektedir. Bu sistem dışında gönderilen makaleler değerlendirmeye alınmamaktadır. Yayınlar; derginin amacı ile etik ve bilimsel ilkelere uygunluk, doğruluk, güncellik ve hedef okuyucu kitlesi tarafından kullanılabilirliği açısından incelenmektedir.

Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir elektronik ya da basılı ortamda sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekmektedir. Makalelerin, yasalara ve etik kurallara uygunluğu ve bilgilerin doğruluğu yazarların sorumluluğundadır.

Makalelerde kullanılan metin, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve

hukuki sorumluluğu yazarlara aittir. Yayımlanan makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez.

Makale gönderme sürecinde tüm yazarların ORCID numaralarını belirtmeleri gerekmektedir. ORCID hesabı ücretsiz olup “ <https://orcid.org/register> ” adresinden hesap oluşturulabilir.

#### **Değerlendirme Süreci**

Dergiye gönderilen yazılar, ilk olarak dergi standartları açısından incelenir. Derginin istediği formata uymayan yazılar, daha ileri bir incelemeye gerek görülmezsizin Sorumlu Yazarına iade edilir. Tüm yazılar önce baş editör ve editör tarafından ön değerlendirmeye alınır; daha sonra incelenmesi için yazı ilgili bölüm editör kurulu üyesine gönderilir. İlgili bölüm editörünün değerlendirilmesinden geçen yazı iki hakeme gönderilir. Hakemlerin değerlendirme süresi 21 gündür. Yazıyı değerlendiren hakemler “Hakem Değerlendirme Formu”nu sisteme yüklerler, bu form ilgili editör tarafından değerlendirilir. Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvurulur; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları yanıtlaması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minör revizyon, major revizyon ya da ret kararı çıkabilir. Dergide yayınlanmasına karar verilen yazı basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayın öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

#### **Yayın Hakkı Devir Formu**

Yazarlar, makalelerin değerlendirmesinden başlayarak, ulusal ve uluslararası yasalar çerçevesindeki her türlü telif haklarını dergiye devrederler. Bunun için tüm yazarlar tarafından imzalanan Yayın Hakkı Devir Formunun makalelerin sisteme girilmesi aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir. Dergimize değerlendirilmek üzere çalışma gönderecek yazarlar ‘ Telif Hakkı Devir Formu ’ nu ıslak imzalı olarak doldurmalı ve tarayarak sisteme yüklemelidir ( <https://dergipark.org.tr/pub/izmirtip/page/13523> )

#### **Yazarlık Katkısı**

Makalede yazar olarak belirtilen her kişi International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılamalıdır (www.icmje.org). Dergi Etik Kuralları ayrıntılı olarak Yayın Politikaları Bölümünde yer almaktadır.

#### **Çıkar Çatışmaları**

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar yayın kuruluna beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalı ve sisteme yüklenmelidir <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>. Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için Çıkar Çatışması Formu incelenebilir.

#### **Makalenin Hazırlanması**

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazı dili Türkçe ve İngilizce’dir. Yazılar çift aralıklı, 12 punto (Times New Roman) yazı karakterinde, sola hizalanmış olarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir.

Makaleler “Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu” tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar’a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Yazılar için azami kelime-tablo-şekil-yazar-kaynak sayısı Tablo 1’de gösterilmiştir. Kelime sınırlamaları için ana metin esas alınmıştır. Özet ve Kaynaklar bölümü sınırlamanın dışındadır.

Tablo 1. Yazı tiplerine göre sınırlamalar

Yazı Tipi	Kelime Sınırı	Özet Kelime Sınırı	Kaynak Sayı Sınırı	Yazar Sayı Sınırı	Tablo Sayı Sınırı	Şekil Sayı Sınırı
Araştırma Makalesi	2500	350	35	Sınır yok	6	10
Sistemik Derleme	5000	350	50	6	6	15
Olgu Sunumu	1500	350	15	4	1	8
Teknik Not	2500	350	15	4	5	10
Editöre Mektup	350	özet yok	5	4	Tablo yok	2

Yazılar, Microsoft Word dosya formatında (.doc uzantılı metin dosyası) kabul edilecektir. Yazarlar, makalelerini aşağıdaki başlıkları içerecek şekilde hazırlamalıdır;

**a. Başlık sayfası:**

Başlık sayfası, ayrı bir dosya olarak gönderilmelidir. Yazının 150 karakteri aşmayan başlığını, 50 karakteri geçmeyen kısa başlığını, yazarların adlarını, akademik ünvanlarını, ORCID ID'lerini, çalıştıkları kurumları, çalışmada kullanılan hibe veya destek kaynakları hakkındaki bilgileri içermelidir. Bu sayfada Yazışmaların yapılacağı sorumlu yazarın adı, açık adresi ve e-posta adresi verilmelidir. Yayınlanmak için dergimize gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmadığı ya da aynı anda başka bir derginin incelemesinde olmadığı bildirilmelidir. Yazı, bir tezden ya da tezin bir bölümünden oluşturuldu ise belirtilmelidir. Yazı içeriğinin daha önce bilimsel bir toplantıda sunulup sunulmadığı, eğer sunulmuş ise toplantının adı, tarihi ve yeri bildirilmelidir. İngilizce başlık eklenmelidir.

**b. Öz:**

Özgün araştırma makaleleri ve sistemik derleme/meta-analizler için çalışmayı ana hatları ile açıklayan, 350 kelimeyi geçmeyen bir öz bölümü içermelidir. Öz bölümü; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular, sonuç alt başlıklarında yapılandırılmalıdır. Olgu sunumları için alt başlıklar; amaç, olgu/olgular ve sonuçlar şeklinde olmalıdır. Teknik notlar için öz kısmını bölümlere ayırmak gerekli değildir. Öz bölümleri hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır. İngilizce öz için alt başlıklar " aim, materials and methods, results, conclusion" şeklinde olmalıdır.

**c. Anahtar sözcükler:**

Özetin altında, konu indekslemesi için, makaleyi en iyi şekilde temsil edeceği düşünülen, üç ila beş adet anahtar sözcük seçilmelidir. Anahtar sözcüklerde kısaltma kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler noktalı virgül işareti ile birbirinden ayrılmalı ve hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır. Anahtar sözcükler Index Medicus Medical Subject Headings'den (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) veri tabanından seçilmelidir.

**d. Ana Metin:**

Özgün araştırma makaleleri ve sistemik derleme/meta-analizler; giriş, gereç ve yöntemler, bulgular, ve tartışma alt başlıkları ile yapılandırılmalıdır. Kısaltmalar metinde ilk geçtiği yerde, her tablo, resim ve şekilde açıklanmalıdır. Eğer bir firma adı belirtilecek ise üretici firmanın adı ve adresi (şehir, ülke) verilmelidir. Ana metinde referanslara, tablolara ve resimlere atıfta bulunulmalı ve sıraya göre ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Olgu sunumları; giriş, olgu/olgular, tartışma başlıkları altında yapılandırılmalıdır. Teknik notlar; giriş, teknik not, tartışma başlıkları altında yapılandırılmalıdır. Etik kurul belgesinin alındığı yer ve karar numarası mutlaka "materyal ve metod" kısmında belirtilmelidir.

Araştırma makaleleri, olgu sunumları ve teknik notlar için kaynaklar yazılmadan önce herhangi bir destek alınıp alınmadığı, yazarlar ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığı ve yazarların isim ve soy isimlerinin baş harfleri belirtilerek çalışma için hangi konuda katkıda bulunduğu belirtilmelidir.

Araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunan resmi ya da özel kurumlara yapılacak "Teşekkür" yazısı; makalenin sonunda, referanslardan önce yer almalıdır.

#### **f. Kaynaklar:**

Kaynaklar ana metin sonunda ve çift aralıklı yazılmalıdır. Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar ile ulusal yayınlar da tercih edilmelidir. Ana metinde atıflar cümle sonunda parantez içerisinde belirtilmelidir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarlar listelenmeli, yedi ve üzeri yazar varlığında, ilk altı yazardan sonrası "ve ark. /et al" şeklinde yazılmalıdır. Birden fazla kaynak kullanılıyor ise kaynak numaraları arasına virgül konulmalıdır. Ardışık ikiden fazla kaynak bir arada kullanılmışsa belirtilen en küçük ve en büyük kaynak numarası arasına kesme işareti konulmalıdır (örneğin (12-17)).

Örnek: Zani A, Eaton S, Rees CM, Pierro A. Incidentally detected Meckel diverticulum: to resect or not to resect? Ann Surg. 2008;247:276-81.

Kaynaklar "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)" tarafından geliştirilmiş "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" kurallarına göre hazırlanmalıdır. Aşağıda bu çerçevede hazırlanmış kaynaklardan örnekler verilmiştir. Belirtilmemiş kaynak biçimleri için [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) web sitesi rehber olarak kullanılmalıdır. Her kaynak, metindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve kullanıldığı cümlenin sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Dergilerin isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus'da dizinlenen dergiler listesine ya da <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresine bakılabilir. Index'e girmeyen dergilerde kısaltma kullanılmaz. Kaynaklarda basılmış ya da "baskıda olan" makaleler, kabul edilmiş tez çalışmaları, kitaplar, kitap bölümleri, ulusal veya uluslararası toplantılarda sunulmuş olan bildiriler kullanılabilir. Kaynaklar aşağıda belirtildiği gibi yazılmalıdır.

Dergiler: DelGaudio JM. Steroid inhaler laryngitis: dysphonia caused by inhaled fluticasone therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:677-81.

Çevrim içi (Online) dergiler: Mertcan A. Pathological analysis of tendon healing. Orthop Pat. Published online May 7, 2022. doi:10.1047/lm2264

Kitaplar: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

Kitap bölümleri: Folkman J: Tumor angiogenesis. In Bast Jr RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). Cancer Medicine. 5th ed. London, B.C. Decker Inc.; 2000. p.132-52.

Toplantıda sunulan bildiriler: Günaydın B. Does anterolateral ligament injury change the treatment option in patients with partial ACL tears? Paper presented at: 20th EFORT Congress 5-7 June 2019 Lisbon, Portugal. BioScifentifica; 2019:72-3.

Tez: Şahin BŞ. Akut koroner sendrom tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların hastane izlemi sırasında ve taburculuk sonrasında sigara içme davranışlarının değerlendirilmesi. İzmir; Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi; 2021.

#### **f. Tablolar:**

Bütün tablolar metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Tablolar, ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tablo altında; açıklamaları ve tabloda kullanılan kısaltmalar yer almalıdır. Tablolarda sunulan bilgiler, metin içindeki verilerin tekrarı olmamalı, ana metini destekleyici nitelikte olmalıdır.

#### **g. Resimler ve Şekiller:**

Bütün resimler metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Resimler, ayrı dosyalar olarak, TIFF veya JPEG formatında, gönderilmelidir. Resimlerde açıklamaları desteklemek için, kalın ve ince oklar, ok uçları, vb işaretler kullanılabilir. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır. Gönderilen resimlerin minimum çözünürlüğü 300 dpi ve 1200x960 piksel olmalıdır. Resim ve şekiller ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir.



#### **h. Resim ve Şekil Alt Yazıları:**

Bütün resim ve şekiller için hazırlanan alt yazılar ana metinde tablolardan sonra gelmeli, kısa ve öz bir şekilde belirtilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve kısaltmalar açıklanmalıdır.

#### **YAZININ GÖNDERİLMESİ**

Makaleler yalnızca derginin internet adresi üzerinden ( <https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new> ) gönderilebilir.

**Sisteme yüklenecek dosyalar sırasıyla; Yazar Sorumluluk ve Yayın Hakkı Devir Formu, Başlık sayfası, Ana makale (Türkçe ve İngilizce Öz, Türkçe ve İngilizce başlık, İngilizce ve Türkçe Anahtar Kelimeler DAHİL), Tablolar ve Resimlerdir. Ana makalede kurum, kuruluş ve yazar ismi bulunmamalıdır.**

#### **ETİK İLKELER VE YAYIN POLİTİKASI**

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması ve aynı anda başka bir yere gönderilmemiş olması koşuluyla başvuru için kabul edilir. Tüm yazarlar yazılarının içeriğini okuduklarını, onayladıklarını, çalışmalarının Etik Kurul Onayının olduğunu ve uluslararası kabul görmüş etik standartlarda yürütüldüğünü kabul ederler, ayrıca çıkar çatışmalarını beyan ederler. Etik suistimalden şüpheleniliyorsa, Yayın Kurulu ilgili uluslararası yayın etiği kurallarına (COPE yönergelerine) uygun olarak hareket edecektir.

Derginin yayın politikaları, Editör Kurulu tarafından önerilen kurallarda belirtildiği gibi yürütülür ve makale yazım kuralları kısmında yansıtılır. Buna göre yazarlar, hakemler ve editörlerin bu bildirimde yer alan etik davranışa ilişkin en iyi uygulama kılavuzlarına uymaları beklenir.

#### **İnsan ve Hayvan Hakları**

Deneyisel, klinik ve ilaç insan çalışmaları için, etik kurul onayı ve çalışma protokolünün uluslararası anlaşmalara (World Medical Association of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects") bağlılığına ilişkin bir beyan gereklidir. Deneyisel hayvan çalışmalarında yazarlar tarafından izlenen prosedürlerin hayvan haklarına uygun olduğu (Laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı kılavuzu) belirtmeli ve hayvan etik kurul onayı almalıdır. Etik Kurul onay belgesi numarası ve alındığı kurum makale içerisinde belirtilmelidir.

Etik kurul onayı, yukarıda belirtilen uluslararası kılavuzlara uyum ve hastanın aydınlatılmış onamının alındığına dair beyan 'Gereç ve Yöntem' bölümünde belirtilmelidir. Kullanılan veri/medyanın hastanın kimliğini ortaya çıkarabileceği durumlarda olgu-vaka raporları için onam gereklidir (Onsekiz yaşın altındaki olgular-vakalar için, her iki ebeveynin veya kişinin yasal vasisi veya amirinin imzasını içeren bir onay formu sağlanmalıdır.). Çıkar çatışması beyanı ve herhangi bir mali veya maddi desteğin kabulü, açıklaması makalenin sonunda yer almalıdır. Hakemler ile yazarlar, kurumlar arasında herhangi bir potansiyel çıkar çatışması varsa, hakemlerin rapor etmesi gerekir.

#### **İntihal ve Etik Suistimal**

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yayınlanmadan önce tüm başvuruları intihal amaçlı taramak için "iThenticate" programını kullanır. Bu tarama işlemi ücretsiz olarak Editör Kurulu tarafından yapılmaktadır. Yazarların aşağıda gösterildiği gibi her türlü intihal ve etik suistimalden kaçınmaları önemli ve gereklidir.

İntihal: Başka bir yazarın yayınındaki bir içeriğin tamamını veya bir kısmını kaynak göstermeden yeniden yayınlamak.

Fabrikasyon: Var olmayan veri ve bulguları/sonuçları yayınlamak.

Çoğaltma: Bir makalenin farklı dillerde yeniden yayınlanmasını da içeren başka bir yayından alınan verileri kullanmak.

Salamlama: Bir çalışmanın sonuçlarını uygunsuz bir şekilde bölerek birden fazla yayın oluşturmak.

Veri Manipülasyonu/Yanlışlık: Yanlış bir izlenim vermek için araştırma verilerini manipüle etmek veya kasıtlı olarak çarpıtmak.

İntihal, fabrikasyon, çoğaltma, veri manipülasyonu/tahrifatı ve salamlama gibi etik olmayan uygulamaları ve yazarlık hediye etme, uygunsuz teşekkür gibi etik olmayan davranışları onaylanmaz.

Yazarlar, çalışma sonuçlarını tamamen veya kısmen özet şeklinde yayınlayıp yayınlamadıklarını bildirmekle yükümlüdür.

## **BAŞ EDITÖRÜN ve EDITÖRÜN SORUMLULUKLARI:**

### **Yayın Kararı ve Sorumluluğu**

Dergi baş editörü, dergideki her şeyi kontrol altında tutar ve okuyucuların ve yazarların ihtiyaçlarını karşılamaya çalışır. Baş editör ayrıca dergiye gönderilen makalelerin hangilerinin yayınlanacağına karar vermektten ve telif hakkı ihlali ve intihal varlığında ilgili yasal gerekliliklere tabi politikalar gereği bildirimden sorumludur. Yayının içeriğinden ve genel kalitesinden baş editör sorumludur. Baş editör ve editör, adil ve uygun bir hakemlik süreci sağlamalıdır. Baş editör ve editör, yayın kararları verirken hakemlerle tartışabilir. Dergiye gönderilen makaleler her zaman önyargısız olarak değerlendirilir.

### **Gizlilik**

Baş editör ve editörler, gönderilen bir makaleyle ilgili herhangi bir bilgiyi editör kurulu, hakemler ve yayıncı dışında hiç kimseye paylaşmamalıdır.

### **Çıkar Çatışmaları ve Açıklama**

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazarlar, hakemler ve editörler gibi taraflar arasında herhangi bir çıkar çatışmasına izin vermez.

Gönderilen bir makaledeki yayınlanmamış materyaller, yazarın açık yazılı izni olmaksızın hiç kimse tarafından kullanılmamalıdır.

### **Yayımlanan Eserlerde Temel Hatalar**

Yazarlar, yayınlanan çalışmada önemli hatalar veya yanlışlıklar tespit edilirse, derhal dergi editörlerini veya yayıncısını bilgilendirmek ve makaleyi düzeltmek veya geri çekmek için onlarla işbirliği yapmakla yükümlüdür. Editör Kurulu veya yayıncı, yayınlanan bir çalışmanın önemli bir hata veya yanlışlık içerdiğini üçüncü bir taraftan öğrenirse, yazarlar makaleyi derhal düzeltmeli veya geri çekmeli veya dergi editörlerine makalenin doğruluğuna dair kanıt sağlamalıdır.

## **HAKEMLERİN SORUMLULUKLARI**

Hakemler değerlendirme için gönderilen yazıların adil bir kör akran incelemesini sağlar. Kendilerine gönderilen "Hakem Değerlendirme Formu" nu kullanarak değerlendirme yaparlar.

Hakem görüşünün belgelenmiş olması ile, çalışmanın bilimsel değeri hakkında zamanında yazılı, tarafsız, yapıcı geri bildirim sağlamak,

Yazının açık, özlü ve konuyla ilgili olup olmadığını belirtmek ve çalışmanın kompozisyonunu, bilimsel doğruluğunu, özgünlüğünü ve dergi okuyucularının ilgisini derecelendirmek

Kişisel yorumlardan veya eleştirilerden kaçınmak

Gözden geçirme sürecinin gizliliğini korumak: gözden geçirilmiş makaledeki bilgileri paylaşmamak, üçüncü taraflarla tartışmamak veya açıklamamak

Zamanında inceleyemeyecek durumdaysa derhal editöre bildirmek ve mümkünse konu hakkında uzman alternatif hakemlerin bilgilerini vermek

Herhangi bir olası kişisel, finansal veya algılanan çıkar çatışması hakkında editörü uyararak ve bir çatışma olduğunda incelemeyi reddetmek

Makalenin kapsamı, içeriği ve kalitesi ile ilgili derginin beklentilerine ilişkin editörün yazılı talimatlarına uymak

Yazar tarafından dergiye yüklenen ek materyalleri de içeren, gönderilen çalışmanın adil, yapıcı ve bilgilendirici bir eleştirisini sağlamak

Çalışmanın bilimsel değeri, özgünlüğü ve kapsamının belirlenmesi; iyileştirmenin yollarını gösteren; ve istenirse, editörün en yararlı gördüğü derecelendirme ölççeğini kullanarak kabul veya ret önermek

Hayvan veya insan deneklere yönelik kabul edilen etik muamele normlarının herhangi bir ihlali veya incelenen makale ile yayınlanmış herhangi bir makale veya hakem tarafından bilinebilecek başka bir dergiye aynı anda gönderilen herhangi bir makale arasındaki önemli benzerlik gibi herhangi bir etik kaygıyı editöre bildirmek

Gizlilik, yapıcı eleştiri, yetkinlik, tarafsızlık ve bütünlük, çıkar çatışmasının açıklanması, zamanında tepki vermek ana prensipler olmalıdır

Hakemler, editöre karar vermede yardımcı olur ve ayrıca yazara makaleyi geliştirmede yardımcı olabilir. Her zaman objektif değerlendirme yaparlar. Hakemler görüşlerini uygun destekleyici argümanlarla açıkça ifade eder.

## YAZARLARIN SORUMLULUKLARI

Yazar(lar) çalışmalarını İzmir Tıp Fakültesi Dergisine göndermeden önce aşağıdaki sorumlulukları yerine getirmelidirler. Yayın kurumumuz, İzmir Tıp Fakültesi Dergisi için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu koşullara uymayı kabul ettiklerini varsayar.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmalar özgün olmalıdır.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmalar daha önce başka bir dergide yayımlanmamış veya değerlendirilmek üzere gönderilmemiş olmalıdır.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmada yapılan alıntılar için etik ilkelere uygun alıntılama yöntemleri kullanılmalı, yararlandıkları çalışmalara kaynaklar bölümünde eksiksiz ve doğru bir biçimde atıfta bulunmalıdırlar.

Çalışma için yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği belirtilmelidir. Eğer gerekiyorsa ilgili kurumdan alınan iznin tarih, karar ve sayı numarası beyan edilmelidir.

Çalışmanın oluşturulmasında içeriğe katkı sağlamayan kişiler yazar olarak belirtilmemelidir.

Yayınlanmak üzere gönderilen çalışmalarda yazar(lar)ın çıkar çatışması olduğu veya olmadığı beyan edilmelidir. Eğer varsa ilişkileri açıklanmalı ve çalışmaya destek olan ya da fon sağlayan kişi ya da kurum belirtilmelidir.

Sorumlu yazar, çalışmaya katkıda bulunan tüm yazarların makalenin son halini onaylamalarını ve yayın için göndermelerinin kabulünü sağlamalıdır.

Yazar(lar)dan değerlendirme süreçleri içerisinde çalışmalarına ilişkin ham veri talep edilebilir. Böyle bir talep durumunda yazar(lar) talep edilen veri ve bilgileri yayın kurulu ve bilim kuruluna sunmaya hazır olmalıdır.

Yazar(lar) telif hakkı beyanını dikkatlice okumalı, kullanılan verilerin kullanım haklarına, araştırma ve analizlerle ilgili gerekli izinlere sahip olduklarını gösteren belgelere sahip olmalıdır. Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğraf varsa bunların kullanımı için sahipleri kişi yada kurumlardan izin alınmalıdır.

Yazar(lar) araştırmalarında insan veya hayvan denekleri ile çalışmışlarsa tüm araştırma etiği kurallarına uyduklarından ve katılımcılardan onam formu aldıklarından emin olmalıdır.

Yazar(lar)ın yayınlanmış veya değerlendirme aşamasındaki çalışmasıyla ilgili bir yanlış ya da hatayı fark etmesi durumunda, dergi baş editörünü, editörünü veya yayıncıyı bilgilendirme, düzeltme veya geri çekme işlemlerinde editörlerle işbirliği yapma yükümlülüğü bulunmaktadır.

Değerlendirme süreci başlamış olan bir çalışmanın yazar durumlarının değiştirilmesi (yazar eklenmesi veya çıkarılması, yazar sırasının değiştirilmesi vb) mümkün değildir.

Yazar(lar) gönderdikleri makalelerin hakem değerlendirme sürecine katılmakla, hakemlerin tüm yorumlarına ve önerilerine son tarihten önce yanıt vermekle yükümlüdür.

Yazar(lar)ın İzmir Tıp Fakültesi Dergisine gönderdikleri çalışmalar; bilimsel araştırma ve yayın etiğine uygun olmalıdır.

Üniversitelerarası Kurul Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi'nde yer alan Madde 4'e göre bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı eylemler şunlardır:

a) İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atıf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek,

b) Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak,

c) Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,

ç) Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,

d) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı hâlde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek,

e) Diğer etik ihlal türleri şunlardır:

- 1) Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek,
- 2) Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmaları, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak
- 3) Yayınlarında hasta haklarına riayet etmemek,
- 4) İnsanlarla ilgili biyomedikal araştırmalarda veya diğer klinik araştırmalarda ilgili mevzuat hükümlerine aykırı davranmak,
- 5) İncelemek üzere görevlendirildiği bir eserde yer alan bilgileri eser sahibinin açık izni olmaksızın yayımlanmadan önce başkalarıyla paylaşmak,
- 6) Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekanları, imkanları ve cihazları amaç dışı kullanmak,
- 7) Bilimsel bir çalışma kapsamında yapılan anket ve tutum araştırmalarında katılımcıların açık rızasını almadan ya da araştırma bir kurumda yapılacaksa ayrıca kurumun iznini almadan elde edilen verileri yayımlamak,
- 8) Araştırma ve deneylerde; hayvanlara ve ekolojik dengeye zarar vermek, çalışmalara başlamadan önce alınması gereken izinleri yetkili birimlerden yazılı olarak almamak, mevzuatın veya Türkiye'nin taraf olduğu uluslararası sözleşmelerin ilgili araştırma ve deneylere dair hükümlerine aykırı çalışmalarda bulunmak,
- 9) Araştırmacılar veya yetkililerce, yapılan bilimsel araştırma ile ilgili olarak muhtemel zararlı uygulamalar konusunda ilgilileri bilgilendirme ve uyarma yükümlülüğüne uymamak,
- 10) Bilimsel çalışmalarda, diğer kişi ve kurumlardan temin edilen veri ve bilgileri, izin verildiği ölçüde ve şekilde kullanmamak, bu bilgilerin gizliliğine riayet etmemek ve korunmasını sağlamamak.

#### **İletişim Bilgileri**

##### **Başeditör**

**Prof. Dr. ENVER İLHAN**

*SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TIP FAKÜLTESİ*

enverhan60@gmail.com

*SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Dekanlığı Kazımdirik mah. Sanayi Cad. No:7B 35000 Bornova/İzmir Tel: 0 232 3421875 e-mail: izmirtipfakderg@gmail.com*

Bu sayıda yer alan tüm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki simgesine tıklanarak erişilebilir.

ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be obtained by clicking the icon above the author name through the electronic copy of the manuscript on the web site.

## İÇİNDEKİLER

### Arastırma Makaleleri

#### **Göğüs Hastalıkları Hastanesinde Yatan Serebral Palsili Hastalar: 30 Günlük Mortalite ve Karakteristik Özellikleri**

*Patients with Cerebral Palsy Hospitalized in Chest Diseases Hospital: 30-Day Mortality and Characteristic Features*

*Merve Ayık Türk, Yasemin Özdoğan, Özgür Batum, Gülru Polat, Ufuk Yılmaz*

*Sayfa:117-121*

#### **The Relationship of Morphological Tumor Heterogeneity with Lymph Node Metastasis in Prostatic Adenocarcinomas**

*Prostat Adenokarsinomlarında Morfolojik Tümör Heterojenitesinin Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi*

*Sümeyye Ekmekci, Esra Canan Kelten Talu, Erdem Kısa, Ülkü Küçük*

*Sayfa:122-128*

#### **Dizde Medial Kompartman Artrozlu Hastalarda Uygulanan Unikondiler Diz Artroplastisi Cerrahisinin Kısa-Orta Dönemde Retrospektif Sonuçları**

*Short-Mid Term Retrospective Results of Unicondylar Knee Arthroplasty Surgery Applied in Patients with Medial Compartment Arthrosis of the Knee*

*Onur Çetin , Cemil Kayalı, Murat Gök, Hüseyin Gökhan Karahan, Kamil Yamak*

*Sayfa:129-134*

#### **Zor Entübasyon Öngörü Testlerinin Cormack-Lehane Testi ile Karşılaştırılması**

*The Comparison of Difficult Intubation Predictive Tests with Cormack-Lehane Test*

*Demet Tokathoğlu, Gaye Aydın*

*Sayfa:135-142*

#### **Rates of Malignancy by The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Category 3 and Category 4 Thyroid Nodules**

*Tiroid Sitopatolojisini Raporlamak için Bethesda Sistemi'ne Göre Kategori 3 ve Kategori 4 Tiroid Nodüllerinin Malignite Oranları*

*Mehmet Üstün, Değercan Yeşilyurt, Cem Karaali, Avni Can Karaca, Sümeyye Ekmekci,*

*Göksever Akpınar, Cengiz Aydın*

*Sayfa:143-145*

#### **Clinical Value of Intravenous Fosfomycin Combinations İntravenöz Fosfomisin Kombinasyonlarının Klinik Değeri**

*Tuğba Sarı', Şükran Köse, Hüseyin Turgut, Müge Özgüler, Sinem Akkaya, Ayşe Özkan Acar*

*Sayfa:146-153*

## **Olgu Sunumları**

### **Myastenia Gravis Hastalığında Dual Port Subksifoid Timektomi: Olgu Sunumu**

*Dual Port Subxibhoid Thymectomy In Myastenia Gravis Disease: A Case Report*

*Bahar Ağaoğlu Şanlı, Serkan Yazgan, Ahmet Üçvet, Çağrı Şar*

*Sayfa:154-157*

### **Nadir Görülen Bir Olgu: Bartholin Bezinin Nodüler Hiperplazisi**

*A Rare Case: Nodular Hyperplasia of Bartholin's Gland*

*İlayda Eraslan, Canan Kelten Talu, Uygur Tanyeri, Eylül Altınağz*

*Sayfa:158-161*

## **Derleme Makaleler**

### **Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasına (ICSD-3) Göre İnomnia**

*Insomnia According to New Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)*

*Mustafa Murat Öztürk*

*Sayfa:162-164*

### **Covid-19 Salgınında Gündeme Gelen Nadir Enfeksiyon Mukormikozaya Genel Bir Bakış**

*An Overview of the Rare Infection Mucormycosis Which Comes to the Agenda During Covid-19 Outbreak*

*Yeliz Özdemir*

*Sayfa:165-168*

## **Geri çekilmiş makale**

### **Substernal Guatrlarda Median Sternotomi ve Torakotominin Yeri**

*Median Sternotomy and Place of Thoracotomy in Substernal Goitre*

*Mustafa Tolga Gürgen , Ali Muhtaroglu , Tuna Albayrak ,Hakan Kutlay*

*Sayfa:169-176*

## **Geri çekme notu:**

### ***Bu makale aşağıda belirtilen nedenlerden dolayı geri çekilmiştir***

*İzmir Tıp Fakültesi Dergisi Editöryal Kurulunun 07.07.2023 tarihinde yapmış olduğu toplantısında; Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi uyarınca yapılan değerlendirmede Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği yönergesi, 2. bölüm Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler, 4. madde 1. fıkra (e) bendine istinaden geri çekilmesine karar verilmiştir.*

## Göğüs Hastalıkları Hastanesinde Yatan Serebral Palsili Hastalar: 30 Günlük Mortalite ve Karakteristik Özellikleri

Patients With Cerebral Palsy Hospitalized In Chest Diseases Hospital: 30-Day Mortality And Characteristic Features

**Merve Ayık Türk<sup>1</sup>, Yasemin Özdoğan<sup>2</sup>, Özgür Batum<sup>2,3</sup>, Gülrü Polat<sup>2,3</sup>, Ufuk Yılmaz<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Medicana International Hospital

### ÖZ

**Giriş:** Epilepsi, pnömoni, gastrit, özofajit, malnütrisyon, dehidratasyon, kırıklar ve pnömoni dışı akciğer hastalıkları (astım, plevral sıvı, solunum yetmezliği) serebral palsi (SP) hastalarında hastaneye yatışın önde gelen nedenleridir. Bu çalışmada göğüs hastalıkları hastanesine başvuran SP'li hastalarda solunum yolu hastalıkları ve mortalite oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2010 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Hastanesinde yatan SP'li hastalar çalışmaya dahil edildi ve retrospektif olarak analiz edildi. Birincil sonlanım noktası olarak, hastanede yatan hastaların solunum yolu enfeksiyonuna bağlı 30 günlük mortalitesi incelendi.

**Bulgular:** Toplam 23 hastaya ait 43 yatış değerlendirildi. Ortalama hastanede kalış süresi 15.5 (1-62) gündü. SP'li hastaların hastaneye yatış nedenleri ağırlıklı olarak solunum yolu enfeksiyonlarından (pnömoni %88,4, akciğer apsesi %7) oluşmaktaydı. En sık izole edilen patojen mikroorganizmalar gram-negatif bakterilerdi. Hırıltılı solunum, bakteriyel kültür üremesi, vazopressör ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı 30 günlük mortaliteyi artıran faktörlerdi (sırasıyla p=0,016; p=0,024; p=0,003; p=0,003). 30 günlük mortalite oranı %26,08 (6/23) idi. İki hasta ilk yatışta kaybedilirken, dört hasta tekrarlayan yatışlarda kaybedildi.

**Sonuç:** Serebral palsili hastalar sıklıkla solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. Tekrarlayan hastane yatışları mortaliteyi artırabilir. Bu çalışmada, solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatırılan SP hastaları arasındaki yüksek mortalite oranı göz önüne alındığında, SP'li hastaların yakın takibinin önemi vurgulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Serebral palsi; otuz günlük mortalite; göğüs hastalıkları

### Bu çalışma ASYOD toplantısında sunulmuştur

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Merve Ayık Türk  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr Suat Seren Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye  
Email: merve.ayik@hotmail.com

### ABSTRACT

**Aim:** Epilepsy, pneumonia, gastritis, esophagitis, malnutrition, dehydration, fractures, and non-pneumonic lung disorders (asthma, pleural fluid, respiratory failure) are the leading causes of hospitalization among cerebral palsy (CP) patients. This study aimed to determine respiratory tract diseases and mortality rates in patients with CP admitted to the chest diseases hospital.

**Materials and Methods:** Patients diagnosed with CP and hospitalized in Chest Diseases Hospital between January 2010 and December 2017 were included in the study and analyzed retrospectively. As the endpoint, hospitalized patients' respiratory tract infection-related 30-days mortality were examined.

**Results:** A total of 43 hospitalizations of 23 patients were evaluated. The mean length of hospital stay was 15.5 (1-62) days. The reasons for hospitalization in patients with CP were mainly composed of respiratory tract infections (pneumonia %88,4, lung abscess %7). The most frequently isolated pathogenic microorganisms were gram-negative bacteria. Wheezing, bacterial culture growth, vasopressor and invasive mechanical ventilation were all factors that increased 30-day mortality (respectively p=0,016; p=0,024; p=0,003; p=0,003). The 30-day mortality rate was %26,08 (6/23). While two patients died at first hospitalization, four patients died on recurrent hospitalizations.

**Conclusion:** Patients with CP are often hospitalized due to respiratory tract infections. Recurrent hospitalizations may increase mortality. This study emphasizes the importance of close follow-up with these patients considering the high mortality rate among CP patients hospitalized for respiratory tract infections.

**Key Words:** Cerebral palsy; thirty days mortality; chest diseases

Cerebral palsy (CP) is a group of diseases that occur due to nonprogressive damage in developing fetal and infant brain, cause permanent changes in movement and posture, and are characterized with movement limitations (1). Cerebral palsy is more likely to be seen in premature birth, low birth weight, difficult birth, and multiple pregnancy. It affects 1.5-3 infants per 1000 live births (2). The main problem in CP is impairment of fulfillment and control of voluntary movements. Deficient cognitive functions, epilepsy, emotional problems, hearing and vision pathologies can be present with musculoskeletal problems (tonus changes, loss of balance, apraxia, and motor retardation) (3).

Patients with CP whose all body systems (especially musculoskeletal, respiratory, gastrointestinal, and urinary systems) are affected are frequently admitted to the hospital. Epilepsy, pneumonia, gastritis, esophagitis, malnutrition, dehydration, fractures, and non-pneumonic pulmonary diseases (asthma, pleural fluid, respiratory failure) are among the reasons for hospitalization (4). The most common causes of mortality, morbidity, and poor quality of life in children who are most severely affected is respiratory illness (5). Adults with CP have a 14-fold risk of death from respiratory diseases when compared to the general population (6). Despite the fact that that patients are frequently hospitalized for pulmonary disorders, there is little information in the literature about the mortality rates of pulmonary diseases among CP patients.

This study aimed to determine respiratory tract diseases and mortality rates in patients with CP admitted to the chest diseases hospital.

## Materials and Methods

### 2.1 Patient Selection

This study was done after the approval of the Izmir Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training Hospital local ethics committee (date: 21.02.2018, approval number: 1773). Patients diagnosed with CP (ICD-10 code: G80) who were admitted to and discharged from the chest diseases and surgery training and research hospital between 2010 and 2017 were analyzed retrospectively. Patients who were diagnosed with CP by a neurologist and who were reported to have musculoskeletal problems (tonus changes, loss of balance, apraxia, and motor retardation) by their relatives were defined as CP. When there was not enough information about CP, information were obtained from the patients' relatives by phone. Fifty hospitalizations were determined according to the ICD-10 code for CP. Seven hospitalizations with incorrect coding were excluded from the study. When the hospitalizations were evaluated, if the time between repeated hospitalizations was shorter than 30 days, it was excluded from the study. We collected data on age, gender, respiratory symptom, radiology, bacteriology, vaccination, treatment, and treatment outcomes.

### 2.2 Statistical Analysis

PASW Statistics for Windows (Version 18.0. Chicago: SPSS Inc) was used for analysis. Wilk and Kolmogorov-Smirnov normality tests were used to determine whether continuous data were normally distributed. The conformity of the continuous variables to the normal distribution was tested. In the comparisons of independent groups, the variables with normal distribution were evaluated with the Student's t test, and those not with the "Mann-Whitney U-Test". The qualitative variables were presented in cross-tables as frequencies and percentages, and their distributions were compared with the Chi-Square Test Methods. Results were given as mean  $\pm$  SD, median (min-max), number, and percentage (%).

The margin of error for the first type was determined as  $\alpha:0.05$  in all statistical comparison tests and it was tested with two tails. If the "p" value was less than 0.05, the difference between the groups was considered statistically significant.

### Results

A total of 43 hospitalizations of 23 patients were evaluated, 12 (52,1%) of the patients were male and the mean age was 22 ( $\pm 9,51$ ) years. Fourteen (%60,8) patients had one hospitalization, six (26,08%) had two hospitalizations, one (4,34%) had five hospitalizations, and two (8,69%) had six hospitalizations. The mean length of hospital stay was 15.5 (1-62) days. The characteristics of the patients and hospitalizations are summarized in Table 1 and 2.

Chest X-rays revealed consolidation in the right lung in 21 (%48,8) hospitalizations and in the left lung in 14 (%32,5) hospitalizations. Bilateral pulmonary involvement was detected in eight (%18,6) hospitalizations. Pleural effusion was detected in five (11.6%) of the hospitalizations.

Table 3 shows microbiological pathogens grown in cultures. Microbiological growth was observed in 13 (%30,2) of 43 hospitalizations. Sputum cultures were positive in seven patients, while tracheal aspirate cultures were positive in six patients. In three patients, the same causative pathogen was grown two times on different hospitalizations.

By univariate analysis, factor affecting 30-days mortality were examined (Table 4). Variables with  $p < 0.05$  in univariate analysis were analyzed with multivariate analysis. No statistically significant variable was detected by multivariate analysis.

In the intensive care unit, eight (%18,6) admissions underwent invasive mechanical ventilation. In the first 72 hours, four patients needed vasopressor treatment because of hypotension. The 30-day mortality rate was %26,08 (6/23). While two patients died at first hospitalization, four patients died on recurrent hospitalizations.



## Discussion

This study has demonstrated common reasons for hospitalization in patients with CP admitted to the chest diseases hospital. Pneumonia is a major reason for hospitalizations among patients with CP. The majority of these patients have a history of pulmonary aspiration. The most frequently isolated pathogenic microorganisms were gram-negative bacteria. The outcome may be mortal in patients with a history of frequent hospitalization

**Table 1:** Characteristic features of 23 Cerebral palsy patients

Characteristic		n	%	Median (Range)
Age		23		22±9,51
Gender	Male	12	52,1	
Epilepsy	Yes	11	47,8	
	No	12	52,1	
Congenital Heart Disease	Yes	1	4,34	
	No	22	95,6	
Chronic Lung Disease	Yes	1	4,34	
	No	22	95,6	
Immunosuppressive Treatment	Yes	0	0	
	No	23	100	
Flu Vaccine	Yes	3	13,04	
	No	20	86,9	
Pneumonia Vaccine	Yes	2	8,69	
	No	21	91,3	
Preterm Birth	Yes	1	4,34	
	No	22	95,6	
30-Days Mortality	Yes	6	26,08	
	No	17	73,92	

**Table 3:** Microbiological factors detected in respiratory secretions during hospitalization

Microbiological agent	Number of patients	Percent of patients (%)
Pseudomonas Aeruginosa	4	30,7
Klebsiella Pneumoniae	1	7,69
Stafilococcus Aureus	2	15,3
Corinebacterium Species	2	15,3
M.Tuberculosis	1	7,69
Acinetobacter spp	2	15,3
Escherichia coli	1	7,69

Mahon and Kibirige reported that upper and/or lower respiratory infections accounted for 42% of hospitalizations (7). Due to the characteristics of our patient group, all hospitalizations occurred due to respiratory tract infections. However, respiratory infections account for 13-42% of hospitalizations in patients with CP who are admitted to the general hospital (7).

Pulmonary problems have an important role in the mortality and morbidity of patients with CP. Swallowing function and cough reflex that prevent oropharyngeal aspiration have deteriorated by 10-58% in patients with CP. Due to recurrent aspirations, chronic cough leads to impairment of mucociliary clearance, pathogenic

**Table 2:** Reasons for hospitalization of patients with cerebral palsy

Characteristic		30-Days Mortality		p- value
		No (n)	Yes (n)	
Cough	No	9	0	0,566
	Yes	29	5	
Sputum	No	16	0	0,139
	Yes	22	5	
Dyspnea	No	15	0	0,145
	Yes	23	5	
Wheezing	No	23	0	0,016
	Yes	15	5	
Aspiration	No	16	0	0,139
	Yes	22	5	
Fever	No	16	0	0,139
	Yes	22	5	
Nausea	No	32	5	1,00
	Yes	6	0	
Hypoxemia	No	19	0	0,056
	Yes	19	5	
Tachypnea	No	24	1	0,144
	Yes	14	4	
Hypotension	No	28	3	0,608
	Yes	10	2	
Mental Change	No	32	3	0,228
	Yes	6	2	
Diagnosis	P	3	3	0,863
	E	1	0	
	LA	3	0	
	Tbc	1	0	
Pleural Fluid	No	34	4	0,479
	Yes	4	1	
Bacterial culture growth	No	29	1	0,024
	Yes	9	4	
Invasive mechanical ventilation	No	34	4	0,003
	Yes	1	4	
Vasopressor	No	37	2	0,003
	Yes	1	3	

P: Pneumonia, E: Empyema, LA: Lung Abscess, Tbc: Tuberculosis

bacterial colonization in the respiratory tract, and progressive parenchymal lung disease (8). Recurrent aspiration pneumonias seen during follow-up can sometimes lead to serious pneumonia attacks that are life-threatening and often require hospitalization.

Due to the inability to clear secretions, pneumonia is more difficult to improve in patients with CP when compared with other healthy individuals. Even advanced primary disease can often lead to severe pneumonia requiring ventilatory support (9,10). In our study, the use of vasopressors and invasive mechanical ventilation were factors that increased 30-day mortality. The length of hospital stay was longer compared to other pneumonia-related hospitalizations and 15.5 (1-62) days.

Life expectancy is shorter in individuals with CP compared to the general population. Adults with CP have a higher incidence of morbidity and mortality from ischemic heart disease, cerebrovascular illness, cancer, and trauma than people in the general population (11). Pneumonia is the most common cause of hospitalization and has high mortality rates in patients with CP (12). Adults with CP have a 14 times higher risk of mortality from respiratory diseases than adults without the disorder (13). In our study, six (%26,08) patients died within the 30 days in accordance with the literature. Aspiration pneumonia is most commonly seen in the right lung. In our study, aspiration pneumonia was more common in the right lung in accordance with the literature.

Colonization with *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-negative organisms in children with CP leads to increased morbidity, prolonged hospitalization, and severe pneumonia requiring pediatric intensive care admission (14). Studies have shown that gram-negative bacteria, particularly *Pseudomonas aeruginosa*, cause pneumonia. Gram-negative bacteria constituted the majority in our research, which was consistent with the literature.

Children and adults with CP have consistently higher health care use, including more visits to clinicians, more hospitalizations, longer length of stay (15). In this study, 43 different hospitalizations of 23 patients were examined due to respiratory tract infections. Epilepsy, pneumonia, gastritis, esophagitis, malnutrition, dehydration, fractures, and non-pneumonic pulmonary diseases (asthma, pleural fluid, respiratory failure) were among the reasons for hospitalization.

Our study has some limitations. In addition to a small number of patients, other accompanying morbidities (mental status, non-respiratory infections, muscular dystrophy, orthopedic problems) could not be detected because it was a retrospective study.

In conclusion, patients with CP are often hospitalized due to respiratory tract infections. Recurrent hospitalizations may increase mortality. This study emphasizes the importance of close follow-up with these patients considering the high mortality rate among CP patients hospitalized for respiratory tract infections.

#### **Declarations:**

**Funding:** The authors declare there is no financial support for this study.

**Conflict of Interest:** The authors declare there are no potential conflicts of interest. This article is protected by copyright. All rights reserved.

Creating ideas or hypotheses for research: UY,YÖ,MAT. Planning methods to achieve results: YÖ,MAT. Supervision and responsibility of the project and the organization of the article and the audience: UY, GP. Providing "vital" personnel, space, financial resources, tools and equipment for the Project: ÖB, YÖ, MAT. Taking responsibility for making experiments, following patients, organizing and reporting data: ÖB,YÖ,MAT. Take responsibility for logical presentation: MAT, UY. Take responsibility for literature screening: MAT. Taking responsibility for the creation of the whole or the actual part of the work: MAT, UY. Before delivering the article, it is necessary to reopen the premise not only in terms of imitation and language, but also in terms of intellectual content: UY, GP

**Ethical Approval:** This is a retrospective study, local ethical approval was received and ethical approval date and number 21.02.2018-1773. The study protocol was approved by the İzmir Dr. Suat Seren of the Chest Diseases and Surgery Training Hospital. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

This manuscript has not been published, totally or partly, in any other journal and if accepted for publication in this Journal, it will not be published in any other periodicals. Besides, it is confirmed that this article has not been submitted simultaneously to other journals in other countries.

I accept the liability of the scientific of the manuscript contents.

**Informed Consent:** Informed consent was waived because of the retrospective nature of the study.

No grants or support resources were used. The writers do not have any conflicts of interest. All authors declared their contribution to the study at all stages. All authors took part in the study design and approve the final version of the manuscript.

#### References

- 1.B. Hüner, MH Özgüzel, H. Telli, G. Sarı. Polikliniğimize başvuran serebral palsili hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2011;27(1):28-32
- 2.Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: Incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006;28(4):183-91
- 3.Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:571-6.
- 4.Young NL, McCormick AM, Gilbert T, Ayling-Campos A, Burke T, Fehlings D, et al. Reasons for hospital admissions among youth and young adults with cerebral palsy. *ArchPhysMedRehabil*.2011;92(1):46-50.
- 5.Marpole R, Blackmore AM, Gibson N, Cooper MS, Langdon K, Wilson AC. Evaluation and management of respiratory illness in children with cerebral palsy. *Front Pediatr*. 2020 Jun 24;8:333.
- 6.Ryan JM, Peterson MD, Ryan N, Smith KJ, O'connell NE, Liverani S, et al. Mortality due to cardiovascular disease, respiratory disease, and cancer in adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61:924–8.
- 7.Mahon M, Kibirige MS. Patterns of admissions for children with special needs to the paediatric assessment unit. *ArchDis Child* 2004;89(2):165-9.
- 8.Somer; M. Hacımustafaoğlu. Pediatride alt solunum yolu infeksiyonlarında sorunlar. *ANKEM Derg* 2010;24(2):96-101.
- 9.Sivak ED, Shefner JM, Sexton J. Neuromuscular disease and hypoventilation. *CurrOpinPulmMed*. 1999;5(6):355-62.
- 10.Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *RespirCare*. 2006;51(9):1016-21.
- 11.Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am FamPhysician*. 2006 Jan 1;73(1):91-100.
- 12.Prastiya G, Risky VP, Mira I, Retno AS, Darto S, Erny P. Risk factor of mortality in Indonesian children with cerebral palsy. *J MedInvest* 2018;65(1.2):18-20.
- 13.Ryan JM, Peterson MD, Ryan N, Smith KJ, O'connell NE, Liverani S, et al. Mortality due to cardiovascular disease, respiratory disease and cancer in adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(8):924-28.
- 14.Gerdung CA, Tsang a, Yasseen A. Association between chronic aspiration and chronic airway infection with pseudomonas aeruginosa and other gram-negative bacteria in children with cerebral palsy. *Lung* 2016;194(2):307-14.

- 15.Ryan JM, Allen E, Gormley J, Hurvitz HA, Peterson MD. The risk, burden, and management of non-communicable diseases in cerebral palsy: a scoping review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(8):753-64.

## The Relationship of Morphological Tumor Heterogeneity with Lymph Node Metastasis in Prostatic Adenocarcinomas

Prostat Adenokarsinomlarında Morfolojik Tümör Heterojenitesinin Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi

Sümeyye Ekmekci<sup>1</sup>, Esra Canan Kelten Talu<sup>1,2</sup>, Erdem Kısa<sup>3</sup>, Ülkü Küçük<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Medicana International Hospital, İzmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of our study isto investigate effect of prostatic carcinoma histopathological subtypes to the lymph node metastasis (LNM).

**Materials and methods:** A total of 102 patients who underwent radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection were included in the study. Tumor grades, accompanying intraductal carcinoma (IDC-P)/ductal adenocarcinoma (PDA), LNM, extraprostatic extension (EPE) and seminal vesicle invasion (SVI) were recorded.

**Results:** While 76 (74.5%) of the tumors had pure acinar adenocarcinoma (AC) histology, IDC-P accompanied AC in 17 (16.7%) and PDA in 9 (8.8%) cases. The tumors accompanying IDC-P and PDA were all stage 3 and stage 4. In pure AC cases, there was a statistically significant difference between the increased tumor grade and advanced stage ( $p<0.001$ ). There was a statistically significant difference between groups; high GG with LNM, SVI and EPE in pure AC cases ( $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively). LNM was observed in 11 of 17 cases (64.7%) accompanied by IDC-P, SVI in 10 (58.8%), and EPE in 16 (94.1%) cases. All 9 cases with PDA accompanying the tumor had EPE, 8 (88.9%) of the cases had LNM and SVI. There was a statistically significant difference between presence of LNM, SVI, EPE and accompanying IDC-P/PDA. When high graded tumors were examined, similar to results mentioned above, it was observed that IDC-P/PDA has accompanied AC thus, the risk of having LNM increased.

**Conclusion:** In our study, it was noted that the presence of IDC-P/PDA accompanying the tumor significantly increased the risk of LNM, and it was thought that considering both these data in LNM risk analysis may provide a more accurate approach in treatment planning.

**Keywords:** Prostate adenocarcinoma; lymph node; metastasis;

**Bu çalışma, 20-23 Mayıs 2021 tarihlerinde düzenlenen 30. Ulusal Patoloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur**

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı prostat karsinomu histopatolojik alt tiplerinin lenf nodu metastazına (LNM) etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanan toplam 102 hasta dahil edildi. Tümör dereceleri, eşlik eden intraduktal karsinom (IDC-P)/duktal adenokarsinom (PDA), LNM, ekstraprostatik yayılım (EPE) ve seminal vezikül invazyonu (SVI) kaydedildi.

**Bulgular:** Tümörlerin 76'sında (%74,5) saf asiner adenokarsinom (AK) histolojisi bulunurken, 17'sinde (%16,7) IDC-P, 9'unda (%8,8) PDA'ya AK eşlik etti. IDC-P ve PDA'ya eşlik eden tümörlerin tümü evre 3 ve evre 4 idi. Saf AK vakalarında, artmış tümör derecesi ile ileri evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Saf AK olgularında yüksek GG ile LNM, SVI ve EPE arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). 17 olgunun 11'inde (%64,7) LNM, 10'unda (%58,8) IDC-P, SVI ve 16'sında (%94,1) EPE izlendi. Tümöre eşlik eden PDA'lı 9 olgunun hepsinde EPE, 8'inde (%88,9) LNM ve SVI vardı. LNM, SVI, EPE varlığı ile eşlik eden IDC-P/PDA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Yüksek dereceli tümörler incelendiğinde, yukarıda belirtilen sonuçlara benzer şekilde, IDC-P/PDA'nın AC'ye eşlik ettiği ve bu nedenle LNM olma riskinin arttığı görülmüştür.

**Sonuç:** Çalışmamızda tümöre eşlik eden IDC-P/PDA varlığının LNM riskini anlamlı olarak arttırdığı belirtilmiş ve LNM risk analizinde bu iki verinin de dikkate alınmasının tedavi planlamasında daha doğru bir yaklaşım sağlayabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat adenokarsinom; lenf nodu; metastaz; prostatektomi

Prostatic adenocarcinoma (PCa) is the most common solid organ malignancy in men and the second most common cause of cancer-related death (1). Treatment is planned according to the tumor grade and tumor stage at the time of diagnosis. Radical prostatectomy (RP) is one of the treatment options, and the position of the pelvic lymph node dissection (PLND) is still controversial (2). Although the presence of lymph node metastasis (LNM) has been reported to be an important prognostic factor, current data have shown that PLND is associated with increased intraoperative / perioperative complications and has no clear effect on survival (2).

In order to make the staging accurately and to determine the treatment approach after RP, it is accepted that performing PLND on selected patients according to risk groups would be a more correct approach (2).

Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) is defined as the replacement of normal epithelial cells by neoplastic cells, which show structural and cytological atypia, and demonstrating intraacinar and / or intraductal proliferation. The basal layer is preserved in this tumor (3). IDC-P typically coexists with high grade tumor and advanced stage PCa. Studies have reported that IDC-P is an independent prognostic factor for progression-free survival (PFS) and cancer-specific survival (CSS) (4).

Prostatic ductal adenocarcinoma (PDA) is the most common histological tumor subtype among non-acinarprostatic carcinomas, and may appear in the pure or mixed type. Pure PDA is very rare and mostly accompany acinar adenocarcinoma (AC). It is reported that PDAs, which are morphologically defined as large ducts lined with pseudostratified neoplastic epithelium, have an increased risk of biochemical recurrence compared to AC and are associated with advanced stage and increased mortality rate (3).

Herein, we aimed to evaluate the tumor grade group (GG), coexistence with IDC-P / PDA, LNM, seminal vesicle invasion (SVI) and extraprostatic extension (EPE) in patients who underwent RP and PLND treatment.

## Materials and Methods

A total of 102 cases who underwent RP and PLND with the indication of PCa in our hospital between 2010-2020 were included in the this retrospective study. In the cases included in the study, lymph node dissection was extended in all cases, and the decision was made according to preoperative nomograms. SBU İzmir Tepecik Education and Research Hospital SUAM Non-Invasive Clinical Investigations Local Ethics Committee granted approval for this study (date: 08.07.2020, number:2020/8-13). Seventy-seven cases were reported by two pathologists (UK, SE) and hematoxylin-eosin stained slides of the remaining 25 cases were also reevaluated by the same two pathologists. Age, stage and survival information of the cases were obtained from

the urology department. Histopathologically, AC's Gleason scores (GS) were evaluated according to the modified Gleason grading system (GG) (3). Data related to tumor grade, accompanying IDC-P / PDA, and LNM, EPE and SVI were recorded. Patients who underwent RP and PLND in our hospital due to PCa and whose hematoxylin&eosin sections could be accessed were included in the study. RP cases without PLND were excluded from the study.

## Statistical Methods

Statistical analysis was done using Statistical Package of Social Sciences version 24 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA). The data were evaluated by chi-square and Fisher Exact test. P values less than 0.05 were interpreted as statistically significant.

## Results

While 76 (74.5%) of 102 cases had pure AC, 17 (16.7%) had IDC-P accompanying AC, and 9 (8.8%) had PDA accompanying AC. Mean ages of the cases, distributions of tumor GG scores and stages were summarized in Table 1.

There was a statistically significant difference between groups; AC accompanying IDC-P/PDA with increasing tumor grade and advanced stage ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). GG scores with the stages of the tumors in the groups were the summarized in Table 2.

In pure AC cases, there was a statistically significant difference between the increased tumor grade and advanced stage ( $p < 0.001$ ). Presence of LNM, SVI and EPE were evaluated with data. There was a statistically significant difference between groups; high GG with LNM, SVI and EPE in pure AC cases ( $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively) (Table 3).

Lymph node metastasis, EPE and SVI were compared between groups (Table 4). There was a statistically significant difference between presence of LNM, SVI, EPE and accompanying IDC-P / PDA. Lymph node metastasis, EPE and SVI were evaluated only high grade tumors (GG4, GG5) (Table 4).

There was a statistically significant difference between presence of LNM and accompanying IDC-P ( $p = 0.046$ ). There was not a statistically significant difference between groups; SVI and EPE ( $p = 0.280$ ,  $p = 0.458$ ). There was a statistically significant difference between AC accompanying PDA with LNM and SVI. There was not a statistically significant difference EPE ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.013$ ,  $p = 0.299$ ).

Table 1: Average ages, tumor grade and stages in pure AC, AC with IDC-P and with PDA groups.

	Pure AC n (%)	AC+IDC-P n (%)	AC+PDA n (%)	p		
<b>Mean age ± SD (min-max)</b>	64,8 ± 6,56 (48-79)	64,1±6,61 (53-73)	65,1±7,89 (52-74)			
<b>Tumor GG</b>						
GG1	17 (22,4)	0	0	<0,001		
GG2	27 (35,5)	2 (11,8)	1 (11,1)			
GG3	13 (17,1)	2 (11,8)	2 (22,2)			
GG4	8 (10,5)	4 (23,5)	0			
GG5	11 (14,5)	9 (52,9)	6 (66,7)			
<b>Tumor stage</b>						
Stage 2	32 (42,1)	0	0	<0,001	(AC:	
Stage 3	35 (46,1)	6 (35,3)	1 (11,1)			
Stage 4	9 (11,8)	11 (64,7)	8 (88,9)			

adenocarcinoma, grade group (GG), PDA: Prostatic ductal adenocarcinoma, IDC-P: Intraductal carcinoma of the prostate) (Ki-square analysis, Fisher exact test)

Table 2: Tumor grade and stage distribution in pure AC, AC with IDC-P and with PDA groups.

	GG1	GG2	GG3	GG4	GG5
Stage 2	13 (40,6%)	14 (43,8%)	2 (6,3%)	3 (9,4%)	0
Stage 3	4 (11,4%)	12 (34,3%)	8 (22,9%)	5 (14,3%)	6 (17,1%)
Stage 4	0	1 (11,1%)	3 (33,3%)	0	5 (55,6%)
<b>AC with IDC-P</b>	<b>GG1</b>	<b>GG2</b>	<b>GG3</b>	<b>GG4</b>	<b>GG5</b>
Stage 3	0	1 (16,7%)	0	2 (33,3%)	3 (50%)
Stage 4	0	1 (9,1%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)
<b>AC with PDA</b>	<b>GG1</b>	<b>GG2</b>	<b>GG3</b>	<b>GG4</b>	<b>GG5</b>
Stage 3	0	1 (100%)	0	0	0
Stage 4	0	0	2 (25%)	0	6 (75%)

(AC: Acinar adenocarcinoma, grade group (GG), PDA: Prostatic ductal adenocarcinoma, IDC-P: Intraductal carcinoma of the prostate) (Ki-square analysis, Fisher exact test)

**Table 3:** Tumor GG, LNM, EPE and SVI distribution in pure AC.

Pure AC	LNM (+)	SVI (+)	EPE (+)
<b>Tumor GG</b>			
GG1	0	0	1 (2,4%)
GG2	1 (11,1%)	2 (13,3%)	14 (33,3%)
GG3	3 (33,3%)	5 (33,3%)	11 (26,2%)
GG4	0	1 (6,7%)	5 (11,9%)
GG5	5 (55,6%)	7 (46,7%)	11 (26,2%)
<b>p</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

(AC: Acinar adenocarcinoma, GG: grade group, LNM: lymph node metastasis, SVI: seminal vesicle invasion, EPE: extraprostatic extension) (Ki-square analysis, Fisher exact test)

**Table 4:** LNM, EPE and SVI distribution in all tumors and only high grade tumors.

	LNM (-/+)	SVI (-/+)	EPE (-/+)
Pure AC (76)	67 (91,6%) / 9 (45%)	61 (89,7%) / 15 (60%)	34 (97,1%) / 42 (72,4%)
<u>AC+IDC-P</u>	<u>8 (8,2%) / 11 (55%)</u>	<u>7 (10,3%) / 10 (40%)</u>	<u>1 (2,9%) / 18 (27,6%)</u>
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>
Pure AC (76)	67 (98,5%) / 9 (52,9%)	61 (98,4%) / 15 (66,2%)	34 / 42 (82,%)
<u>AC+PDA</u>	<u>1 (1,5%) / 8 (47,1%)</u>	<u>1 (1,6%) / 8 (34,8%)</u>	<u>0 / 9 (17,6%)</u>
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,010</b>
	LNM (-/+)	SVI (-/+)	EPE (-/+)
High grade pure AC (n:19)	14 (73,7%) / 5 (26,3%)	11 (57,9%) / 8 (42,1%)	3 (15,8%) / 16 (84,2%)
<u>AC+IDC-P (n:13)</u>	<u>5 (38,5%) / 8 (61,5%)</u>	<u>5 (38,5%) / 8 (61,5%)</u>	<u>1 (7,7%) / 12 (92,3%)</u>
<b>p</b>	<b>0,046</b>	<b>0,280</b>	<b>0,458</b>
High grade pure AC (n:19)	14 (73,7%) / 5 (26,3%)	11 (57,9%) / 8 (42,1%)	3 (15,8%) / 16 (84,2%)
<u>AC+PDA (n:6)</u>	<u>0 / 6 (100%)</u>	<u>0 / 6 (100%)</u>	<u>0 / 6 (100%)</u>
<b>p</b>	<b>0,002</b>	<b>0,013</b>	<b>0,299</b>

(LNM: lymph node metastasis, SVI: seminal vesicle invasion, EPE: extraprostatic extension) (Ki-square analysis, Fisher exact test)

## Discussion

Epithelial tumors of the prostate in the published World Health Organization classification were divided into subgroups of acinar, ductal, intraductal, squamous, urothelial and basal cell carcinoma of the prostate (3). Approximately 90% of newly diagnosed PCa cases are AC (5). The Gleason grading system still maintains its position as the most important prognostic factor in prostatic adenocarcinomas, and directly determines the clinical approach (6). Gleason Score (GS) was considered to be an important prognostic factor for predicting PFS, and CSS (4). Today, it is recommended to use International Society of Urological Pathology grading system to predict outcome in cases with PCa (3, 4). In parallel with the literature, it was observed that the tumor grade increased in our pure AC series in line with advanced tumor stage.

Among histological subtypes of non-acinar carcinoma of the prostate the most common variant is PDA. Ductal adenocarcinoma of prostate is characterized by pseudostratified tall columnar cells that can show cribriform, papillary or solid growth patterns (7-11). Pure PDA is very rare and accounts for less than 1% of PCa while the incidence of mixed PDA is reported as 3-12.7% (9). In the case series of Amin et al, consisting of 17,966 cases series with PCA and PDA accompanied only 0.5% (n=93) of the cases (12). In a series consisting of 1051 RP cases, Seipel et al, reported that in only 86 (8.2%) cases with PCa characteristic features of PDA were observed, and only 2 of these cases had pure PDA (13). However, Meeks et al. analyzed the 1970-2007 Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program data of the National Cancer Institute, and identified 442,169 cases with AC, 435 cases with pure PDA and only 3 cases with mixed type PDA (1). No pure PDA was seen in our series. Acinar adenocarcinoma accompanying PDA (mixed type) was detected in nine cases. Mixed type PDA rate was 8.8%, similar to study of Seipel et al (13), in our series.

In various studies it has been reported that PDA has a worse prognosis than AC, and biochemical recurrence occurs at a relatively early period after RP. Besides the mortality rate is higher and surgical margin positivity, EPE, SVI and LNM are frequently seen in cases with PDA (11). In their review article, Meeks et al. analyzed SEER program data, and stated that pure PDA cases were in more advanced stage and had higher mortality rates than AC. In the same study, pure PDA and GS 8 ACs was reported to have similar cancer-specific mortality rates (10).

Amin et al. reported that in case the incidence of PDA accompanying GS 7 PCa, is less than 10%, then the tumor has a pathological stage similar to AC of the same grade. In the same study, it was reported that SVI was observed at a higher rate compared to AC in cases

accompanied with PDA, and that the presence of PDA occupying more than 10% of the tumor size was associated with EPE and SVI (12). Seipel et al, reported that the tumor grade was  $\geq$  GG3 in all of the cases accompanied by PDA, and in these cases, EPE and SVI had an increased risk compared to AC (13). Lakymenko et al. reported that PDA alone is not an increased risk factor for EPE, SVI, and LNM. It has been reported that the number of tumor nodules and tumor volume, especially those containing mixed type tumors, high GG AC and PDA, are poor prognostic factors (14). Similarly, Kryvenko et al. were reported that PDA causes an increased risk of biochemical recurrence after RP, but the presence of negative pathological findings such as high tumor grade and advanced PCa is more important (15). For this reason, it is said that PDA alone may not be a poor prognostic factor and that the cases should be evaluated together with all clinical-pathological findings (15). In our case series, it was seen that PDA frequently accompanied high grade tumors. While GG1 tumors were not associated with PDA, most of the cases accompanied GG5 tumors. However, it was noteworthy that PDA was not associated with eight GG4 tumors in the series. It was thought that this was due to the insufficient number of cases with GG4 tumors. In addition, AC accompanying the PDA was associated with advanced stage disease in parallel with the literature. Besides, cases where PDA accompanied tumor had stage 3 and stage 4 disease. In addition, in our study, EPE and SVI were observed more frequently in AC cases accompanied by PDA rather than pure AC. Since there have been low grade cases in the pure AC series, the possibility of the results being affected has risen. Because of that reason only tumors GG4 and GG5 have been taken into comparison. In those cases it has been seen that AC accompanied by PDA has continued its relation to SVI but the relationship between EPE has not continued.

Intraductal carcinoma of prostate; is a unique type of prostatic glandular neoplasia that involves and expands benign prostate ducts and acini (3). Studies have shown that IDC-P harbours genetic changes frequently observed in Gleason pattern 4/5 tumors (16). The presence of IDC-P has been considered to be associated with aggressive, high grade (Gleason pattern 4/5), high volume PCa (4,16,17). In a high-risk PCa case series of 206 patients, Kimura et al. reported that the risk of EPE, and SVI increased significantly in patients with IDC-P, and the presence of IDC-P was reported to be an independent prognostic factor on PFS and CSS, regardless of whether or not antineoplastic treatment was given (4).

In a meta-analysis investigating the effect of IDC-P on prognosis, it was reported that IDC-P is more common in advanced PCa and is a poor prognostic factor for both



localized and advanced PCa (18).

In our cases, it was detected that IDC-P accompanied high grade tumors and associated with advanced stage, and presence of EPE and SVI. However, when the high graded tumors examined; it has been detected that there was no relation between EPE and SVI anymore. This result was different from the current literature.

Regional LNM is considered as an independent risk factor for mortality due to increased biochemical nomograms used to predict the risk of LNM do not take into account tumor heterogeneity. In our study, recurrence and disease rates (19,20). Lymph node metastasis detection rates in PLND ranged from 1,1% to 26% (21). Although it has been shown that PLND has no effect on survival in the treatment of PCa is recommended for, accurate staging of the disease, so as to be able to determine the treatment modality after RP. It is reported that application of PLND will be a more correct approach for selected patients in the risk groups identified due to increased intraoperative / perioperative complications in PLND (2).

In the clinical guideline of European Association of Urology, localized and locally advanced PCa cases are defined as low, intermediate and high risk groups according to the risk of biochemical recurrence. These risk groups are determined by considering serum PSA level ( $\geq 10$ ng), tumor GS ( $\geq 7$ ), and tumor T stage and presence of LNM (22).

In the proposed Briganti nomogram to determine the risk of LNM; serum PSA level, clinical stage, GS and positive core percentage data are used (21). Pelvic lymph node dissection is recommended for cases with LNM risk  $>5\%$  in European Association of Urology guidelines. Accordingly, since probability of LN metastasis is  $<5\%$  in low-risk cases, PLND is not recommended in these cases. Whereas in the high-risk group, and also in the medium-risk group, if the probability of LNM is  $>5\%$ , then application of extended PLND is recommended (22). Although this risk analysis is considered to have a fairly good performance, it was noted that heterogeneous histology of PCa has not been taken into account in the evaluation.

Amin et al. reported that LNM and surgical margin positivity were higher in patients with PDA accompanying the tumor, but this difference was not statistically significant (12). In contrast, in the SEER program analysis of Meeks et al, PDA was said to have no significant effect on risk of development LNM (10). Amin et al. reported that IDC-P accompanied to 40% of cases with LNM in the GS7 PCa series and in 20% of the cases in the nonmetastatic group (12). In the 184 case series of Kryvenko et al. with similar study design IDC-P was observed in 42.4% of the group with LNM whereas in the group without LNM, this rate was reported as 20.6% (23). In our series, LNM was observed in 8 of 9 cases (88.9%) accompanied by PDA and in 11 of 17 cases (64.7%)

accompanied by IDC-P. It was also seen that coexistence of IDC-P / PDA is an increased risk factor for LNM. When high graded tumors have been examined, similar to results mentioned above, it has been seen that IDC-P/PDA has accompanied AC thus, the risk of having LNM increased.

In conclusion; today, the treatment of PCa is mainly managed by considering serum PSA level, tumor stage and GS. However, it is an accepted fact that PCa has heterogeneous histology, genetics and clinics. Today, it was noted that the presence of IDC-P/PDA accompanying the tumor significantly increased the risk of LNM, and it was thought that considering both these data in LNM risk analysis may provide a more accurate approach in treatment planning.

The authors have no conflict of interest to declare. The authors declared that this study has received no financial support.

#### Authors' contribution:

SE: design, interpretation of data and writing, ÜK: design, interpretation of data, istatistic, writing and study supervision, CKT: interpretation of data, study supervision, EK: interpretation of data and writing. All authors took part in the study design and approved the final version of the manuscript.

---

No grants or support resources were used. The writers do not have any conflicts of interest. All authors declared their contribution to the study at all stages. All authors took part in the study design and approve the final version of the manuscript.

---

#### References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal of Clinicians*. 2018; 68:7–30.
2. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, Van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *European Urology*. 2017;72:84-109.
3. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, editors. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France, IARC; 2016.
4. Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, Saito AM, Sassa N, Ishida R et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 2014;74:680–87.
5. Knipper S, Preisser F, Mazzone E. Contemporary comparison of clinicopathologic characteristics and survival outcomes of prostate ductal carcinoma and acinar adenocarcinoma: a population-based study. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2019;17:231-37.

6. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagnostic Pathology*. 2016;11:25.
7. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*. 2012;60:59-74.
8. Epstein JI. Prostatic ductal adenocarcinoma: a mini review. *Medical Principal Practice* 2010;19:82-85.
9. Wu T, Zhao J, Liu Z, Shen P, Zhang M, Sun G et al. Does ductal adenocarcinoma of the prostate (DA) have any prognostic impact on patients with de novo metastatic prostate cancer? *Prostate*. 2019;79:1673-82.
10. Meeks JJ, Zhao LC, Cashy J, Kundu S. Incidence and outcomes of ductal carcinoma of the prostate in the USA: analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *BJU International*. 2011;109:831-34.
11. Seipel AH, Delahunt B, Samarattunga H, Egevad L. Ductal adenocarcinoma of the prostate: histogenesis, biology and clinicopathological features. *Pathology*. 2016;48:398-405.
12. Amin A, Epstein JI. Pathologic Stage of prostatic ductal adenocarcinoma at radical prostatectomy: effect of percentage of the ductal component and associated grade of acinar adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2011;35:615-19.
13. Seipel AH, Wiklund F, Wiklund PN, Egevad L. Histopathological features of ductal adenocarcinoma of the prostate in 1,051 radical prostatectomy specimens. *Virchows Archiv*. 2013;462:429-36.
14. Lakymenko OA, Lugo I, Kwon D, Zhao W, Hayee A, Punnen S et al. Prostatic ductal adenocarcinoma controlled for cancer grade and tumor volume does not have an independent effect on adverse radical prostatectomy outcomes compared to usual acinar prostatic adenocarcinoma. *Urology*. 2020;137:108-114.
15. Kryvenko ON, Lakymenko OA, Guido LL, Bhattu AS, Merhe A, Mouzannar A, et al. Prostatic ductal adenocarcinoma controlled for tumor grade, stage and margin status does not independently influence the likelihood of biochemical recurrence in localized prostate cancer after radical prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;8:1-7.
16. Khani F, Epstein JI. Prostate biopsy specimens with Gleason 3+3=6 and intraductal carcinoma: radical prostatectomy findings and clinical outcomes. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:1383-89.
17. Montironi R, Zhou M, Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Features and prognostic significance of intraductal carcinoma of the prostate. *European Urological Oncology*. 2018;1:21-28.
18. Miura N, Mori K, Mostafaei H, Quhal F, Motlagh S, Pradere B, et al. The prognostic impact of intraductal carcinoma of the prostate: a systemic review and meta-analysis. *J Urol*. 2020;204:909-17.
19. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*. 2001;91:66-73.
20. Downes MR, Xu B, van der Kwast TH. Cribriform architecture prostatic adenocarcinoma in needle biopsies is a strong independent predictor for lymph node metastases in radical prostatectomy. *Eur J Cancer*. . 2021;148:432-39
21. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: The essential importance of percentage of positive cores. *European Urology*. 2012;61:480-87.
22. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, Santis MD et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1. Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European Urology*. 2017;71:618-29.
23. Kryvenko ON, Gupta NS, Virani N, Schultz D, Gomez J, Amin A et al. Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate with lymph node metastases analysis of 184 radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:610-17.

## Short-Mid Term Retrospective Results of Unicondylar Knee Arthroplasty Surgery Applied in Patients with Medial Compartment Arthrosis of the Knee

Dizde Medial Kompartman Artrozlu Hastalarda Uygulanan Unikondiler Diz Artroplastisi Cerrahisinin Kısa-Orta Dönemde Retrospektif Sonuçları

**Onur Çetin<sup>1</sup>**, **Cemil Kayalı<sup>2\*</sup>**, **Murat Gök<sup>4</sup>**, **Hüseyin Gökhan Karahan<sup>5</sup>**, **Kamil Yamak<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Istanbul Medipol University, Camlica Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Turkey, Izmir Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Izmir, Turkey

<sup>3</sup>University of Health Sciences, Turkey, Bozyaka Education and Research Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Izmir, Turkey

<sup>4</sup>Medical Point Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Gaziantep, Turkey

<sup>5</sup>University of Health Sciences, Turkey, Basaksehir Cam ve Sakura Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Istanbul, Turkey

<sup>6</sup>Buca Seyfi Demirsoy Education and Research Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Izmir, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to compare of preoperative and postoperative clinical and radiological findings of the patients with medial compartment arthrosis who underwent the surgery of the unicondylar knee prosthesis.

**Materials and methods:** Between January 2014 and December 2017 in a single center, patients who underwent Unicondylar Knee Arthroplasty surgery due to medial compartmental arthrosis were included in this study. Retrospectively, demographic data, weight-bearing anteroposterior-lateral knee x-ray graphics, orthoroentgenogram, Knee Society Score (KSS) and Visual Analog Score (VAS) scores, and preoperative and postoperative knee range of motions were recorded.

**Results:** Forty-four knees of the 38 patients were evaluated, the mean age of the 44 cases was 57.09 years. Of the 44 cases, the mean follow-up period was 40.08±11.96 months. According to the KSS, the preoperative score was 55.64±10.35 and postoperative 83.32±7.79; the KSS function score was 83.75±10.51 before the operation and 93.98±7.66 postoperatively. The mean range of motion was 107.61±10.02 degrees preoperatively and 118.52±9.62 degrees postoperatively.

**Conclusion:** The short-mid-term results of our cases are similar as literature which compares KSS and the radiographical evaluation. Unicondylar knee arthroplasty can be performed in selected appropriate cases.

**Keywords:** Unicondylar knee arthroplasty; medial arthrosis; unicondylar knee surgery.

**This study was presented as a free paper at Turkey National Orthopaedics Congress, 2019**

Correspondence: Onur Çetin, MD.

Address: IstanbulMedipol University, Camlica Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Istanbul, Turkey  
E-mail: drocetin@gmail.com

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı medial kompartman artrozlu unikondiler diz protezi ameliyatı geçiren hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası klinik ve radyolojik bulgularının karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında, tek bir merkezde, medial kompartman artrozu nedeniyle, Unikondiler Diz Artroplastisi ameliyatı olan hastalar çalışmaya alındı. Retrospektif olarak demografik veriler, yüklenmede anteroposterior-lateral diz grafisi, ortoroentgenogram, Diz Derneği Skorlaması (KSS) ve Görsel Analog Skorlaması (VAS) skorları, ameliyat öncesi ve sonrası diz hareket açıklıkları kaydedildi.

**Bulgular:** Otuz sekiz hastanın 44 dizi değerlendirildi, 44 olgunun yaş ortalaması 57.09 idi. Kırk dört olgunun ortalama takip süresi 40.08±11.96 aydı. Diz Derneği Skorlaması Skorlamasına göre preoperative skor 55.64±10.35, postoperatif 83.32±7.79; KSS fonksiyon skoru ameliyat öncesi 83,75±10,51, ameliyat sonrası 93.98±7.66 idi. Ameliyat öncesi ortalama hareket açıklığı 107.61±10.02 derece, ameliyat sonrası 118.52±9.62 derece idi.

**Sonuç:** Olgularımızın kısa-orta dönem sonuçları KSS ile radyografik değerlendirmeyi karşılaştıran literatür ile benzerlik göstermektedir. Uygun seçilmiş vakalarda unikondiler diz artroplastisi yapılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Unikondiler diz artroplastisi; medial artroz; unikondiler diz cerrahisi

Degenerative changes in the knee start from the medial compartment in 80-90% of patients (1). Consequently, Unicdylar Knee Arthroplasty (UKA) or High Tibial Osteotomy (HTO) surgeries during this stage offer advantages. With improved short to medium term outcomes, UKA emerges as a viable alternative to Total Knee Arthroplasty (TKA) for the young, active, and obese population, yielding excellent results (2).

During this time, the success rates of UKA have significantly improved, especially when considering patient selection and adherence to technical details (3). Unicdylar Knee Arthroplasty can be applied minimally invasive, causes less blood loss, preserves bone stock, and has almost normal knee kinematics (4).

The aim of this study was to compare the clinical and radiological findings of the UKA applied to patients with medial compartment arthrosis before and after the operation, to evaluate the effects of pain level reduction or loss, and clinically compare the preoperative and postoperative periods of Knee Society Score (KSS), KSS function score, Visual Analog Score (VAS), and radiologically compare the hip-knee-ankle angle (mechanical axis) and range of motion (ROM).

## Materials and Methods

Between January 2014 and December 2017, patients with medial unicompartamental arthrosis treated with 3rd Phase Oxford UKA at a single center were retrospectively included in our study. Ethical approval was obtained from the committee, and the study followed the Declaration of Helsinki principles. The preoperative examination, measurement and scoring records of all patients were evaluated and surgery was performed by two physicians in our clinic. Patients were evaluated with their Body Mass Index (BMI) scale and age and divided into two groups within the associated data. Knee Society Scoring, KSS function scoring, and VAS were evaluated before surgery and 9-12 months after surgery.

Postoperative patients' blood values were monitored three days after the operation. Low molecular weight heparin (LMWH) and antiembolic stocking was used to prevent potential deep vein thrombosis. Cefazolin was administered for prophylaxis half an hour before surgery. Aspirate drains were removed within 24 hours, and isometric quadriceps exercises were started on the 1st postoperative day. On the first day, partial weight-bearing was allowed with a walker and continued with full load weight-bearing in the follow-ups. Preoperative and postoperative leg length radiographs (Figure 1), anteroposterior and lateral knee radiographs with weight-bearing were obtained. Inclusion and exclusion criteria are strictly applied to all patients (Table 1

## Statistical Methods

All data were collected and organized in Microsoft Excel;

analyses conducted using the Statistical Package for the Social Sciences 21.0 package program (SPSS Inc, IBM, Chicago, IL). The compatibility of numerical variables to normal distribution was tested by Shapiro-Wilk Test. Demographic data were described using mean, standard deviation, range values and minimum-maximum values. Wilcoxon Signed Ranks Test was used to compare the median values of preoperative and postoperative measurements. Two independent medians were compared by independent t-tests. The study was conducted at a 95% confidence level ( $p < 0.05$  statistically significant difference was accepted).

**Figure 1:** Preoperative orthorontgenogram of a patient



## Results

In this study, the patient group consists of 38 patients and 44 knees. Unicdylar knee arthroplasty was applied to both knees of 6 patients (15.7%) in different sessions, to the right knee of 18 patients (47.3%) and to the left knee of 14 patients (36.8%). Forty-four knees were evaluated separately on a case basis. The average age of 44 cases at the date of operation was  $57.09 \pm 6.7$ . Seven (15.9%) cases were male and 37 (84.1%) were female. The mean follow-up time was  $40.08 \pm 11.96$  months. Surgery was applied for only degenerative arthritis. Preoperatively measured mean hip-knee-ankle angle was  $170.6 \pm 3.29$  degrees, the mean ROM was  $107.61 \pm 10.02$  degrees, KSS was average  $55.64 \pm 10.35$ , KSS function score was average  $83.7 \pm 10.51$ , and VAS was average  $7.61 \pm 1.48$ . In postoperative measurements, the mean hip-knee-ankle angle was  $176.1 \pm 3.57$  degrees ( $p < 0.001$ ), the mean ROM was  $118.52 \pm 9.62$  degrees ( $p < 0.001$ ), KSS was average  $83.3 \pm 7.79$  ( $p < 0.001$ ), KSS

function score average was  $93.98 \pm 7.66$  ( $p < 0.001$ ) and the mean VAS score was  $1.27 \pm 1.67$  ( $p < 0.001$ ), and a statistically significant difference was observed between preoperative and postoperative measurements. Forty-four cases were divided into two groups according to BMI and age (Table 2). The BMI groups were divided into  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> and  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>. Thirty cases were in the  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> group and 14 cases were in the  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> group.

The age group was also divided into two group as 55 year-old and younger and older than 55 year-old cases, and there were 22 cases in both groups. We evaluated the comparisons of KSS, KSS function score, and ROM

between the two groups, both preoperatively and postoperatively, as shown in Table 2.

Comparing BMI groups preoperatively and postoperatively, there was no statistical difference between measurements of KSS ( $p = 0.744$ ), KSS functional score ( $p = 0.697$ ) and ROM value ( $p = 0.744$ ) (table 2)

Comparing age groups preoperatively and postoperatively, there were no statistical difference between measurements of KSS ( $p = 0,068$ ), KSS functional score ( $p = 0,053$ ) and ROM value ( $p = 0,932$ ) (table 2)

**Table 1: Inclusion and exclusion criterias for the study**

Inclusion Criterias	Exclusion Criterias
Bone-on-bone appearance on radiographs in the medial compartment (Figure 2)	Anterior cruciate ligament deficiency
Full thickness cartilage in the lateral compartment	Knee joint infections
Complete intact articular surface posterior to medial tibial plateau	Patients with inflammatory arthritis (Rheumatoid arthritis, Gout arthritis etc.)
Manually correctable Varus deformity (at 20 ° flexion)	Arthrosis at patellofemoral and lateral compartment
Existence of a complete and functional ACL	Extension restriction above 15 degrees
Patients with isolated arthrosis in the medial compartment of the knee.	Severe lateral meniscus pathology
Patients with arthrosis in the medial compartment of the knee who do not respond to conservative treatment	Patients who do not have appropriate, sufficient and accessible data
Patients with appropriate, sufficient and accessible data	
Patients who have regular follow-ups after surgery	

**Table 2: Comparing groups preoperatively and postoperatively**

Group	Total n	KSS			P	KSS FUNCTION			P	ROM			P
		PRE	POST	P		PRE	POST	P		PRE	POST	P	
BMI	$\leq 30$	30	56,23	84,67	0,744	85,33	95,5	0,697	108,5	118,83	0,248		
	$> 30$	14	54,36	80,43		80,36	90,71		105,71	117,86			
AGE	$\leq 55$	22	52,91	84,45	0,068	80,45	94,77	0,053	107,5	118,64	0,932		
	$> 55$	22	58,36	82,18		87,05	93,18		107,73	118,41			

(KSS: Knee Society Score; BMI: Body Mass Index; ROM: Range of Motion)

## Discussion

Unicdylar knee arthroplasty is a valuable surgical option for treating medial compartment arthrosis (5). The long-term success of unicdylar knee replacement depends on strict patient selection criteria and successful surgical technique. The benefits of UKA over TKA are a better ROM, faster recovery process and higher patient satisfaction (6,7). The literature has shown that the results of UKA are as successful as TKA in 10-14 years (8). We aim to evaluate and contribute to the literature about short and mid term results of the UKA surgery and compare patients with age and BMI.

According to the literature, there is still no consensus about the ideal degree of the Hip-Knee-Ankle (HKA) angle after UKA. According to the results of many studies, it was predicted that the alignment being  $< 174$  degrees or  $> 180$  degrees increases the risk of early implant failure and revision, and therefore the HKA angle of  $177 \pm 3$  degrees provides an acceptable alignment (9,10).

In a study, patients were grouped as an alignment line passing through varus, knee center and valgus and there was statistically no difference in postoperative KSS scores in these groups (11). In a study by Mullaji et al.,

postoperative axis was in the acceptable range (174-180 degrees) in 91 of 122 cases (75%), varus (<174) in 17 knees (14%), and valgus in 14 knees (11%) (12). In a study conducted by Burnette et al. in 2014, it was stated that the alignment correction of more than 5 degrees after UKA surgery increased the risk of revision (13). For this reason, the degree of deformity in the mechanical axis before surgery particularly affects the success of UKA surgery (12-14). Vasso et al. reviewed 125 knees who underwent medial UKA and observed that the International Knee Society (IKS) score of the patient group whose alignment line passing through a mild varus was better than the other group (15).

In our study, the mean HKA angle increased postoperatively and mild correction was achieved in the operations. In the preoperative controls, 35 of them were found to have varus (<174 degrees) (79.5%), nine cases (20.5%) were between 174-180 degrees. In the postoperative follow-up, 28 (63.6%) of the cases had an acceptable mechanical axis degree (174-180 degrees), four (9%) had valgus (> 180 degrees) and 12 (27.2%) was found to be varus (<174 degrees). As a result of our study, the fact that 28 cases (63.6%) were within acceptable limits may give results similar to the literature, but it may explain that the preoperative HKA angle was lower due to the high rate of varus than the literature and not appropriate for overcorrection.

Some studies have shown that for high BMI patients who underwent UKA, the results are less favourable (16-19), in contrast, in a study, obese patients had a longer prosthesis life compared to non-obese patients in their 20-year follow-up (20). In our study, BMI was evaluated in two separate groups and both groups found a significant increase in postoperative KSS and KSS function scores. Post-operative KSS and KSS function values of patients with BMI≤30 were better than those of patients with BMI>30, but between the two groups, no statistical difference was found.

It has been reported that UKA and TKA surgery can provide better function and better survival in young patients (20,21). The advantages of UKA when compared to TKA include protection of cruciate ligaments, preservation of the bone stock of the contralateral compartment and better functional results (16, 22).

In a study by Parratte et al., Medial UKA was applied to 35 knees under 50 years of age and followed for an average of 9.7 years and stated that UKA surgery was beneficial in this age group, but as a result of 10 years of follow-up, TKA could give better results in the young age group (23). In a multi-center study, 512 patients over the age of 60 and 53 patients under the age of 60 were compared and the survival rate was reported to be lower in the group under 60 years of age (24).

In our study, patients were divided into two groups, 55

years old and under and above 55 years old, and postoperative KSS and KSS function scores were significantly increased compared to the preoperative scores and were found to be statistically significant, but when both groups were evaluated together, similar results were observed and no statistical difference was found.

In a study, ROM was compared before and after surgery in 294 knees. During follow-up, a decrease in the mean value of ROM from 116 degrees to 113 degrees was observed (25). However, in many studies in the literature, an increase was found in the mean value of ROM after surgery (11,15,16,26). In our study, in the BMI≤30 and BMI>30 group, the postoperative mean value of ROM increased and was found to be statistically significant, but no statistically significant difference was observed between the two groups when compared with each other. Similarly, although the mean ROM of the groups ≤ 55 and > 55 years of age showed a statistically significant increase postoperatively, no significant difference was found between the groups when the two groups were compared with each other. We attribute the positive difference here to the attention to technical details while performing surgery with the appropriate indication in UKA surgery, preservation of the ligaments and restoration of the ligament balance of the knee.

Major problems stated for UKA are component loosening, polyethylene damage, and the progression of arthrosis in other compartments. In a study by Naudie et al. it was reported that early failure was attributed to excessive correction of deformity in the mechanical axis, and late failure due to aseptic loosening and polyethylene component due to excessive contact stress (27). Another major cause of UKA failure is unexplained stubborn pain. For this reason, the revision procedure is frequently applied, but it has been shown to be ineffective and unnecessary (17).

We can attribute the good results we got in our study especially to strict patient selection. Aseptic loosening was not observed in the follow-up of any of our patients, but after the operation, infection signs were observed in a total of three knees. Intravenous (IV) antibiotic therapy, debridement and insert replacement were performed in these patients. One of them had no growth in the deep tissue culture, and the complaints completely regressed with treatment. Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) growth was observed in the culture of one patient and the patient's complaints completely disappeared with the same treatment. In one patient, no growth was detected in the deep tissue cultures, the pain persisted despite the treatment, and the cause of the pain could not be revealed. Primary TKA was applied at the end of a one-year follow-up and after one year again, there was still no regression in his pain after TKA application. After that, the patient had a revision TKA

operation in another center and there was still no regression in his pain after one year of the revision. In our study, UKA revision rate was found to be 2.6% as a result of primary TKA application due to unexplained persistent pain in one of 44 cases.

The weaknesses of our study can be stated as the insufficient average follow-up period (40,08 months), the low number of patients and the number of knees undergoing surgery, and the difference in gender distribution.

In conclusion, it was observed that the results of UKA surgery performed in our clinic were compatible with the literature, and patients benefited from this surgery at a high rate. The positive aspects of our study are using up-to-date scoring systems such as KSS, KSS function score and VAS before and after surgery, performing operations in a single center, using one type of prosthesis and same rehabilitation program to all patients in the postoperative period.

---

Çalışmada hibe veya destek kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Tüm yazarlar, çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar, çalışmanın tasarımına katkıda bulunmuşlar ve makalenin son halini onaylamışlardır.

---

## References

1. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann. Rheu. Dis.* 2001;60:91-7.
2. Ahlback S. Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol.* 1968;227:7-72.
3. Emerson Jr RH, Higgins LL. Unicompartmental knee arthroplasty with the oxford prosthesis in patients with medial compartment arthritis. *JBJS.* 2008;90:118-22.
4. Laurencin CT, Zelicof SB, Scott RD, Ewald FC. Unicompartmental versus total knee arthroplasty in the same patient. A comparative study. *CORR.* 1991;273:151-6.
5. Goodfellow J, O'Connor J. Unicompartmental arthroplasty with the Oxford knee: Goodfellow Publishers Limited; 2011.
6. Svärd U, Price A. Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty: a survival analysis of an independent series. *The JBJS British Volume.* 2001;83:191-4.
7. Ackroyd C, Whitehouse S, Newman J, Joslin C. A comparative study of the medial St Georg sled and kinematic total knee arthroplasties: ten-year survivorship. *JBJS British Volume.* 2002;84:667-72.

8. Fisher N, Agarwal M, Reuben S, Johnson D, Turner P. Sporting and physical activity following Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty. *The Knee.* 2006;13:296-300.
9. Hernigou P, Deschamps G. Alignment influences wear in the knee after medial unicompartmental arthroplasty. *CORR* 2004;423:161-5.
10. Collier MB, Eickmann TH, Sukezaki F, McAuley JP, Engh GA. Patient, implant, and alignment factors associated with revision of medial compartment unicondylar arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 2006;21:108-15.
11. Kim S-J, Bae J-H, Lim HC. Factors affecting the postoperative limb alignment and clinical outcome after Oxford unicompartmental knee arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 2012;27:1210-5.
12. Mullaji AB, Shetty GM, Kanna R. Postoperative limb alignment and its determinants after minimally invasive Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 2011;26:919-25.
13. Burnett RSJ, Nair R, Hall CA, Jacks DA, Pugh L, McAllister MM. Results of the Oxford Phase 3 mobile bearing medial unicompartmental knee arthroplasty from an independent center: 467 knees at a mean 6-year follow-up: analysis of predictors of failure. *J. Arthroplasty.* 2014;29:193-200.
14. Cool S, Victor J, De Baets T. Does a minimally invasive approach affect positioning of component in unicompartmental knee arthroplasty? Early results with survivorship analysis. *Acta Orthopaedica Belgica.* 2006;72:709.
15. Vasso M, Del Regno C, D'Amelio A, Viggiano D, Corona K, Panni AS. Minor varus alignment provides better results than neutral alignment in medial UKA. *The Knee.* 2015;22:117-21.
16. Berger RA, Meneghini RM, Sheinkop MB, Della Valle CJ, Jacobs JJ, Rosenberg AG, et al. The progression of patellofemoral arthrosis after medial unicompartmental replacement: results at 11 to 15 years. *CORR* 2004;428:92-9.
17. Psychoyios V, Crawford R, Murray D, O'Connor J. Wear of congruent meniscal bearings in unicompartmental knee arthroplasty: a retrieval study of 16 specimens. *JBJS British Volume.* 1998;80:976-82.
18. Voss F, Sheinkop MB, Galante JO, Barden RM, Rosenberg AG. Miller—Galante unicompartmental knee arthroplasty at 2-to 5-year follow-up evaluations. *The J. Arthroplasty.* 1995;10:764-71.
19. Argenson J, O'Connor JJ. Polyethylene wear in meniscal knee replacement. A one to nine-year retrieval analysis of the Oxford knee. *JBJS British Volume.* 1992;74:228-32.
20. Tabor Jr OB, Tabor OB, Bernard M, Wan JY.

Unicompartmental knee arthroplasty: long-term success in middle-age and obese patients. *J. Surg. Orth. Adv.* 2005;14:59-63.

21.Argenson J-NA, Chevrol-Benkeddache Y, Aubaniac J-M. Modern unicompartmental knee arthroplasty with cement: a three to ten-year follow-up study. *JBJS.* 2002;84:2235-9.

22.Hanssen AD, Stuart MJ, Scott RD, Scuderi GR. Surgical options for the middle-aged patient with osteoarthritis of the knee joint. *JBJS.* 2000;82:1767.

23.Parratte S, Argenson J-N, Pearce O, Pauly V, Auquier P, Aubaniac J-M. Medial unicompartmental knee replacement in the under-50s. *JBJS British Volume.* 2009;91:351-6.

24.Price A, Dodd C, Svard U, Murray D. Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty in patients younger and older than 60 years of age. *JBJS British Volume.* 2005;87:1488-92.

25.Heck DA, Marmor L, Gibson A, Rougraff BT. Unicompartmental knee arthroplasty. A multicenter investigation with long-term follow-up evaluation. *CORR.* 1993;286:154-9.

26.Çepni SK, Arslan A, Polat H, Yalçın A, Parmaksızoğlu AS. Obez hastalarda Oxford Faz 3 unikompartmantal diz artroplastisinin orta dönem sonuçları. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2014;48:122-6.

27.Naudie D, Guerin J, Parker DA, Bourne RB, Rorabeck CH. Medial unicompartmental knee arthroplasty with the Miller-Galante prosthesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Sep;86(9):1931-5.



## Zor Entübasyon Öngörü Testlerinin Cormack-Lehane Testi İle Karşılaştırılması The Comparison of Difficult Intubation Predictive Tests with Cormack-Lehane Test

Demet Tokatlıoğlu<sup>1</sup>, Gaye Aydın<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bakanlığı Ayvalık Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Balıkesir, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Anestezi altında zor entübasyon hayatı tehdit edebilen istenmeyen bir durumdur. Yapılan çalışmalarda zor entübasyon insidansı %1,5-13 oranında değişmektedir. Biz çalışmamızda entübasyon güçlüğüne belirleyici testler ve bu testlerin ikili kombinasyonlarını direkt laringoskopi sınıflaması olan Cormack-Lehane (CL) Sınıflandırması ile karşılaştırarak en uygun olan ve pratikte kullanabileceğimiz non-invaziv testi bulmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Prospektif olarak planlanan çalışmamıza, yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, elektif cerrahi endikasyonu olup genel anestezi uygulanacak, 18-65 yaş arası, Amerikan Anestezi Derneği (ASA) I-III anestezi riskine sahip toplam 585 olgu dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve zor entübasyon öngörü test ölçümleri kaydedildi. Zor entübasyon öngörü testlerinden İnterinsizör mesafe (İİM), Mallampati Sınıflaması (MS), Üst dudak ısırma testi (ÜDİT), Atlantooccipital eklem hareketliliği (AOEH), Wilson risk skorlaması, Tiromental mesafe (TMM), Sternomental Mesafe (SMM) ölçümleri kullanıldı. Tüm olguların entübasyon sırasında CL sınıflaması kaydedildi. Tüm öngörü testleri tekli ve ikili olarak CL sınıflaması ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda %5 oranında zor entübasyon, %0,34 oranında başarısız entübasyon tespit edildi. Demografik verilerden yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arttıkça zor laringoskopi olasılığının arttığı görüldü. Zor entübasyon öngörü testleri ile CL sınıflaması karşılaştırıldığında İİM ve MS ölçümü haricinde tüm testlerle istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Wilson risk skorlaması ve SMM testlerinin en yüksek duyarlılığa sahip olduğu bulundu. Bu iki testin birlikte kullanılması durumunda özgüllük ve pozitif öngörü değerlerinin arttığı, duyarlılığın ise azaldığı belirlendi.

**Sonuç:** Tek başına veya ikili olarak, zor entübasyon öngörü testlerinin hiçbirisinin yeterli düzeyde duyarlılık, özgüllük ve pozitif kestirim değerleri bulunamadı. WRS ve SMM testleri duyarlılığı diğer prediktif testlere göre daha yüksek olduğundan uygulayıcılar tarafından zor laringoskopi önceden tespit etmek ve bilgilendirmek amacıyla kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Havayolu yönetimi; intratrakeal

Bu çalışma Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 51. Ulusal Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur

Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Gaye Aydın

Adres: SBÜ İTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD,  
Tepecik EAH, Güney Mah. 1140/1 sok. No: 1 Yenisehir  
E.mail: drgayeaydin@hotmail.com

### ABSTRACT

**Aim:** Difficult intubation under anesthesia is an undesirable situation that can be life-threatening. The incidence of difficult intubation varies between 1.5 and 13% in studies. In our study, we aimed to find the most suitable non-invasive test that we can use in practice by comparing the tests that determine intubation difficulty and the dual combinations of these tests with the Cormack-Lehane (CL) Classification, which is a direct laryngoscopy classification.

**Materials and Methods:** A total of 585 patients, aged between 18-65 years, with ASA I-III risk of anesthesia, who have an indication for elective surgery and will undergo general anesthesia after the approval of the local ethics committee, were included in our prospectively planned study. Demographic data of the patients and difficult intubation predictive test measurements were recorded. Interincisor distance (IIM), Mallampati Classification (MS), Upper lip bite test (UDIT), Atlantooccipital joint mobility (AOEH), Wilson risk scoring (WRS), Thyromental distance (TMM), Sternomental distance (SMM) measurements from difficult intubation predictive tests used. CL classification was recorded during intubation of all cases. All predictive tests were compared single and dual with the CL classification.

**Results:** Difficult intubation was detected in 5% and unsuccessful intubation in 0.34%. From demographic data, it was seen that the probability of difficult laryngoscopy increased as age, body weight and body mass index increased. When difficult intubation predictive tests and CL classification were compared, a statistically significant difference was found with all tests except IIM and MS measurement ( $p<0.05$ ). Wilson risk scoring and SMM tests were found to have the highest sensitivity. It was determined that, if these two tests are used together, specificity and positive predictive values increased, while sensitivity was decreasing.

**Conclusion:** Sufficient sensitivity, specificity and positive predictive values were not found for any of the single or dual difficult intubation predictive tests. As the sensitivity of WRS and SMM tests are higher than other predictive tests, may be used to detect and inform difficult laryngoscopy beforehand, by the practitioners.

**Keywords:** Airway management; intratracheal intubation; predictive value of tests; laryngoscopy.

Endotrakeal entübasyon, anestezi amacıyla solunumu durdurulan veya başka nedenlerle solunumu durmuş hastada üst havayolu açıklığını sağlamak amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Hastanın yeterli solunumunu sağlamak bir anestezi uzmanının en önemli görevidir (1-6). Uzmanlaşmış ellerde çoğunlukla kolay olarak yapılan bu işlem, bazı durumlarda güç hatta imkansız hale gelebilmektedir. Entübasyon güçlüğü ile karşılaşılacağına bir anestezi uzmanı tarafından önceden tahmin edilebilmesi, istenmeyen kötü sonuçların ortaya çıkmasını engelleyebilir. Tekrarlanan laringoskopi girişimleri, olguları "entübe edilemez" den, "entübe edilemez-ventile edilemez" durumuna getirebilir. Solunum yolu açıklığının sağlanmasında en önemli nokta değerlendirmedir. Anestezi öncesi yapılan zor entübasyon öngörü testleriyle zor entübasyon durumu ortaya konabilir ve gerekli önlemler alınabilir (1-3). Anestezi pratiğinde karşılaşılan zor entübasyon, hayatı tehdit eden mortalite ve morbiditeye sebep olabilmektedir. Yapılmış araştırmalarda zor entübasyon insidansı %1,5-13 arasında büyük farklılıklar göstermektedir (7-9).

Çalışmamızdaki hipotezimiz, tek başına kullanılan zor entübasyon öngörü testleri yerine, ikili zor entübasyon öngörü testleri uygulandığında zor entübasyonu tahmin etmede daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olacağıydı.

Genel anestezi altında ameliyat olacak hastalara anestezi öncesinde zor entübasyon öngörü testleri olan; İnterinsizör mesafe (İİM), Mallampati Sınıflaması (MS), Üst dudak ısırma testi (ÜDİT), Atlantookspital eklem hareketliliği (AOEH), Wilson risk skorlaması, Tiromental mesafe (TMM), Sternomental Mesafe (SMM) testlerini, tek başına ve ikili testler olarak direk laringoskopi sınıflandırması olan Cormack-Lehane (CL) ile karşılaştırarak, en uygun olan ve pratikte kullanabileceğimiz non-invaziv testi bulmayı amaçladık.

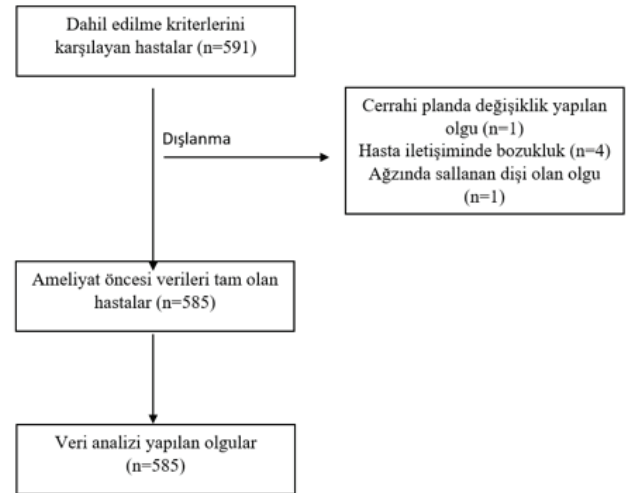
## Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ameliyathanesi'nde TÜTFEK-2004/131 numaralı etik kurul onayı ve çalışmaya katılan tüm olguların yazılı onamları alınarak gerçekleştirildi.

Çalışmamız prospektif gözlemsel olarak planlandı. Elektif koşullarda cerrahi operasyon geçirecek ve genel anestezi uygulanması planlanan, ASA I-III anestezi riskine sahip, 18-65 yaş arası toplam 591 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışma süresi 1 yıl olarak planlandı. Cerrahi planda değişiklik yapılması, olguyla iletişim problemi yaşanması ve sallanan dişi olan altı olgu çalışma dışı bırakıldı ve 585 olgu çalışmaya dahil edildi (Şekil 1).

Çalışmaya katılmak istemeyen olgular, acil cerrahi geçirecekler, ağzında diş olmayan hastalar, ASA>III olan, iletişim kurulamayan ve havayolunda malformasyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmadaki zor entübasyon öngörü testleri, üç yıllık anestezi deneyimi olan anestezi

asistanı tarafından, entübasyon ve CL Sınıflandırması dokuz yıllık anestezi deneyimi olan başka bir anestezi tarafından uygulandı ve değerlendirildi. Operasyon öncesi değerlendirmede demografik verilerden; yaş (yıl), cinsiyet (E/K), vücut ağırlığı (kg), boy (cm) ve vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m<sup>2</sup>) kaydedildi. Zor entübasyonu önceden belirlemeye yönelik öngörü entübasyon testleri olan: İİM testi, MS, ÜDİT, AEH, WRS, TMM ve SMM, olguların tümüne uygulandı.



Şekil 1. Çalışma akış şeması

Oturur pozisyonda, olguların ağzını maksimum düzeyde açması söylenerek, bir cetvel yardımıyla alt ve üst kesici dişler arasındaki mesafe ölçüldü ve İİM olarak kaydedildi. Zor entübasyon kriteri olarak İİM≤30 mm olması referans değer olarak kabul edildi (3).

Mallampati Sınıflaması değerlendirmek amacıyla, baş nötral pozisyonda, ağız açık, dil dışarıda olacak şekilde inceleme yapıldı. Uvula, yumuşak damak, tonsil yatağı, ön-arka plikalar rahatlıkla görülüyor ise sınıf I; uvula ve yumuşak damak görülüyor ise sınıf II; yumuşak damak ve uvula tabanı görünüyor ise sınıf III; uvula dil kökü tarafından tamamen kapatılmış, farinks duvarı görülüyor ise sınıf IV kabul edildi. Mallampati Sınıflaması III ve IV olanlar zor entübasyon kriteri olarak değerlendirildi (1-3). Olgulara alt kesici dişler ile üst dudağını ısırması söylenerek ÜDİT uygulandı. Testin sınıflamasında; alt kesici dişler ile üst dudağı vermillionun altından ısırabiliyor ise sınıf I, alt kesici dişler ile üst dudağı vermillionun altında ısırabiliyor ise sınıf II; alt kesici dişler ile üst dudağı ısırıyor ise sınıf III olarak değerlendirildi. Bu sınıflamaya göre sınıf I ve II kolay, sınıf III zor entübasyon kriteri olarak kabul edildi (8).

Karşıya bakacak şekilde dik oturan olguda, boynunun tamamen geriye hareket ettirilmesi söylenerek AEH testi uygulandı. Üst dişlerinin oklüzyonal yüzeyinin, horizontal hatta yaptığı açı gözlemlenerek gönye ile ölçüldü. Açı; >35° ise derece I; 22-34° ise derece II; 12-21° ise derece III; açı<12° ise derece IV olarak değerlendirildi. Derece I ve II kolay, derece III ve IV zor entübasyon kriteri olarak kabul edildi (10).

Baş ve boyun hareketi, çene hareketi, geride alt çene, fırlak diş ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak ve parametrelerin her biri 0-2 arasında skorlanarak WRS değeri elde edildi. Skor toplamı 2 ve üzeri olması zor entübasyon kriteri olarak kabul edildi (11,12).

Olgular sırt üstü yatar pozisyondayken TMM testi ölçümü yapıldı. Baş tam ekstansiyonda, ağız kapalıyken, tiroid çıkıntısı ile alt çene kemiği mentum arasındaki mesafenin bir cetvel yardımıyla ölçülmesi olan TMM ile  $\leq 60$  mm zor entübasyon kriteri referans değeri olarak kabul edildi (1,3).

Ağız kapalı pozisyonunda ve baş tam ekstansiyonda iken manibrium sterni üst sınırı ile mentum arasındaki mesafenin cetvel yardımıyla ölçülmesi ile SMM ölçümü yapıldı. Zor entübasyon kriteri olarak  $SMM \leq 125$  mm olması referans değeri olarak kabul edildi (1,3).

Operasyon öncesinde tüm olgulara standart ASA monitörizasyonu ve nöromusküler monitörizasyon (TOF) uygulandı. Premedikasyon amacıyla olgulara intravenöz (iv) 2 mg midazolam uygulandı. Anestezi induksiyonu 2 mg/kg propofol iv, 1 µg/kg iv fentanil verildikten sonra maske ventilasyonu yeterliyse 0,6mg/kg iv rokuronyum uygulandı. TOF monitörizasyonunda T1/T0 oranı %5'e düşünce laringoskopi işlemine geçildi. Direk laringoskopi Macintosh 3 veya 4 nolu bleytlerle uygulandı. Cormack-Lehane testi laringoskopik görüntülemeye göre yapıldı. Bu teste göre glottisin tamamı görünüyorsa derece I, glottis kısmen görünüyorsa derece II, sadece epiglot görünüyorsa derece III, epiglot dahi görülmüyorsa derece IV olarak değerlendirildi. Bu sınıflamaya göre derece I-II kolay, derece III-IV zor entübasyon olarak kabul edildi (1-3,13). Endotrakeal entübasyonun kaç kerede yapıldığı, stile gereksinimi ve larinkse dışarıdan bası uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi. Üç laringoskopi işlemine rağmen entübasyon gerçekleştirilemediyse "başarısız entübasyon" olarak belirtildi.

Zor entübasyonu belirlemeye yönelik testlerin değerlendirilmesinde duyarlılık (D), özgüllük (Ö), pozitif kestirim değeri (PKD) ve negatif kestirim değeri (NKD), doğruluk (Doğ), yalancı negatif (YNO) ve yalancı pozitif oranı (YPO) kullanıldı.

Duyarlılık: Zor entübasyonu olan olgularda zor entübasyonu ayırt etme yeteneğidir.

Özgüllük: Kolay entübasyon olan olgularda kolay entübasyonu ayırt etme yeteneğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test sonucu zor entübasyon olduğunda gerçekten zor entübasyon durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif kestirim değeri: Test sonucu kolay entübasyon olduğunda gerçekten kolay entübasyon olma olasılığıdır.

Doğruluk: Testin toplam zor entübasyon koyma oranıdır.

Yalancı negatif oranı: Gerçek zor entübasyon olanlar içinde testin yanlışlığı oranıdır.

Yalancı pozitif oranı: Gerçek kolay entübasyon olanlar içinde testin yanlışlığı oranıdır (26).

## İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel değerlendirme, Trakya Üniversitesi Çeviri ve İstatistik Bürosunda AXA702C775523FAN3 seri numaralı STATISCA AXA programı kullanılarak yapıldı. Yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ için tanımlayıcı ölçü olarak aritmetik ortalama ve standart sapma, cinsiyet için ise yüzde değerler verildi. Niteliksel verilerde; bağımsız gruplarda Pearson  $\chi^2$  analizi, Fisher's  $\chi^2$  analizi, bağımlı gruplarda Mc Nemar testi uygulandı, anlamlı fark çıkanlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Testlerin D, Ö, PKD, NKD, YPO, YNO hesaplandı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

### Demografik Veriler

Çalışmamıza dahil edilen 585 olgunun demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Olgulara zor entübasyon öngörü testleri uygulanması sonrası kesin laringoskopik görüntüleme elde ettiğimiz CL Sınıflandırmasına bakıldı ve 29 olguda zor entübasyon saptandı (29/585). Buna göre zor entübasyon insidansı %5 olarak tespit edildi. İki olguda (%0,34) başarısız entübasyon olması üzerine havayolu bu olgularda Larineal Maske Airway ile sağlandı.

Demografik veriler ile CL Sınıflandırmasına göre kolay ve zor entübasyon karşılaştırıldığında yaş, ağırlık ve VKİ arttıkça zor entübasyonun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptandı ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,011$ ;  $p = 0,010$ ). Cinsiyet ve boy ile kolay ve zor entübasyon arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,134$ ) (Tablo 1).

### Zor Entübasyon Öngörü Testleri

Tüm zor entübasyon öngörü testlerinde kolay entübasyon ve zor entübasyon olguları belirlendi ve direk laringoskopi testi olan CL Sınıflandırması kolay ve zor entübasyon olgularıyla istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Zor entübasyon ihtimali ve zor entübasyon gerçekleşen olgular karşılaştırıldığında İİM testi ve MS'nda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi, ÜDİT, AEH, WRS, TMM ve SMM testlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p = 0,175$ ;  $p = 0,05$ ,  $p = 0,05$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,004$  ve  $p < 0,001$ ) (Tablo 2).

Zor entübasyonu belirlemeye yönelik istatistiksel analiz yapıldığında ise D en yüksek WRS (%89,6) ve SMM (%65,1), en düşük ÜDİT (%3,4); Ö en yüksek ÜDİT (%99,4) ve en düşük WRS (%75,3); PKD en yüksek MS (%38), en düşük WRS (%15,9); NKD en yüksek WRS (%99,2), en düşük ÜDİT (%95,1); Doğ en yüksek ÜDİT (%94,7), en düşük TMM (%58,6) olarak saptandı (Grafik 1).

Tüm entübasyon testlerinin tek başlarına zor entübasyon olma olasılığının gerçekleşen zor entübasyonla ilişkisi istatistiksel oranı araştırıldığında SMM ve WRS en yüksek D'ye sahip testler olarak

bulundu (0,651; 0,896). Tüm testlerin önceden belirlenen zor entübasyon insidansının PKD %16-38 arasında değişmekteydi. MS zor entübasyon olasılığı açısından PKD diğer testlere göre en yüksek olarak saptandı (0,380) (Grafik 1).

### Zor Entübasyon Öngörü Testleri İkili Kullanımı

Zor entübasyon öngörü testleri ikili testler olarak ele alınıp istatistiksel olarak zor entübasyon ile ilişkisi araştırıldı (Grafik 2). Zor entübasyon öngörü testleri ikili kullanımı ile

CL Sınıflandırması ilişkisine bakıldığında İİM+AEH, İİM+WRS, MS+AEH, MS+WRS, MS+TMM, MS+SMM, AEH+TMM, AEH+SMM, ve TMM+SMM ikili testlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı çıkan ikili testlerden zor entübasyon saptayabilme açısından WRS ile SMM testi birlikte kullanıldığında en yüksek D'ye (%65,5 (0,655)) sahip olduğu tespit edilirken Ö: %94 (0,94), Doğ: %92,6 (0,926), PKD %36,5 (0,365) olarak tespit edildi.

**Tablo 1.** Olguların demografik özellikleri (Ort±SD), (min-max), kolay ve zor entübasyona göre karşılaştırılması. (VKİ: Vücut kitle indeksi, CL: Cormack-Lehane Sınıflandırması)

Demografik Veriler	Ort±SD (min-max)	Kolay (CL I-II) (min-max)	Zor (CL III-IV) (min-max)	p*
Yaş (yıl)	42,63±13,31 (18-65)	42,22±13,30 (18-65)	50,62±10,82 (24-65)	0,000**
Ağırlık (kg)	72,80±14,95 (40-115)	72,34±14,75 (40-115)	79,66±17,29 (54-115)	0,011**
Boy (cm)	165,72±8,72 (150-195)	165,71±8,68 (150-195)	165,90±9,60 (150-180)	0,911
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,51±5,15 (16,32-43,75)	26,39±5,11 (16,32-43,75)	28,91±5,56 (18,51-40,23)	0,010**
Cinsiyet				
Kadın (n,%)	321 (54,87)	309 (96,3)	12 (3,7)	0,134
Erkek (n, %)	264 (45,13)	247 (93,6)	17 (6,4)	

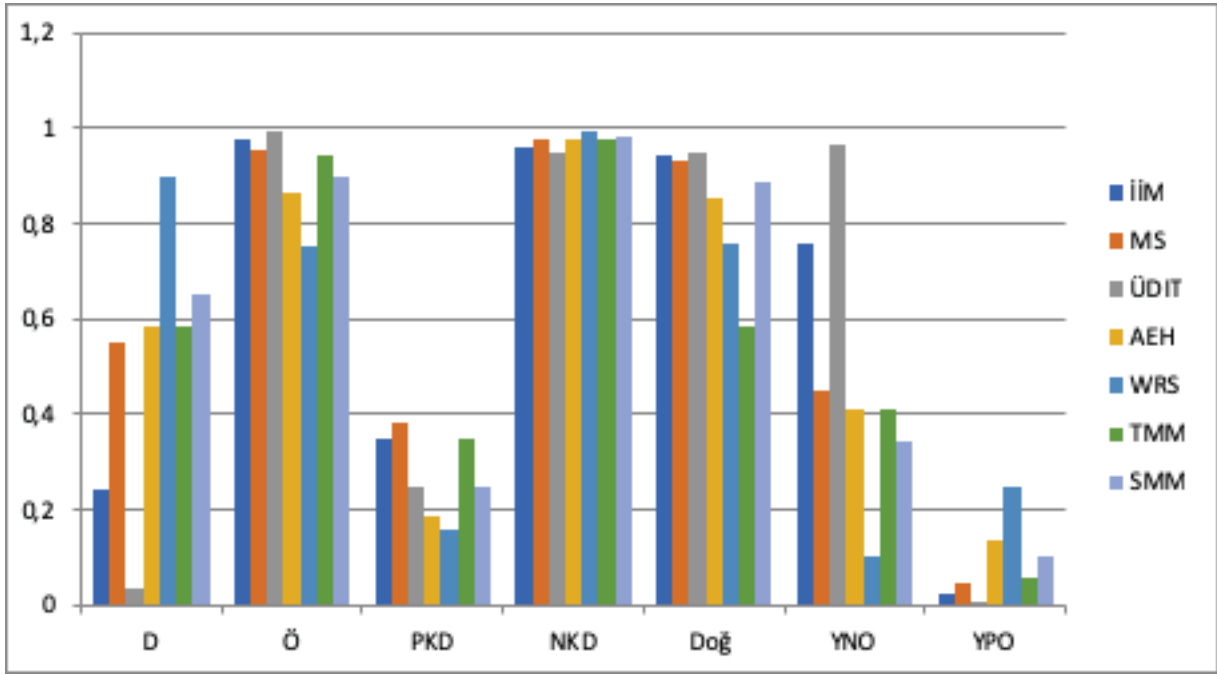
\*Analizde Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

\*\*  $p<0,05$  kolay ve zor entübasyon karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı.

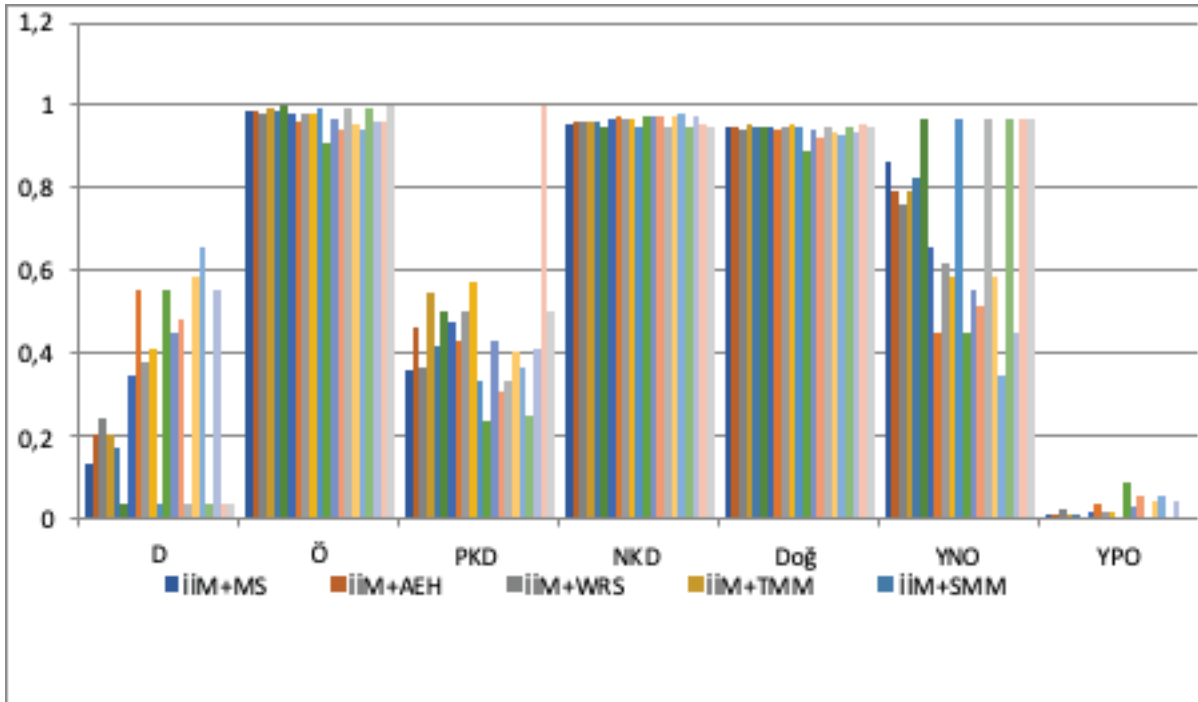
**Tablo 2.** Zor entübasyon öngörü testleri ile CL Sınıflandırması ilişkisi

Zor Entübasyon Öngörü Testleri	Kolay (n) CL I-II	Zor (n) CL III-IV	Toplam (n)	p*
Kolay (n) İİM>30 mm	543	22	565	p*=0,175
Zor (n) İİM≤30 mm	13	7	20	
Toplam (n)	556	29	585	
Kolay (n) MS I-II	530	13	543	p*=0,05
Zor (n) MS III-IV	26	16	42	
Toplam (n)	556	29	585	
Kolay (n) ÜDIT I-II	553	28	581	p*= 0,000**
Zor (n) ÜDIT III	3	1	4	
Toplam (n)	556	29	585	
Kolay (n) AEH I-II	481	12	493	p*=0,000**
Zor (n) AEH III-IV	75	17	92	
Toplam (n)	556	29	585	
Kolay (n) WRS<2	419	3	422	p*= 0,000**
Zor (n) WRS≥2	137	26	163	
Toplam (n)	556	29	585	
Kolay (n) TMM>60 mm	524	12	536	p*=0,004**
Zor (n) TMM≤60 mm	32	17	49	
Toplam (n)	556	29	585	
Kolay (n) SMM>125 mm	499	10	509	p*=0,000**
Zor (n) SMM≤125	57	19	76	
Toplam (n)	556	29	585	

İİM=İnter İnsizör Mesafe, MS= Mallampati Skoru, ÜDIT= Üst Dudak İsrıma Testi, AEH= Atlantookspital Eklem Hareketliliği, WRS= Wilson Risk Skorlaması, TMM= Tiro-Mental Mesafe, SMM= Sterno-Mental Mesafe, CL= Cormack-Lehane Sınıflandırması. \*Analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. \*\* $p<0,05$  olası zor ve gerçekleşen zor entübasyon karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değer.

**Grafik 1.** Zor entübasyon öngörü testlerinin zor entübasyon saptayabilme ihtimallerinin istatistiksel oranları.

İİM=İnter İnsizör Mesafe, MS= Mallampati Skoru, ÜDİT= Üst Dudak İsrıma Testi, AEH= Atlantookspital Eklem Hareketliliği, WRS= Wilson Risk Skorlaması, TMM= Tiro-Mental Mesafe, SMM= Sterno-Mental Mesafe. D= Duyarlılık, Ö= Özgüllük, PKD= Pozitif Kestrim Değeri, NKD= Negatif Kestrim değeri, Doğ= Doğruluk, YNO= Yalancı Negatif Oranı, YPO= Yalancı Pozitif Oranı.

**Grafik 1.** Zor entübasyon öngörü testlerinin ikili testler olarak zor entübasyon saptayabilme ihtimallerinin istatistiksel oranları.

İİM=İnter İnsizör Mesafe, MS= Mallampati Skoru, ÜDİT= Üst Dudak İsrıma Testi, AEH= Atlantookspital Eklem Hareketliliği, WRS= Wilson Risk Skorlaması, TMM= Tiro-Mental Mesafe, SMM= Sterno-Mental Mesafe. D= Duyarlılık, Ö= Özgüllük, PKD= Pozitif Kestrim Değeri, NKD= Negatif Kestrim değeri, Doğ= Doğruluk, YNO= Yalancı Negatif Oranı, YPO= Yalancı Pozitif Oranı.

Pozitif kestirim değeri en yüksek (%100 (1,000)), TMM ile ÜDİT'in birlikte kullanımında bulunmuştur (Grafik 2).

## Tartışma

Zor hava yoluyla ilişkili birçok olumsuz sonuç ortaya çıkabilmektedir. ASA bunun nedenlerini; yetersiz ventilasyon, özofagus entübasyonu ve zor trakeal entübasyon olarak bildirmiştir. Çalışmalarda zor laringoskopi oranlarının yüksek olması anesteziistleri zor laringoskopiye önceden tahmin etmeyi sağlayacak duyarlılığı yüksek, test, ölçüm ve yöntemlerin tespiti için bilimsel olarak araştırma yapmaya yöneltmiştir (14,15).

Çalışmamızda zor entübasyon öngörü testlerinin tekli ve ikili kombinasyonlar kullanılarak zor laringoskopi tespiti tahmininde ne kadar etkili olduklarına bakıldı. Zor laringoskopi oranı %5, zor entübasyon oranı %0,34 gibi düşük bir oranda bulundu. Tek başına zor laringoskopiye tespit etmek amacıyla WRS kullanıldığında en yüksek D, ÜDIT en yüksek Doğ'a sahip test olarak elde edilirken, ikili testlerde WRS ile SMM testi birlikte kullanıldığında D'nin en yüksek olduğu tespit edildi. PKD'si %100 olan testler ise TMM ve ÜDIT birlikte kullanımı olarak tespit edildi.

Zor laringoskopi ve zor entübasyon tespiti için birçok öngörü testinin tek başlarına kullanımları veya ikili test olarak kullanıldıklarında birbirlerine üstünlüklerini tespit etmek için çok sayıda bilimsel araştırma yapılmıştır (16-21). Çalışmalarda hiçbir öngörü testinin zor entübasyonu dışlayamadığı bildirilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda aynı popülasyon üzerinde, daha fazla sayıda test kullanıldı. Bu durumun test sonuçlarının daha doğru değerlendirilmesini sağladığını ve bu yönüyle çalışmamızın diğer çalışmalara üstünlük gösterdiğini düşünmekteyiz.

Görüntüleme yöntemleri de zor entübasyonun tespitinde kullanılan testlerdir. Servikal grafi, bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi ile havayolu değerlendirilmesi yapılmıştır. Ultrasonografi ile havayolu değerlendirmesinin üstünlüğünü gösteren yeterli sayıda çalışma yok iken diğer görüntüleme yöntemleri zaman, maliyet ve pratik kullanımlarının olmaması nedeniyle özel hasta gruplarında tercih edilmektedir (22,23). Çalışmamızda hem pratik yöntem olmaması hem de pahalı olması nedeniyle radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmadı.

Çalışmamızda demografik özelliklerden; yaş, ağırlık ve VKİ arttıkça zor laringoskopi olasılığının arttığı görüldü. Obezite, diyabetes mellitus, gebelik gibi faktörlere bağlı olarak havayolunda anatomik ve fizyolojik bir takım değişiklikler meydana gelmesi ile zor entübasyon ve zor laringoskopi ihtimalinin artacağı bilinmektedir (24).

Zor laringoskopi oranlarının bu kadar geniş bir yelpazeye dağılmış (%1,5-13) olması entübasyon yapan kişinin deneyimine göre değiştiğini düşündürmektedir. Deneyim konusu ASA zor entübasyon rehberlerinde de belirtilmiş ve zor entübasyon ile karşılaşılan durumlarda 3+1 kuralının geçerli olması üzerinde durulmuştur (14). Bizim çalışmamızda CL Sınıflandırmasını değerlendiren ve entübasyonu gerçekleştiren kişi deneyimli bir anesteziisti.

Bu sebeple zor laringoskopi oranımız çok yüksek bulunmadı.

Tek başına öngörü testlerinin zor laringoskopi ve zor entübasyonla ilişkisini araştıran birçok bilimsel çalışma, derleme ve meta analiz yapılmıştır (16-21). Her testin uygulanan popülasyona göre duyarlılık dereceleri değişkenlik göstermektedir. Bu da ırk, yaş, yandaş hastalık, VKİ yüksekliği veya obezite, obstetrik durumlarla ilişkili olabilir. Bilimsel çalışmalarda daha çok MS, ÜDIT, TMM, WRS, retrognati, İİM, mandibula protrüzyonu, SMM testleri ve bazılarıyla ikili testler olarak değerlendirme yapılmıştır. Testlerde D'lere bakıldığında %51-%88 arasında D düzeyleri görülmektedir. Özgüllüklerinin ise D'ye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu verilere göre D yükseltmek için testlerin geliştirilmesini sağlayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Araştırılan testler arasında, ÜDIT en uygun tanısal test D özelliklerini göstermiştir. Ancak hiçbir test tüm zor entübasyon vakalarını dışlamamıştır (17,20). Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi ÜDIT'ni (%94,7) Doğ'u en yüksek öngörü testi olarak saptandı. Ancak ÜDIT' ye ait D, %3,1 değerinde ve diğer öngörü testlerine göre oldukça düşük olarak tespit edildi. Bunun çalışma yaptığımız hasta popülasyonunda, alt mandibula anomalisi olan hasta sayısının az olmasına, ayrıca testler yapılırken hastaların yapması gerekenleri tam anlayamamalarına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda tekli öngörü testleri arasından çalışmalarda sıklıkla kullanılan ve birçok parametreyi içeren WRS testi kullanıldı. Wilson risk skorlaması, AEH, İİM, ÜDIT gibi testlerde bakılan parametrelere benzer olarak ağırlık, baş-boyun hareketi, çene hareketi, retrognati, fırlak dişler gibi parametreleri içermektedir. Diğer öngörü testleriyle karşılaştırıldığında D'si yüksek testler arasında yer almaktadır. Buna rağmen çalışmaların çok farklı D ve Ö'ye sahip olduğu görülmektedir (D:%16-51, Ö:%42-95) (12,17,20,25,26). Bizim çalışmamızda ise D %89, Ö %75 ve Doğ %76 olarak tespit edildi. Gözlemsel parametreleri içermesi nedeniyle WRS duyarlılık ve özgüllük değerlerinde bu kadar farklı değerler elde edildiği düşünüldü.

Yukarıda çalışmalarda kullanılan testler haricinde çalışmamızda AEH öngörü testi kullanıldı. D, %58,6; Ö, %86,5; Doğ %85,1 olarak saptandı. Atlanto+oksipital eklem hareketliliği ve zor entübasyon ilişkisini araştıran kısıtlı çalışma mevcut olup bu çalışmalar; diabetik hastalar, mikrolarinjektomi olan hastalar ve Çinli gebe ve gebe olmayan hastalar gibi sınırlı popülasyonlarda yapılmış çalışmalardır (16,27-29). Farklı popülasyonlar olması nedeniyle de D: %85,7-%53,3 ve Ö: %8,3-%70,5 arasında değişkenlik gösterdiği görülmektedir (17).

İkili zor entübasyon öngörü testlerinde ise çalışmalarda daha çok ÜDIT ve MS ile diğer öngörü testlerinin karşılaştırılmış olduğu görülmektedir. Sırasıyla D %71,11-%95,5 arasında; %66,2-%78 arasında yüksek

değerler göstermiştir (16-21). Üst dudak ısırma testi ile çalışmamızda kullandığımız öngörü testlerinin tamamı karşılaştırıldı ve D'leri düşük, Ö'leri yüksek ve Doğ oranlarının %95 gibi yüksek değerlerde olduğu saptandı. ÜDIT ile TMM testleri birlikte kullanıldığında ise, PKD %100 olarak bulundu. Bu ikili testte sadece PKD'nin yüksek olması onun güvenilir bir test olduğunu göstermemektedir. Tüm öngörü testleri tekli ve ikili değerlendirilmelerinde, testlerin D ve Ö değerleri farklı popülasyonlar arasında değişiklik gösterdiğinden; gözlemciler arası farklılık ve hasta işbirliği gibi çeşitli faktörlerden etkilendiğinden, farklı çalışmalardaki bu varyasyonların olması beklenir. Zor entübasyon öngörü testleri ile WRS'nın beraber kullanıldığı ve zor laringoskopi olasılığını saptamayı araştıran bilimsel makaleye rastlayamadık. Çalışmamızda tüm öngörü testlerinin ikili kombinasyonlarını değerlendirdiğimizde D değerlerinin artmış olduğu görüldü. Bu da ikili öngörü testlerinin kullanılmasının, zor laringoskopi tespitinde faydalı olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak; kullandığımız tüm zor entübasyon öngörü testleri içinde WRS ve SMM testleri tek başlarına ve birlikte kullanımlarında CL Sınıflandırmasıyla karşılaştırıldığında, en yüksek D'ye sahip olmalarına rağmen zor laringoskopiye saptamada ideal testler değildir. Pratikte bu testleri uygulamanın faydalı olabileceği düşünülmeyle beraber zor entübasyon olasılığına karşı hazırlıklı olunması gerekmektedir. İkili testler uygulandığında biraz daha yüksek Ö değerlerinin çıkması kolay laringoskopiye daha iyi saptadıklarını göstermektedir ve zor laringoskopiye tespit için ideal testler olabilecekleri söylenemez. Ama WRS ile SMM testlerinin birlikte kullanıldığında PKD'nin artış göstermesi, zor entübasyonun koşullu olasılığını arttırmaktadır. WRS gibi birden fazla parametre içeren ve kullanımı kolay olup pratik olan testlerin geliştirilmesi, D, Ö ve Doğ değerlerinin artırılması için daha çok bilimsel araştırma yapılmalıdır. Zor entübasyon ve laringoskopiye önceden tahmin etmek için birden fazla öngörü testinin birlikte kullanılması zor entübasyon ve laringoskopi tahminini kolaylaştırıp hasta güvenliğini arttırabilecektir.

### **Çalışmamızda kısıtlılıklarımız**

Eğitim seviyesine göre olgulara öngörü testleri ile ilgili görsellerin gösterilmesi ölçümlerin daha güvenilir sonuçlar vermesini sağlayabilirdi. Bu nedenle sonuçlarımızı genelletemeyiz.

Günümüzde çağdaş havayolu girişimlerinde videolaringoskopi, supraglottik havayolu araçları, ileri havayolu teknikleri kullanılmaktadır. Dolayısıyla direkt laringoskopiye daha az bağımlı hale gelmekteyiz. Belki gelecekte ileri havayolu tekniklerinin gelişmesi ve videolaringoskoplara yaygınlaşması sonucunda daha az oranda zor entübasyon ve zor laringoskopi ile karşılaşacağız.

Çalışmada hibe veya destek kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Tüm yazarlar, çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar, çalışmanın tasarımına katkıda bulunmuşlar ve makalenin son halini onaylamışlardır.

### **Kaynaklar**

- 1.Z. Kayhan. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004:243-73
- 2.Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (Çev. Z. Elar). Klinik Anestezi El Kitabı. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1999:201-16.
- 3.Gal TJ. Airway Management. In: Miller RD (Ed.). Miller's Anesthesia Vol 2, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005; ch 42, p. 1617-52.
- 4.Morgan GE, Michael MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. 3 th ed.Newyork: Mc Graw Hill Co, 2002:59-85.
- 5.McGee JP, Vender JS. Nonintubation management of the airway. In: Benomof JL (Ed.). Clinical procedures in anesthesia and intensive care. California: Lipincott Company; 1992; p. 89-114.
- 6.Benumof JL. Management of difficult airway. With special emphasis on awake tracheal intubation. Anesthesiology. 1991;75:1087-110.
- 7.İ. Aşık, A. Göktuğ, N. Çanakçı. Farklı entübasyon değerlendirme testlerinin zor entübasyon ile ilişkisi. Anestezi Dergisi 2000;8:188-92.
- 8.Khan ZD, Kashfi A, Ebrahimkhani E. Comparison of the upper bite test (a simple new technique) with modified Mallampati clasification in predicting difficult in endotracheal intubation: a prospective blinded study. Anesth Analg. 2003;96:595-9.
- 9.Rana S, Verma V, Bhandari S, Sharma S, Koundal V, Chaudhary SK. Point-of-care ultrasound in the airway assessment: A correlation of ultrasonography-guided parameters to the Cormack–Lehane Classification. Saudi journal of Anaesthesia. 2018;12(2):292-96.
- 10.George PS, Jacop R. Predictability of airway evaluation indices in diabetic patients. Indian J Anesth. 2003;47:476-8.
- 11.Wilson ME, Spiegelhalter D, Robertson JA, Lesser P. Predicting difficult intubation. BJA. 1988;61:221-6.
- 12.Oates JD, Macleod AD, Oates PD, Pearsall FJ, Howie JC, Murray GD. Comparison of two methods for predicting difficult intubation. Br. J Anaesth. 1991;66:305-9.
- 13.Hagberg CA. (Çev. Özyurt G). Zor havayolu yönetimi el kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; s.31-48.
- 14.ASA Guideline, Anesthesiology Research and Practice. Volume 2019, Article ID 1790413.
- 15.E. Kurt, A. Koşar, HV. Acar. Zor entübasyonun preoperatif tanınması. Türk Anest Cem Mecmuası. 1998;26:322-6.

16. Dawood AS, Talib BZ, Sabri IS. Prediction of difficult intubation by using upper lip bite, thyromental distance and Mallampati score in comparison to Cormack and Lehane classification system. *Wiad Lek.* 2021;74:2305-14.
17. Detsky ME, Jivraj N, Adhikari NK, Friedrich JO, Pinto R, Simel DL, et al. Will this patient be difficult to intubate?: the rational clinical examination systematic review. *Jama.* 2019;321(5):493-503.
18. Wang LY, Zhang KD, Zhang ZH, Zhang DX, Wang HL, Qi F. Evaluation of the reliability of the upper lip bite test and the modified mallampati test in predicting difficult intubation under direct laryngoscopy in apparently normal patients: a prospective observational clinical study. *BMC anesthesiology.* 2022;22(1):1-8.
19. Kar S, Senapati LK, Samanta P, Satapathy GC. Predictive value of modified mallampati test and upper lip bite test concerning Cormack and Lehane's laryngoscopy grading in the anticipation of difficult intubation: a cross-sectional study at a tertiary care hospital, Bhubaneswar, India. *Cureus.* 2022; 14(9):e28754.
20. Roth D, Pace NL, Lee A, Hovhannisyan K, Warenits AM, Arrich J, et al. Airway physical examination tests for detection of difficult airway management in apparently normal adult patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;5 (5):CD008874.
21. Tamire T, Demelash H, Admasu W. Predictive values of preoperative tests for difficult laryngoscopy and intubation in adult patients at Tikur Anbessa Specialized Hospital. *Anesthesiology research and practice.* 2019. Article ID 1790413
22. Carsetti A, Sorbello M, Adrario E, Donati A, Falcetta S. Airway ultrasound as predictor of difficult direct laryngoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia.* 2022;134(4):740.
23. Grimes D, MacLeod I, Taylor T, O'Connor M, Sidebottom A. Computed tomography as an aid to planning intubation in the difficult airway. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2016;54(1):80-2.
24. Sagun A, Ozdemir L, Melikogullari SB. The assessment of risk factors associated with difficult intubation as endocrine, musculoskeletal diseases and intraoral cavity mass: A nested case control study. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2022;28(9):1270-6.
25. Ü. Sabancı, İ. Topçu, S. Tekin, NZ. Ekici, N. Lüleci. Zor endotrakeal entübasyonun tahmininde preoperatif testlerin etkinliğinin karşılaştırılması. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi.* 2006;(5):312-19.
26. Roth D, Pace NL, Lee A, Hovhannisyan K, Warenits AM, Arrich J, et al. Bedside tests for predicting difficult airways: an abridged Cochrane diagnostic test accuracy systematic review. *Anaesthesia.* 2019;74(7):915-28.
27. Paul RR., Varghese AM, Mathew J, Chandrasekharan R, Amalanathan S, Asif SK, et al. Difficult laryngeal exposure in microlaryngoscopy: Can it be predicted preoperatively?. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2016;68: 65-70.
28. Hashim KV, Thomas M. Sensitivity of palm print sign in prediction of difficult laryngoscopy in diabetes: A comparison with other airway indices. *Indian journal of anaesthesia.* 2014;58(3):298.
29. Wong SHS, Hung CT. Prevalence and prediction of difficult intubation in Chinese women. *Anaesthesia and intensive care,* 1999;27(1):49-52.



## Rates of Malignancy by The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Category 3 and Category 4 Thyroid Nodules

Tiroid Sitopatolojisini Raporlamak için Bethesda Sistemi'ne Göre Kategori 3 ve Kategori 4 Tiroid Nodüllerinin Malignite Oranları

Mehmet Üstün<sup>1</sup>, Değercan Yeşilyurt<sup>2</sup>, Cem Karaali<sup>1,3</sup>, Avni Can Karaca<sup>4</sup>, Sümeyye Ekmekci<sup>5</sup>,  
Göksever Akpınar<sup>1</sup>, Cengiz Aydın<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Turkey, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, Department of General Surgery, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Şirnak State Hospital, Şirnak, Turkey

<sup>3</sup>University of Health Sciences, Turkey, İzmir Faculty of Medicine, Department of General Surgery, İzmir, Turkey

<sup>4</sup>İzmir Economy University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

<sup>5</sup>University of Health Sciences, Turkey, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, Department of Pathology, İzmir, Turkey

### ÖZ

**Amaç:** Tiroid nodüllerinin sitopatolojisini değerlendirmek için kullanılan The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)'ne göre kategori 3 ve kategori 4 olarak raporlanan nodüller değişik oranlarda malignite riskleri taşır. Bu çalışmanın amacı TBSRTC kategori 3 ve 4 tiroid nodüllerinde malignite oranlarını saptayıp değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2013- Aralık 2018 tarihleri arasında İİAB sonuçları Bethesda kategori 3 ve kategori 4 olan, sonrasında tiroidektomi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Yetmiş iki hasta dahil edildi. Bethesda kategori 3 grubunda 40 hasta 40 nodül mevcuttu. Histopatoloji sonucu 23 (%57.5) hastada benign, 17 (%42.5) hastada malign olarak raporlandı. Bethesda kategori 4 grubunda 32 hasta 32 nodül mevcuttu. Histopatoloji sonucu 12 hastada (%37.5) 20 hastada (%62.5) malign olarak raporlandı.

**Sonuç:** TBSRTC kategori 3 ve 4 nodülleri değişik oranlarda malignite riski taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bethesda; tiroid nodülü; malignite; ince iğne aspirasyon biyopsisi

**Title:** Rates of Malignancy by The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Category 3 and Category 4 Thyroid Nodules

### ABSTRACT

**Aim:** The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) is employed to evaluate the cytopathology of thyroid nodules. The nodules reported as categories 3 and 4 constitute risk of malignancy at varying rates. This study aims to document the amount of actual malignancy rates in TBSRTC category 3 and 4 thyroid nodules.

**Materials and Methods:** Patients having thyroid nodules with reported Bethesda category 3 and category 4 results on FNAB who subsequently underwent thyroidectomy between January 2013 and December 2018 were retrospectively analyzed.

**Results:** Seventy-two patients and 72 nodules were included in the study. The Bethesda category 3 group consisted of 40 patients and 40 nodules. The histopathologic results were reported as benign in 23 (57.5%) patients and malignant in 17 (42.5%) patients. The Bethesda category 4 group covered the remaining 32 patients and 32 nodules. Histopathologic results were reported as malignant in 12 patients (37.5%) and benign in 20 patients (62.5%).

**Conclusion:** TBSRTC category 3 and 4 nodules bear varying rates of malignancy risk.

**Keywords:** Bethesda; thyroid nodule; malignancy; fine needle aspiration biopsy

**Introduction:**

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) is a histopathologic reporting system used to classify thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) specimens in a standardized manner (1). According to the 2017 revision of TBSRTC; the categorization and their implications are classified as follows: category 1: Nondiagnostic or Unsatisfactory, category 2: Benign, category 3: Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS), category 4: Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm, category 5: Suspicious for malignancy, category 6: classified as malignancy.

Although the expected malignancy rates are different for each category, it is estimated to be between 10-30% for TBSRTC category 3 and 25-40% for category 4(1).

This study aims to evaluate and verify the actual malignancy rates in TBSRTC category 3 and 4 thyroid nodules.

**Material-Method:**

Patients with FNAB results with TBSRTC category 3 and category 4 who were subsequently underwent thyroidectomy between January 2013 and December 2018, were enrolled in the study.

Demographics, the number of nodules evaluated with FNAB, nodule size (mm), FNAB repeats, histopathology results of repeats, postoperative histopathology results of nodules, and tumor types were analyzed retrospectively. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; (NIFTP) nodules were not considered malignant.

Approval from the institutional research ethics board was obtained (decision number 2023/02-07)

**Statistical Analysis:**

Descriptive statistics were given as means for the continuous variables and percentage for categorical variables.

**Results:**

A total of 72 patients and 72 nodules were enrolled in the study. There were 40 patients and 40 nodules in the Bethesda category 3 group. The mean nodule size was 23.03 mm in the patients within the Bethesda category 3 group. FNAB was repeated in 14 patients. Repeat FNAB results; were reported as Bethesda category 3 in 4 patients, Bethesda category 5 in 4 patients, Bethesda category 1 in 3 patients, Bethesda category 2 in 2 patients, and Bethesda category 6 in 1 patient. Postoperative histopathology results for the patients within the Bethesda category 3 group were reported as benign in 23 patients (57.5%). Malignancy was detected in the remaining 17 (42.5%) patients. Of these patients,

10 had papillary carcinoma (Pc) classical variant, 4 had Pc follicular variant, 2 had papillary microcarcinoma and 1 had medullary carcinoma.

There were 32 patients and 32 nodules in the Bethesda category 4 group. The mean nodule size was 24.59 mm. Histopathology results were reported as benign in 12 patients (37.5%) and malignant in 20 patients (62.5%). Eight patients had Pc follicular variant, 5 had Pc classical variant in, 5 had Pc oncocyctic variant, one patient had papillary microcarcinoma, and one had anaplastic.

FNAB and histopathology results are summarized in Table-1.

**Discussion:**

The histopathologic evaluation of thyroid nodules is the key in determining whether the patient needs thyroid surgery. It is very valuable to be able to distinguish benign/malignant thyroid nodules in the preoperative period as much as possible, to protect the patients from unnecessary thyroid surgery and related morbidity. For this purpose, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology system was developed to classify thyroid fine-needle aspiration biopsy samples in a standard way(1). Nodules in each category of this system have different rates of malignancy risks(1). According to the revision made in 2017, commonly reported malignancy rates are 10-30% for category 3 nodules and 25-40% for category 4 nodules. However, various results have been reported in various studies.

In a series of 116 patients in which Ryu et al. evaluated category 3 nodules, the malignancy rate was reported as 35.3%(2). In another series with 47 patients published in our country, this rate was reported as 27.7%(3). In the current study, this rate was found to be 42.5%, which is relatively higher than the reported values.

When dealing with the TBSRTC category 3 nodules, after evaluating the clinical and sonographic features that raise concerns, repeating FNAB or molecular tests may be preferred instead of making a direct decision for surgery or follow-up(4). Repetition of FNAB is a more commonly utilized method as molecular tests are expensive and harder to access.

The repeat FNAB of category 3 nodules, returns same category results in 20% of the time (5). In this study, FNAB was repeated in 14 of 40 patients with category 3 nodules, and FNAB result was again reported as category 3 in four patients (28.5%).

The histopathology result of TBSRTC category 3 nodules was reported as benign in 56.6% and as malignant 43.3% of the patients in a series of 90 patients published by Altın et al (3). The most common malignancy was papillary carcinoma (36.7%) and the follicular variant, which is the most common subgroup of papillary carcinoma, in this study. Similarly, in the current study, the histopathologic

results were found to be mostly benign. The most common malignancy was papillary carcinoma in consistence with the previous studies. In contrast, the most common subgroup in the current study was the classical variant was of the papillary carcinoma.

In a series published by Alshaiikh et al. in 2018 it was reported that 2 (22.2%) of TBSRTC category 4 nodules were operated (6). Sarkis et al. In the large series of 2076 nodules, which was an Australian experience, it was reported that 15.3% of 98 TBRSTC category 4 nodules were malignant(5). In another large series, the malignancy rate was reported as 32.6% in 65 category 4 nodules(7). In our study, unlike these studies, a high rate of malignancy (62.5%) was found in TBSRTC category 4 nodules. The fact that the malignancy rates were higher than the studies in the literature was thought to be due to the small number of patients included in the study.

In conclusion, TBSRTC category 3 and 4 nodules carry varying rates of malignancy risk.

Retrospective design and absence of radiological datas are the limitations of this study.

5.Sarkis LM, Norlen O, Aniss A, Watson N, Delbridge LW, Sidhu SB, et al. The Australian experience with the Bethesda classification system for thyroid fine needle aspiration biopsies. *Pathology*. 2014 Dec;46(7):592–5.

6.Alshaiikh S, Harb Z, Aljufairi E, Almahari SA. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *Cytojournal*. Published online Feb 16 2018.doi: 10.4103/cytojournal.cytojournal\_32\_17.

7.Williams BA, Bullock MJ, Trites JR, Taylor SM, Hart RD. Rates of thyroid malignancy by FNA diagnostic category. *J of Otolaryngol - Head & Neck Surg*. 2013 Dec;42(1):61.

**Table 1:** Fine needle aspiration biopsy results and histopathology results

	Benign (n,%)	Malign (n,%)
Bethesda 3	23 (%57.5)	17 (%42.5)
Bethesda 4	12 (%37.5)	20 (%62.5)

No grants or support resources were used. The writers do not have any conflicts of interest. All authors declared their contribution to the study at all stages. All authors took part in the study design and approve the final version of the manuscript.

## References:

- 1.Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2017 Nov;6(6):217–22.
- 2.Ryu YJ, Jung YS, Yoon HC, Hwang MJ, Shin SH, Cho JS, et al. Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration: surgical outcome and risk factors for malignancy. *Ann Surg Treat Res*. 2014;86(3):109-14.
- 3.Altın F, Paksoy M. What Should Be Considered in Bethesda III Thyroid Nodules When Preferring Hemithyroidectomy or Total Thyroidectomy. *Haseki*. 2020 Jun 17;58(3):293–300.
- 4.Mosca L, Silva LFF da, Carneiro PC, Chacon DA, Araujo-Neto VJF de, Araujo-Filho VJF de, et al. Malignancy rates for Bethesda III subcategories in thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB). *Clinics*. 2018;73:e370.

## Clinical Value of Intravenous Fosfomycin Combinations

Intravenöz Fosfomisin Kombinasyonlarının Klinik Değeri

**Tuğba Sarı<sup>1</sup>, Şükran Köse<sup>2</sup>, Hüseyin Turgut<sup>1</sup>, Müge Özgüler<sup>3</sup>, Sinem Akkaya<sup>4</sup>, Ayşe Özkan Acar<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Denizli, Turkey

<sup>2</sup>Health Sciences University, Izmir Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey

<sup>3</sup>Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Elazığ, Turkey

<sup>4</sup>Health Sciences University, Turkey, İstanbul, Sultan Abdülhamid Han Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul, Turkey

<sup>5</sup>Health Sciences University, Turkey, Izmir, Tepecik Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** Due to the increasing number of Multi-Drug Resistance (MDR) and Extensively Drug Resistant (XDR) pathogens and the difficulties in developing new antibiotics, some combinations are being tried. Fosfomycin is a phosphonic acid derivative UDP-N-acetyl glucosamine (MurA) inhibitor. Fosfomycin inhibits bacteria cell wall synthesis in its first step. It acts against both gram-positive and gram-negative Multi-Drug Resistance (MDR) and Extensive Drug-Resistant (XDR) bacteria. It prevents bacterial invasion into the urinary system and respiratory tract epithellum. It was aimed to evaluate the clinical and microbiological response rates of intravenous fosfomycin treatment in gram-negative MDR and XDR bacterial infections in this study.

**Methods:** Total 77 patients from four different centers where used intravenous fosfomycin treatment were involved to the study. It was evaluated clinical and microbiological response in 72 hours after the beginning of treatment and at the end of treatment. Clinical and microbiological response have been evaluated in the study population.

**Results:** While 41 of the patients were female (53.2%), 36 were male (46.8%), it is found that their mean age was 60.5. Clinical response rates 72 hours after the initiation of treatment and at the end of treatment were 46 (59.7%) and 45 (58.4%), respectively. Microbiological eradication rate was achieved in 40 (51.9%) patients in the first 72 hours and in 39 (50.6%) patients at the end of the treatment.

**Conclusions:** As a result, fosfomycin may be an alternative in combination therapy due to its low side effect profile and lack of drug interaction in the treatment of MDR and XDR pathogens.

**Key Words:** Fosfomycin; pharmaceutical preparations, drug resistance.

### ÖZET

**Amaç:** Multi-Drug Resistance (MDR) ve Extensively Drug Resistant (XDR) patojenlerin artması ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesindeki zorluklar nedeniyle, bazı kombinasyonlar denenmektedir. Fosfomisin, fosfonik asit derive UDP-N-asetil glukozamin (MurA) inhibitörüdür. Fosfomisin bakteriyel hücre duvarı sentezini ilk aşamada inhibe eder. Gram negatif ve gram pozitif Multi-Drug Resistant (MDR) ve Extensive Drug-Resistant (XDR) bakterilere etkilidir. Üriner sistem ve respiratuar sistem epiteline invazyonu engeller. Bu çalışmada, gram negatif MDR ve XDR bakteriyel enfeksiyonlarda intravenöz fosfomisin tedavisinin klinik ve mikrobiyolojik yanıt oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntemler:** Dört farklı merkezden intravenöz fosfomisin kullanılan toplam 77 hasta çalışmaya alındı.

**Bulgular:** Hastaların 38'i (%52,1) kadın, 35'i (%47,9) erkekti. Yaş ortalamaları 60,1 idi. Tedavi başlangıcından 72 saat sonra ve tedavi bitiminde klinik yanıt oranları sırasıyla 46 (%59,7) ve 45 (%58,4) olarak gözlemlendi. Mikrobiyal eradikasyon oranı ilk 72 saatte 40 (%51,9) hastada ulaşılmışken, 39 (%50,6) hastada tedavi sonunda ulaşılmıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak, MDR ve XDR patojenlerin tedavisinde düşük yan etki profili ve ilaç etkileşimi olmaması nedeniyle, kombinasyon tedavisinde bir alternatif olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Fosfomisin; ilaç kombinasyonları, ilaç direnci.

Fosfomycin, which is in use in Europe, was first found in Spain in 1969. It was manufactured from type of *Streptomyces* but can be produced synthetically today (1, 2). For many years, the fosfomycin has been used in the treatment of urinary tract infections (UTI) which its oral form is uncomplicated. Nowadays, high doses of fosfomycin by combining with other antibiotics can be used in fosfomycin resistant bacterias related infections, in patients who do not respond to treatment or who are intolerant to antibiotics, especially in the treatment of severe infections of intensive care patients (1).

Due to the increasing number of Multi-Drug Resistance (MDR) and Extensive Drug-Resistant (XDR) pathogens and the difficulties in developing new antibiotic combinations, old antibiotics have resurfaced. In this study, we want to determine the responses to fosfomycin in the treatment of MDR and XDR pathogens. So that, we can contribute to literature about high doses fosfomycin (1).

The alternative treatment options have been come into use all over the world due to the increasing antibiotic resistance. Due to the increasing number of MDR and XDR pathogens and the difficulties in developing new antibiotics combinations with tigecycline, sulbactam, aminoglycosides, rifampicin, fosfomycin and/or carbapenems are being tried (1). Fosfomycin is a phosphonic acid derivative. UDP-N-acetyl glucosamine (MurA) inhibitor (2,3). Thus, it inhibits bacteria cell wall synthesis in its first step. It acts against both gram-positive and gram-negative MDR and XDR bacteria. It prevents bacterial invasion into the urinary system and respiratory tract epithelium. Immunodilator effect, effective on biofilm structure, increases neutrophilic phagocytosis even in chronic renal failure (CRF) and transplant patients (2).

It is used in frequent intervals and high doses in cases caused by fosfomycin resistant bacteria, in patients who do not respond to treatment or who are intolerant to antibiotics, especially in the treatment of severe infections of intensive care patients, by combining with other antibiotics (2–4). It was aimed to evaluate the clinical and microbiological response rates of intravenous fosfomycin treatment in gram-negative MDR and XDR bacterial infections in this study.

## Materials and Methods

In this study, the findings of total 77 patients from four different centers where used intravenous fosfomycin treatment between October 2018 and September 2019 were retrospectively evaluated. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Research Ethics committee approval was received from Pamukkale University Faculty of Medicine Ethics Committee. Demographic characteristics, medical history and treatment indication, fosfomycin dose and duration, isolated pathogens, resistance profiles, laboratory parameters, clinical improvement at baseline and after fosfomycin treatment, regression in laboratory parameters, negative control cultures, concomitant antimicrobial agents, and duration of hospital stay were evaluated. It was evaluated clinical and microbiological response in 72 hours after the beginning of treatment and at the end of treatment. Clinical response has been

defined as improvement at clinical symptoms (fever, vitals signs, regression at symptoms) and findings. Microbiological response has been defined as the eradication of the underlying pathogen. While evaluating drug side effects, laboratory parameters were also evaluated. All analyzes were performed using SPSS version 23.0 (IBM, USA). Mean, standard deviation and percentage distributions were used as descriptive criteria. An independent-sample T-test was used for the analysis of variables showing non-categorical normal distribution, and the results were given as mean  $\pm$  standard deviation. Mann Whitney U test was used in groups that did not show normal distribution and it was specified as the median (minimum-maximum).

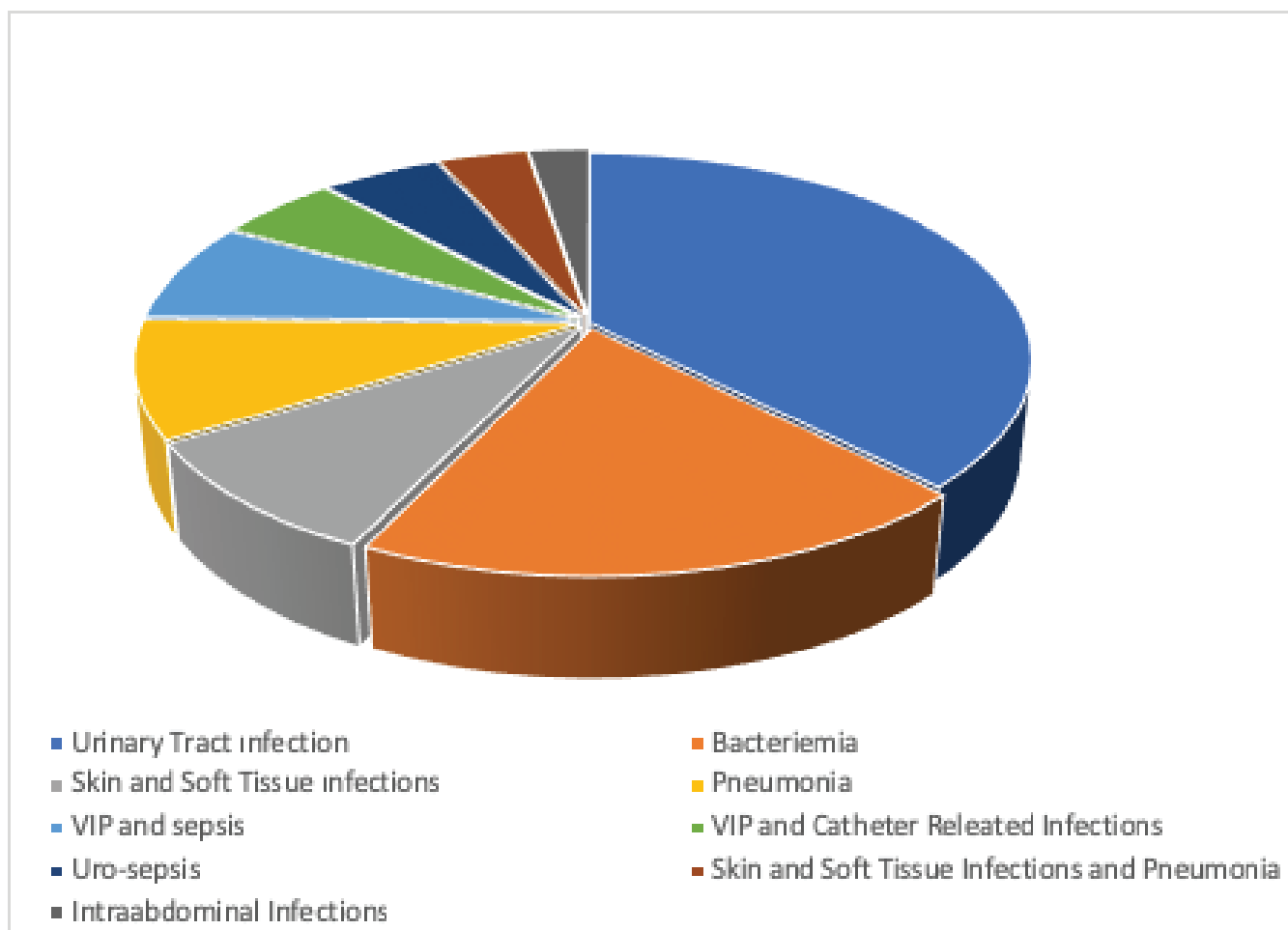
## Results

The data of total 77 patients who applied intravenous fosfomycin treatment were included in the study. While 41 of the patients were female (53.2%), 36 were male (46.8%), it is found that their mean age was  $60.5 \pm 15.5$  (19-95). The response to treatment and complication rates with the demographic and clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

**Table 1:** Demographic, clinical, microbiological and treatment response characteristics of our patients who used intravenous fosfomycin for treatment in 2018-2019

<b>DEMOGRAPHIC FEATURES</b>	<b>n (%)</b>
<b>GENDER (F/M)</b>	38/35 (52.1 -47.9)
<b>AGE</b>	60.1 ± 15.6 (19-95)
<b>TYPE OF INFECTION</b>	
• Bacteremia	12 (16.4)
• Soft tissue infections	7 (9.6)
• Pneumonia	7 (9.6)
• Urinary tract infections	29 (39.7)
• VIP + catheter related infections	4 (5.5)
• Urosepsis	4 (5.5)
• VIP + sepsis	6 (8.2)
• Soft tissue infection + pneumonia	3 (4.1)
• Intraabdominal infection	1 (1.3)
<b>PATHOGEN MICROORGANISM</b>	
• ESBL (+) <i>Klebsiella spp.</i>	28 (38.4)
• <i>A.baumannii</i>	20 (27.4)
• ESBL (+) <i>E.coli</i>	11 (15.1)
• <i>A.baumannii.</i> + <i>P. aeruginosa</i>	6 (8.2)
• <i>P.aeruginosa</i>	5 (6.8)
• MR- CNS	1 (1.4)
• <i>Citrobacter spp.</i>	2 (2.7)
<b>ANTIBIOTIC COMBINATION</b>	
• Carbapenem	35 (48)
• Carbapenem + colistin	14 (19.2)
• Colistin	7 (9.5)
• Quinolone	6 (8.2)
• Carbapenem + tigecycline	5 (6.9)
• Tigecycline	3 (4.1)
• Other	3 (4.1)
<b>CLINICAL RESPONSE</b>	
• First 72 hours	46 (59,7)
• End of treatment	45 (58,4)
<b>MICROBIOLOGICAL ERADICATION</b>	
First 72 hours	40 (51,9)
End of treatment	39 (50,6)
<b>SIDE EFFECTS</b>	
Hypernatremia	26 (33,8)
Hypokalaemia	34 (44,2)

MR- CNS: Methicillin Resistant Coagulase Negative Staphylococci



**Figure 1:** Infections which fosfomycin therapy is used.

The standard dose of fosfomycin was administered as 3x4 g (IV) in patients with normal creatinine levels (adjusted for creatinine clearance in patients with chronic renal failure) and fosfomycin susceptible pathogen related infections. The mean duration of treatment was 11±4.01 days. 29 (39.7%) of the patients who received fosfomycin treatment were followed up with the diagnosis of urinary tract infection and 12 (16.4%) of them with the diagnosis of bacteremia. Other indications were presented in Figure 1.

The bacteria most commonly used in fosfomycin treatment was ESBL (+) *Klebsiella* spp. (38.4%), *A.baumannii* (27.4%). Other causative microorganisms were presented in Figure 2. Fosfomycin treatment was combined with most frequent carbapenem 48% and carbapenem+colistin 19.2%. Other combined treatments were presented in Figure 3. It has been found that fosfomycin was mostly used in the treatment of infections grew with Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) (+) *Klebsiella* spp. (38.4%), *A.baumannii* (27.4%) and ESBL (+) *E.coli* types (15.1%) and combined with carbapenems.

Clinical response rates 72 hours after the initiation of treatment and at the end of treatment were 46 (59.7%) and 45 (58.4%), respectively. Microbiological eradication rate was achieved in 40 (51.9%) patients in the first 72 hours and in 39 (50.6%) patients at the end of the treatment (Table 1). The 28-day all-cause mortality rate was found as 22 (28.6%). When the side effects were evaluated, hypernatremia was found in 26 (33.8%) patients and hypokalemia in 34 (44.2%) patients (Table 1).

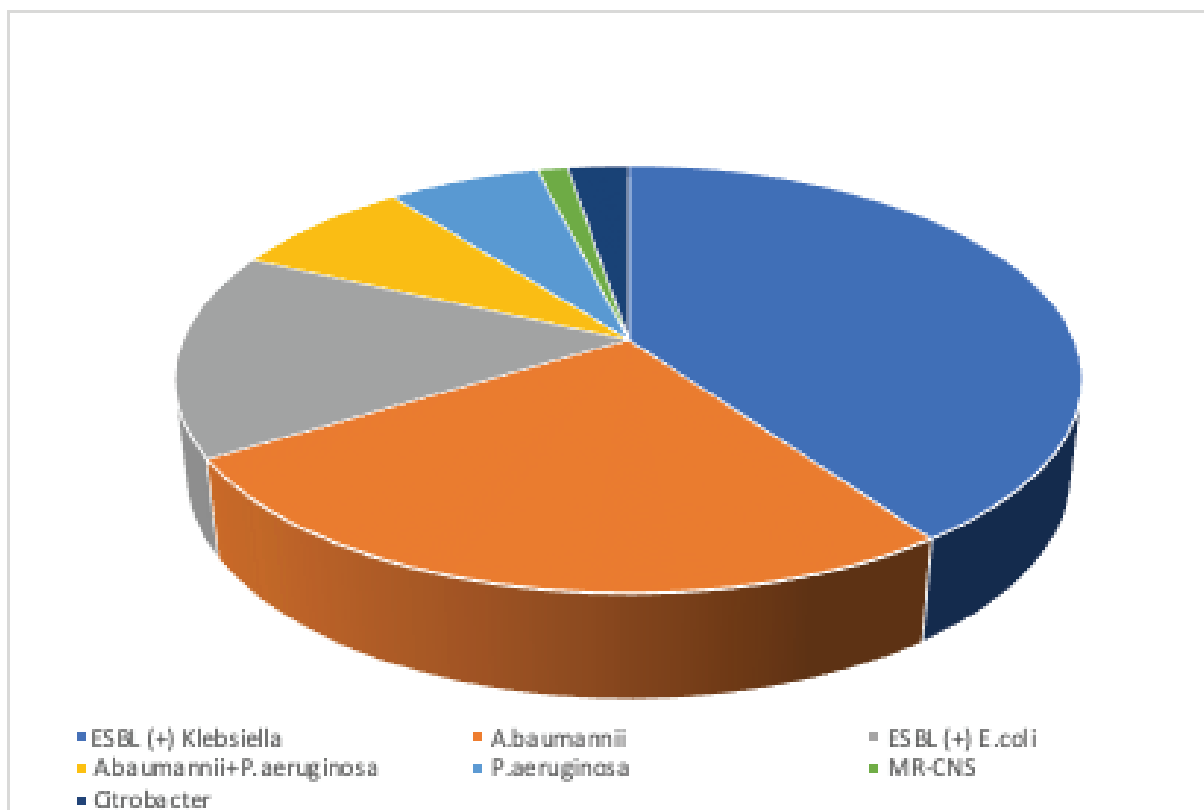


Figure 2: Bacteria which fosfomycin therapy is used.

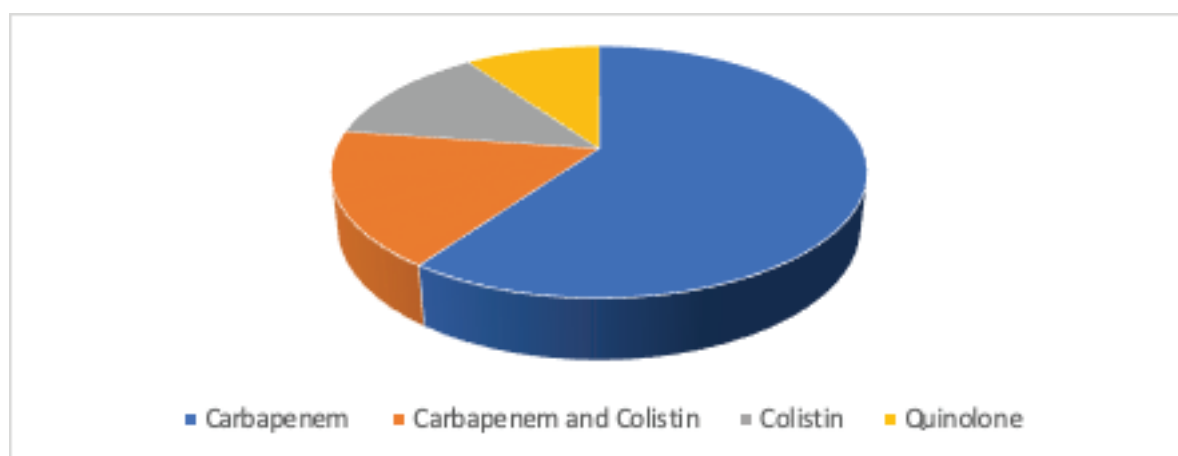


Figure 3: Fosfomycin combinations

### Discussion

Intravenous fosfomycin treatment has been applied in combination with other antibiotics at frequent intervals and high doses in the treatment of bacteremia progressed with severe gram negative MDR and XDR bacteria, soft tissue infection, pneumonia, urinary system infection, catheter infection, urosepsis, sepsis and intraabdominal infections, especially in intensive care patients in this study. In the literature, it has been reported that it was most frequently used in sepsis, pneumonia, UTI, bone infections, central nervous system (CNS) infections and most urinary system infections caused by the *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *E.coli*, *K. pneumoniae* in the meta-analysis of 128 clinical studies in which 5527 patients using fosfomycin

were evaluated, and was not found difference in clinical and microbiological effectiveness by comparison with other antibiotic (5). Compared to this study, where the factors and foci of infection were similar, the sample was smaller in our study and no comparison was made with other antibiotics. The microbiological and clinical response rates of the patients receiving fosfomycin were evaluated, and the response rates at the 72<sup>nd</sup> hour of treatment and at the end of treatment were found to be 50.6-59.7%.

Total 209 patients who administered fosfomycin due to bacteremia /sepsis, CNS infections, pneumonia, ventilator-associated pneumonia (VAP), bone / joint infections and abdominal infections from a total of 20 centers in Germany and Austria were evaluated. In this study, 24.4% of pathogens were found as MDR pathogens. It was reported that 81.3% clinical success was observed with fosfomycin combination in this study (6). We found clinical response



rate (59.7 %) lower than this study. The reason for this may be the different number and the proportional difference of microorganisms that included the study, the time of initiation of treatment, and differences in underlying comorbid factors. In our study; fosfomycin was mostly used in the treatment of infections grew with ESBL (+) *Klebsiella* spp., *A.baumannii* and ESBL (+) *E.coli*. It was found that in vitro activity of fosfomycin was good on ESBL (+) Enterobacteriaceae strains in many studies. In a study; 16,000 ESBL (+) *E.coli* was examined and the fosfomycin activity was found to be >80% in 2005-2011. It has been reported that ciprofloxacin resistance was 78.2%, co-trimazole resistance was 62.3%, and amoxicillin clavulonate resistance (AMC) resistance was 55.3% in this study (7). In another study; it has been reported that fosfomycin resistance was 2.6-10% in ESBL (+) *E.coli* (8). The sensitivity of fosfomycin was found to be 39-100% in the study in which Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (Carbapenemase-producing - KPC (+) *K.pneumoniae*) strains were evaluated (9). In the study in which 390 Enterobacteriaceae strain which has colistin resistance was evaluated, it was found that the sensitivity of fosfomycin was 100% (10).

It should not be used alone in the treatment of infections caused by MDR or XDR strains that make carbapenemes or panresistant strains. When it is used as monotherapy, resistant populations increase within 24 hours. Resistance development in fosfomycin monotherapy is 3.4%. Monotherapy is only recommended for urinary tract infections (4,11). It is thought that the development of resistance to fosfomycin may decrease with combination therapies (4,12). In our study, IV fosfomycin treatment was administered as combination therapies. Antibiotic combination which fosfomycin was used most commonly, was the combination of carbapenem and carbapenem + colistin. In the INCREMENT study, it was reported that mortality decreased with early combination in sepsis due to carbapenemase producing bacteria (85% KPC (+) *Klebsiella*) (13).

In the ZEUS study, data from 465 patients, most of whom had gram-negative bacterial infections, from 16 countries were evaluated. Fosfomycin (72.3%) and Piperacillin-Tazobactam (74.7%) were used for the treatment of *E.coli* strains causing complicated UTIs, and the results were compared. In this study; it was found that clinical success with piperacillin-tazobactam was 91.6% and microbiological eradication was 56.2% while clinical success with fosfomycin was 90.8%, and microbiological eradication rate was 65.8% (14). In our study, the clinical response rate and the microbiological eradication rate at the end of treatment were 58.4% and 50.6%, respectively. Response rates were found to be lower in our study when compared to this study. This is because the response rates for UTI caused by *E.coli* strains were evaluated in the ZEUS study. In our study; *Klebsiella* spp and *Acinetobacter* spp strains are more common than *E.coli*. In vitro studies; it was found that bacteria such as ESBL, *E. coli* and *Klebsiella* that does not produce carbapenemase, has 100% sensitivity to fosfomycin. In some studies, in vitro fosfomycin combinations of MDR gram negatives have been investigated, and in OXA-48 positive *Klebsiella pneumoniae* strains; it was found that fosfomycin + imipenem was 42%

synergistic, fosfomycin+meropenem was 33% synergistic, fosfomycin+tigecycline was 33% synergistic, colistin+fosfomycin was antagonistic (15). In invitro studies investigated KPC-2 *Klebsiella* strains, the combination of imipenem, meropenem, doripenem, colistin, netilmicin was found to be 30-74% synergistic. Generally, it has been reported that good results are obtained with combinations containing carbapenem, antagonism of tigecycline and fosfomycin may be (16). Colistin + fosfomycin and colistin + tigecycline were found to be less synergistic for NDM-1 (+) Enterobacteriaceae strains (16). In invitro studies performed with XDR *A. baumannii* producing OXA-23, aminoglycoside, sulbactam or colistin and fosfomycin was found to be synergistic (4,12).

In our study, *Klebsiella* spp strains were the most frequently detected strains, and the most frequently used combination was; fosfomycin + carbapenem (48%), and the second most common combination was fosfomycin+colistin+carbapenem (14%). In invitro fosfomycin combination studies evaluating MDR gram-negative bacteria, it was found that fosfomycin+amikacin was most effective combination in *Klebsiella* spp strains which has colistin resistant. The fosfomycin+colistin combination was also found to be superior according to monotherapy It was found that fosfomycin in *Pseudomonas aeruginosa* strains was 13-73% synergism in combination with carbapenem, colistin, netilmicin and tigecycline (11).

In 94 patients infected with *Acinetobacter baumannii* which has carbapenem resistant; Colistin and colistin + fosfomycin treatment (7-14 days) were compared and a significantly better microbiological response and clinical outcome was observed with combination therapy compared to monotherapy (18). In a meta-analysis, the results of 128 studies were evaluated and the clinical studies of 5527 patients in which fosfomycin was used and included in the study were analysed. In this meta-analysis, it has been reported that it is more effective than colistin therapy alone for *A.baumannii* of fosfomycin + colistin which has carbapenem-resistant (19).

In a meta-analysis of 23 studies investigated pneumonia due to resistant acinetobacter; clinical cure rate in inhaler colistin + intravenous colistin+sulbactam combination, and microbiological eradication rate in fosfomycin+intravenous colistin+sulbactam combination were found to be more effective compared to only colistin therapy (20). In our study, combination therapy was frequently used in the treatment of infections with resistant microorganisms, similar to the studies in the literature.

In another study; 104 cases which were found sepsis due to *K. pneumoniae* with carbapenem resistant were evaluated. Although ten of the treated strains were resistant to fosfomycin, the mortality rate was 7.7% in patients administered with fosfomycin combination therapy and 24.6% when fosfomycin combination was not used (21). In our study, the 28-day mortality rate was found to be 28.8% in the treatment of all agents and foci of infection included in the study. However, no sub-analysis was performed for agents and foci of infection. In our study, fosfomycin and linezolid treatment was used for gram (+) bacteria (MRSA) in only one

patient with blood clinical response was received. In the literature; it was reported that it was synergistic with beta lactam or glycopeptides in studies evaluated the effectiveness of fosfomycin in gram-positive bacterial infections (5,22). For MRSA strains; it was reported that combinations of fosfomycin+linezolid, fosfomycin+vancomycin, fosfomycin+daptomycin and fosfomycin+fusidic acid was synergistically effective (2) .

The sensitivity of MRSA to fosfomycin was found between >90% in twelve of 22 studies investigated fosfomycin resistant in stems of MRSA, Vancomycin resistant enterococci (VRE) and *S.pneumoniae* (PSP) with penicillin resistant, and 50-90% in seven of them, cumulative sensitivity rate was (87.9%). It was reported that there was a sensitivity of 30.3% in VRE strains and 87.2% in PRSP strains (23,24).

Adverse events of fosfomycin are i) gastrointestinal side effects reported in the literature; diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain, pseudomembranous colitis, hepatitis, cholestasis, jaundice, ii) skin side effects; rash, pruritus, urticaria, angioneurotic edema, anaphylactoid shock, iii) general side effects; edema, phlebitis, tachycardia, weakness, anorexia, dyspnea, iv) neurological side effects; headache, confusion, dizziness, visual impairment, v) hematological side effects; leukopenia, agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia, pancytopenia, aplastic anemia, eosinophilia, vi) metabolic side effects; hypernatremia, hypokalemia, ALT, AST, ALP going up (25). In our study; hypernatremia was observed at a rate of 32.9% and hypokalemia at a rate of 43.8%.

## Conclusion

The treatment decision should be made according to the location of the infection, the type of carbapenemase, liver and kidney function values of the patient, comorbidities and the resistance profile of the strains in our country. Synergy test should be done for the isolated strain. We think that fosfomycin may be an alternative in combination therapy due to its low side effect profile and lack of drug interaction in the treatment of MDR and XDR pathogens.

---

No grants or support resources were used. The writers do not have any conflicts of interest. All authors declared their contribution to the study at all stages. All authors took part in the study design and approve the final version of the manuscript.

---

## References

- 1.Septimus EJ. Antimicrobial resistance: an antimicrobial/diagnostic stewardship and infection prevention approach. *Med Clin North Am.* 2018; 102(5):819-29.
- 2.Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29(2): 321- 47.
- 3.Silver LL. Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(2):a025262
- 4.Reffert JL, Smith WJ. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy.* 2014;34(8):845-57.
- 5.Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;23(6):363-72.
- 6.Putensen C, Elger B, Sakka SG, Weyland A, Schmidt K, Zoller M, et al. Current clinical use of intravenous fosfomycin in ICU patients in two European countries. *Infection.* 2019;47(5):827-36.
- 7.Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011). *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* 2013;26(1):43-6.
- 8.De Cueto M, López L, Hernández JR, Morillo C, Pascual A. In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: comparison of susceptibility testing procedures. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(1):368-70.
- 9.Jiang Y, Shen P, Wei Z, Liu L, He F, Shi K, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomycin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(1):66-70.
- 10.Castanheira M, Rhomberg PR, Flamm RK, Jones RN. Effect of the  $\beta$ -lactamase inhibitor vaborbactam combined with meropenem against serine carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(9):5454-8.
- 11.Dinh A, Salomon J, Bru JP, Bernard L. Fosfomycin: efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(3):182-9.
- 12.Singkhom-In U, Chatsuwat T. In vitro activities of carbapenems in combination with amikacin, colistin, or fosfomycin against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018; 91(2):169-74.
- 13.Papst L, Beović B, Pulcini C, Durante-Mangoni E, Rodríguez-Baño J, Kaye KS, et al. Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;24(10):1070-6.
- 14.Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomycin for injection (ztl-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;69(12):2045-56.
- 15.Evren E, Azap OK, Colakoglu S, Arslan H. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(3): 335-8.
- 16.Berçot B, Poirel L, Dortet L, Nordmann P. In vitro evaluation of antibiotic synergy for NDM-1-producing

- Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(10): 2295-7.
17. Wang J, He J-T, Bai Y, Wang R, Cai Y. Synergistic activity of colistin/fosfomycin combination against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *BioMed Res Int.* 2018;2018:5720417.
18. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5598-601.
19. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;23(6):363-72.
20. Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2017;21(1):319.
21. Liao Y, Hu G-H, Xu Y-F, Che J-P, Luo M, Zhang H-M, et al. Retrospective analysis of fosfomycin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Exp Ther Med.* 2017;13(3):1003-10.
22. Del Río A, García-de-la-Mària C, Entenza JM, Gasch O, Armero Y, Soy D, et al. Fosfomycin plus  $\beta$ -lactams as synergistic bactericidal combinations for experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(1):478-86.
23. Tang HJ, Chen CC, Zhang CC, Su BA, Li CM, Weng TC, et al. In vitro efficacy of fosfomycin-based combinations against clinical vancomycin-resistant *Enterococcus* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77(3):254-7.
24. Tang H-J, Chen CC, Cheng KC, Toh HS, Su BA, Chiang SR, et al. In vitro efficacy of fosfomycin-containing regimens against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):944-50.
25. Shorr AF, Pogue JM, Mohr JF. Intravenous fosfomycin for the treatment of hospitalized patients with serious infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(10):935-45.

## Myastenia Gravis Hastalığında Dual Port Subksifoid Timektomi: Olgu Sunumu

Dual Port Subxiphoid Thymectomy In Myastenia Gravis Disease: A Case Report

**Bahar Ağaoğlu Şanlı<sup>1</sup>, Serkan Yazgan<sup>1,2</sup>, Ahmet Üçvet<sup>1,2</sup>, Çağrı Şar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr Suat Seren Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Myastenia gravis (MG) asetilkolin reseptörlerine karşı oluşan otoimmün yıkım sonucu; göz, iskelet ve solunum kaslarında zayıflığa sebep olan ilerleyici bir hastalıktır (1). Medikal tedavinin yanında timusun cerrahi olarak çıkarılması, hastalık için alternatif bir tedavi yöntemidir (2). MG cerrahi tedavisinde birden çok cerrahi teknik [transservikal, videotorakoskopik (VATS), transsternal ve subxiphoidal] tanımlanmış ve önerilmiştir (3).

**Olgu:** Kliniğimizde ilk kez uygulanan subksifoid VATS timektomi prosedürünü, MG tanılı bir hastada gerçekleştirdik.

**Sonuç:** Bu olgu sunumu ile uyguladığımız cerrahi tekniği ve deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Myastenia gravis; timektomi; göğüs cerrahisi.

### ABSTRACT

**Aim:** Myasthenia gravis (MG) is the result of autoimmune destruction against acetylcholine receptors; It is a progressive disease that causes weakness in the eye, skeletal and respiratory muscles (1). Surgical removal of the thymus, in addition to medical treatment, is an alternative treatment for the disease (2). Multiple surgical techniques [transcervical, videothoracoscopic (VATS), transsternal, and subxiphoidal] have been defined and recommended in the surgical treatment of MG (3).

**Case:** We performed the first subxiphoid VATS thymectomy procedure in our clinic in a patient with MG.

**Conclusion:** With this case report, we aimed to share our surgical technique and experience.

**Key Words:** Myastenia gravis; thymectomy; thoracic surgery

### Giriş

Myastenia gravis (MG) postsinaptik asetilkolin reseptörlerine karşı antikor gelişimi ile karakterize otoimmün ve ilerleyici bir hastalıktır. Klinik olarak hastalık, belirgin remisyon ve ataklarla seyrederek (1). Medikal tedavide antikolinesterazlar, immünsüpresan ilaçlar, steroidler, plazmaferez, intravenöz immünglobulin kullanılır (4). Timik hiperplazinin, otoimmün MG ile birlikteliği bilinmektedir (5). Bu nedenle medikal tedavinin yanında timusun cerrahi olarak çıkarılması, hastalık için alternatif bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Cerrahi olarak birden çok cerrahi teknik kullanılmakla birlikte son zamanlarda minimal invaziv yöntemlerin kullanımı giderek artmaktadır. Biz de bu olgumuzla birlikte kliniğimizde ilk kez uygulanan dual port subksifoid videotorakoskopik (VATS) timektomi deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

### Olgu

Otuz bir yaşında erkek hasta, iki yıl önce göz kapaklarında düşüklük ve gün içinde dalgalanma gösteren yorgunluk nedeni ile nöroloji kliniğine başvurdu. Yapılan sinir iletim çalışmaları ve iğne elektromiyografisi normal bulunurken, 2 Hz frekanslı ardı sıra uyarım ile nazalis kas yanıt amplitüdünde %15 oranında dekrement gözlenmesi ve asetilkolin reseptör antikoru (Ach RA) (titre: 20 nmol/L) pozitif saptanması üzerine hasta genelleştirilmiş MG tanısı aldı. Pridostigmin (180 mg/gün) tedavisi başlanan hastada, tedaviye rağmen progresyon saptanması üzerine tedaviye steroid eklendi. Çekilen kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografide (BT) anterior mediastende timus bezinde düzensizlik ve normal boyutuna göre daha geniş yer kaplaması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Hastadan toraks magnetik rezonans (MR) ve solunum fonksiyon testi (SFT) istendi. Toraks MR'da, anterior mediastende çevre dokulara invazyonu bulunmayan timus bezinde düzensizlik saptandı.

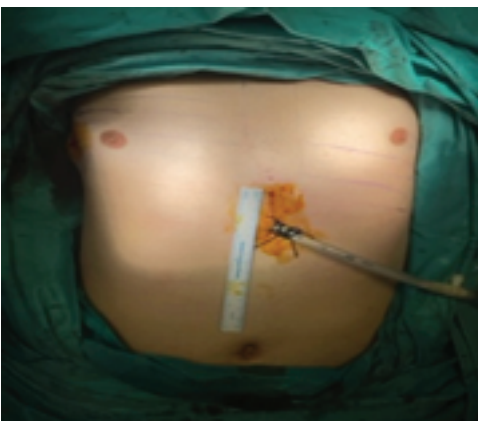
Solunum kaslarını tutabilen bir hastalık olan MG hastasında solunum kapasitesini değerlendirmek amacı ile rutin olarak yapılan SFT'de, FEV<sub>1</sub>: 2,12 %72, FVC: 2.42%78 FEV<sub>1</sub>/FVC:%90 olarak saptandı. Yapılan değerlendirmeler sonucunda operasyon planlanan hastaya 5 gün intravenöz immünoglobulin (iViG) 2g/kg dozunda başlandı ve tedavisinden sonraki 10 gün içinde hasta operasyona alındı. Hastamızda pridostigmin tedavisine ameliyat gününe kadar devam edildi. Preoperatif anestetik medikasyonda antikolinerjik ajanlardan kaçınıldı. Kas gevşetici, düşük doz yapıldı ve ek doz kaş gevşetici uygulanmadı. İndüksiyonda kısa etki süresine sahip olan propofol 2 mg/kg uygulandı.

Cerrahinin olumsuz etkilerini daha da azaltmak, kas koruyucu bir insizyon kullanmak, ameliyat sonrası ağrı ve kronik torakostomi nevralsisini azaltmak amacı ile hastaya dual port subksifoid timektomi planlandı. Supin pozisyonda çift lümenli endotrakeal entübasyon sonrası kollar iki yana açık, yatak başı 30 derece yükseltilerek ameliyat pozisyonu verildi (Resim 1). Sağdan ön aksiller hat 5. interkostal aralıktan toraksa girildi. Ksifoid çıkıntının 1 cm altından kaudale doğru 4 cm'lik vertikal insizyon yapıldı (Resim 2). Arkus kostarum arkasından parmak ve fındık diseksiyonla tünel oluşturularak kardiyofrenik açıdan sağ mediastinal plevra açıldı ve intraplevral boşluğa ulaşıldı (Resim 3). Her iki frenik sinirin görülebildiği geniş görüş alanı sağlanarak; ultrasonik enerji cihazı yardımı ile tüm peritimidik ve lenfoid doku, diyafragmadan boyuna kadar perikardiyal yağlı doku ile birlikte bir hilustan diğerine frenik sinirler korunarak, sol plevra açılmadan anblok olarak çıkarıldı (Resim 4).

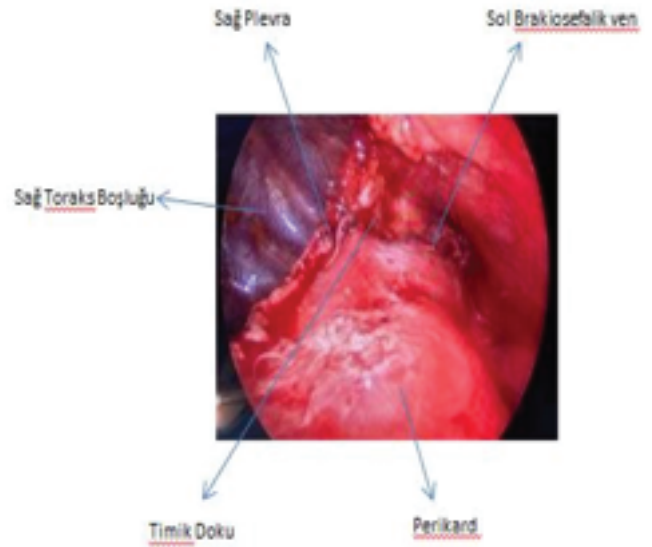
**Resim 1.** Ameliyat pozisyonu



**Resim 2.** Cilt insizyon bölgesi



**Resim 3.** Operasyon alanı



**Resim 4.** Çıkarılan peritimidik ve lenfoid doku



Hemostaz sonrası subksifoid insizyondan bir adet 28F toraks dreni, açılan sağ plevral aralığı da drene edecek şekilde arkus aorta hizasına kadar mediastinal alana yerleştirildi. İnterkostal insizyon standart şekilde kapatıldı. İki saat süren operasyon sonrasında hasta ekstübe edilerek yoğun bakım izlenimine alındı. Ameliyattan sonra birinci gün servise alınan hastanın preoperatif dönemde kullandığı pridostigmin (180 mg/gün) tedavisine aynı dozdan devam edildi. Postoperatif dönemde hafif düzeyde subkostal ağrı tarifleyen hasta, subksifoid bölgede ağrı tariflemedi. Postoperatif ikinci günde toraks dreni sonlandırılan hasta üçüncü günde taburcu edildi. Hastanın patoloji sonucu 'timik hiperplazi' olarak raporlandı. Bir ay sonraki kontrolünde hastanın pridostigmin tedavisinin nörolog önerisi ile 120 mg/gün'e azaltıldığı öğrenildi.

**Tartışma:**

Myastenia gravis hastalarının %70'den fazlasında timik hiperplazi bulunur. Timektominin MG hastalığı üzerindeki faydalı etkisi birçok nörolog ve göğüs cerrahı tarafından kabul edilmektedir. Ameliyat öncesi dönemde, timektomi sonrasında gelişebilecek komplikasyon riskini azaltılması amacıyla, plazmaferez uygulaması önerilmektedir (6).

Wolfe ve ark 2016 yılında MG için timektominin etkinliğini çok merkezli randomize bir çalışmada bildirmişlerdir (7). Masaoka ve ark. 1982'de genişletilmiş timektominin veya timusun çevresindeki yağ dokusuyla rezeksiyonunun basit timektomiden daha etkili olduğunu bildirmiştir (8).

Genel prensip, timektomi ile myasteni semptomları oluşumuna yol açan otoimmünolojik sürece neden olduğu gösterilen timus dokusunun tamamıyla çıkarılmasıdır (9). Spesifik olarak, MG için genişletilmiş timektomi, timusun kraniyal uçtaki tiroid bağlantı bölgesinin altında yer alan her iki üst hornunun ve bilateral frenik sinirlerin arasındaki timus dokusunun, tüm çevre yağ dokularla birlikte rezeksiyonunu içerir. Bu teknik şu anda birçok merkezde kullanılmaktadır. Myastenia gravis'de, timektominin etkinliğini artırmak için, tek başına timus yerine çevre yağ dokusunun da rezeksiyonu hayati kabul edilir.

Timektomide tercih edilecek en iyi ameliyat tekniği hala tartışmalıdır. Son yıllarda cerrahlar, geleneksel medyan sternotomiden uzaklaşarak daha az invaziv olan endoskopik cerrahi teknikleri kullanmaya başlamışlardır. Endoskopik timektomi; boyun bölgesinden transservikal yaklaşım ile lateral interkostal boşluktan VATS'ı (lateral torasik interkostal yaklaşım) ve subksifoid yaklaşımı içerir (10).

İnterkostal aralık tercih edilen VATS rezeksiyonlarda interkostal travmaya sekonder nevralji ve kronik ağrının ortaya çıkabileceği bilinmektedir (11). Bu nedenle subksifoid VATS teknikleri geliştirilerek interkostal travmadan kaçınılmıştır. Subksifoid insizyonun eşlik ettiği rezeksiyonlar ilk kez anterior mediastinal lezyonlar için tanımlanmıştır (12-13). Subksifoid yaklaşımla timektomi ise 1999 yılında Kido ve arkadaşları ile başlamıştır (9). Bu yaklaşımın bir avantajı, interkostal aralığı geçmediği için interkostal sinir hasarına neden olmamasıdır. Ayrıca bu yaklaşımla vücudun orta hattına yerleştirilen kameranın görüş alanı içerisinde bilateral frenik sinirlerin yerinin doğrulanması da kolay olmaktadır. Dual port subksifoid timektomi ise, cerrahi aletler arasında daha az çakışmaya neden olur, bu da iyi çalışabilirlik ve gerektiğinde damar, perikard vb dokulara sütün atma kolaylığı sağlar (14). Özellikle Japonya'da dual port tekniği, single port subksifoid tekniğinden daha fazla kullanılmaktadır. Subksifoid timektomi için henüz başlangıç aşamasında olan merkezlerin dual port yöntemi ile başlamaları önerilmektedir (15).

**Sonuç**

Subksifoid timektominin; anterior mediasten ve her iki frenik sinir görüşünü çok iyi sağlaması, daha az postoperatif ağrıya neden olması, daha iyi kozmetik sonuçlara sahip olması ve single port subksifoid timektomide yaşanan cerrahi alet çakışmasına neden

olmaması gibi avantajlara sahip olduğunu gözlemledik. Bu nedenle dual-port prosedürünün, alternatif bir cerrahi prosedür veya timektomi için yeni bir yaklaşım olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Bu makale yazımı için hastadan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Tüm yazarlar, çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

**Kaynaklar**

- 1.Book WJ, Abel M, Eisenkraft JB. Anesthesia and neuromuscular disease. *Anesthesiol Clin North Am.* 1996;14:515-42.
- 2.Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of myasthenia gravis. *Neurol Clin.* 2018 May;36:311-37.
- 3.Nichols FC, Trastek VF. Standard thymectomy. In Shields TW, Lo Cicero J, Reed CE, Feins RH, ed. *General Thoracic Surgery*, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2009.p2278-p2283.
- 4.Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31:623-33.
- 5.Sigal EI, Sigal AM, Sigal RE, Burmistrov MV, Bikbaeva VR. The role of plasmapheresis in prevention of complications after thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia combined with thymic hyperplasia. *Khirurgiia.*2016;11:36-40.
- 6.Cron MA, Maillard S, Villegas J, Truffault F, Sudres M, Dragin N et al. Thymus involvement in early-onset myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412:137-45.
- 7.Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 2016;375:511-22.
- 8.Masaoka A, Monden Y. Comparison of the results of transsternal simple, transcervical simple, and extended thymectomy. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:755-65.
- 9.Kido T, Hazama K, Inoue Y, Tanaka Y, Takao T. Resection of anterior mediastinal masses through an infrasternal approach. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:263-5.
- 10.Joalsen I, Christian D, Rosalie A, Angga M. Extended thymectomy via subxiphoid uniportal video-assisted thoracoscopic surgery: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021;80:105681.
- 11.Yim AP. Minimizing chest wall trauma in video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1255-6.
- 12.Abu-Akar F, Gonzalez-Rivas D, Yang C, Lin L, Wu L, Jiang L. Subxiphoid uniportal VATS for thymic and combined mediastinal and pulmonary resections: A two-year experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;31:614-9.

13. Zieliński M. Technique of transcervical subxiphoid-vats "maximal" thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Przegl Lek* 2000;57:64-5.
14. Suda T. Subxiphoid thymectomy: single-port, dual-port, and robot-assisted. *J Vis Surg*. 2017 May 26;3:75.
15. Suda T. Subxiphoid VATS thymectomy for myasthenia gravis. *Video-assist Thorac Surg* 2017;2:15.



## Nadir Görülen Bir Olgu: Bartholin Bezinin Nodüler Hiperplazisi

A Rare Case: Nodular Hyperplasia of Bartholin's Gland

İlayda Eraslan<sup>1</sup>, Canan Kelten Talu<sup>1,2</sup>, Uygur Tanyeri<sup>3</sup>, Eylül Altınağız<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bakanlığı, Kestel Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bartholin bezinin nodüler hiperplazisi, solid kitle olarak semptom veren nadir bir lezyondur. Bartholin bezi nodüler hiperplazisi en sık Bartholin bezi adenomuyla karışır. Bartholin bezi adenomu nadir de olsa malignite potansiyeli gösterebildiğinden iki lezyonun ayrımı son derece önemlidir.

**Olgu:** Başlangıçta Bartholin bezi apsesi olarak tedavi edilen, ancak tedaviye cevap vermeyen, eksizyon materyalinin histopatolojik incelemesinde Bartholin bezinin nodüler hiperplazisi tanısı alan bir vakayı sunuyoruz.

**Sonuç:** Bu olgu sunumu ile deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Adenom; apse; Bartholin bezi; nodüler hiperplazi

### ABSTRACT

**Aim:** Nodular hyperplasia of the Bartholin gland is a rare lesion that presents as a solid mass. Bartholin gland nodular hyperplasia is most often confused with Bartholin gland adenoma. Since Bartholin gland adenoma can show malignant potential, although it is rare, it is extremely important to distinguish between the two lesions.

**Materials and methods:** We present a case that was initially treated as a Bartholin gland abscess but did not respond to treatment and was diagnosed with nodular hyperplasia of the Bartholin's gland on histopathological examination of the excision material.

**Results, conclusion:** With this case report, we aimed to share our experience.

**Key words:** Adenoma; abscesses; Bartholin gland; nodular hyperplasia

Bu olgu sunumu, 26-30 Ekim 2022 tarihlerinde düzenlenen 31. Ulusal Patoloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur



Bartholin bezleri, labium majusun arka kısmında, bulbokavernosus kasının hemen altında ve lateralinde yer alır. Posteriorıda ve lateralde Hart çizgisi, önde frenulus ile sınırlıdır. Saat beş ve yedi hizasına açılan ana vestibüler bezlerin delikleri bulunur. Bu bezler cinsel uyarılmayla sperm göçünü kolaylaştırabilecek mukoid salgı üretir (1). Lateralde Bartolin bezi ana kanal tıkanıklığı ve ikincil enfeksiyonların neden olduğu kist ve apse oluşumu, bezin en sık görülen lezyonlarını oluşturur. Bartholin bezinde görülen diğer nadir lezyonlar; hiperplazi, adenom, karsinom ve yumuşak doku lezyonlarıdır (2). Bu makalede nadir görülen Bartholin bezi nodüler hiperplazisi, ayırıcı tanısına giren lezyonlar eşliğinde sunulmuştur.

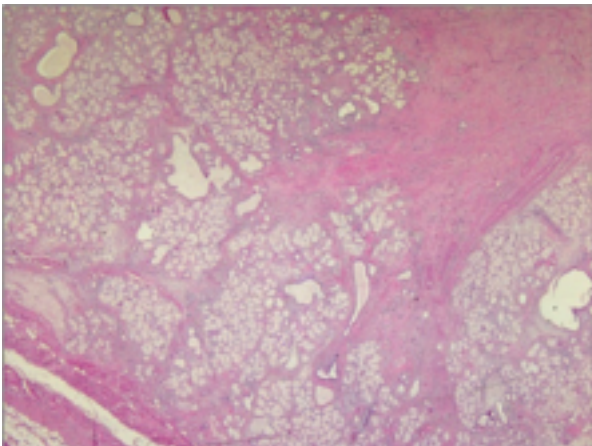
#### OLGU

Olgumuz 26 yaşında kadın hastadır. Dış merkezde son yedi ayda dört kez Bartholin kisti ön tanısı ile kist drenajı uygulanmıştı. Hasta, tek taraflı ele gelen şişlik şikayeti ile merkezimize başvurdu.

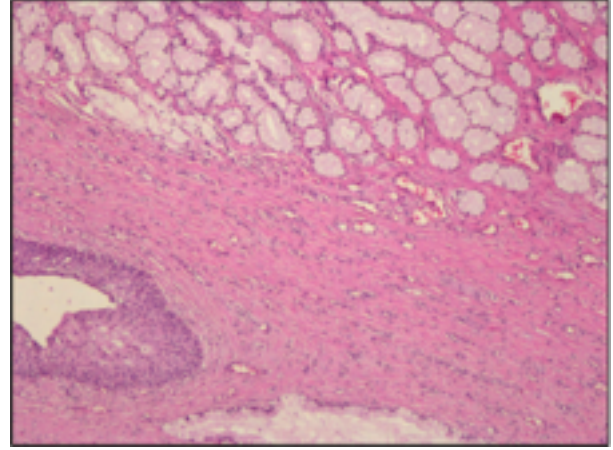
Hastanın anamnezinde, ağrı ve akıntı şikayetinin olmadığı bilgisi edinildi. Özgeçmişinde özellik saptanmadı. Fizik muayenede, vestibüler bölgede tek taraflı şişlik palpe edildi. Sekonder enfeksiyon bulguları görülmedi ve lezyon total eksize edildi.

Eksizyon materyali 3,5x3x2,9 cm boyutta olup kesi yüzünde çevre dokudan iyi sınırlar ile ayrılmış, nodüler görünümde 2,3 cm çapında, solid, krem-beyaz renkte bir lezyon izlendi. Lezyondan hazırlanan kesitlerde, mikroskopik olarak etrafında belirgin bir kapsül bulunmayan, çevre parankimden iyi sınırlarla ayrılmış lezyon izlendi (Resim 1). Lezyon mukus salgılayan bezlerde sayıca artış gösteren ve lobülo sentrik morfolojinin korunduğu, genişlemiş lobüllerden oluşan nodüler bir kitle görünümündeydi (Resim 2). Lezyon içinde ayrıca ekstrasöz müsin (Resim 3) ve hafif düzeyde kronik yangısal hücre mevcuttu. Asiner hücrelerde sitolojik atipi, mitotik aktivite artışı ve nekroz saptanmadı. Skuamöz metaplazi görülmedi. Cerrahi sınırlar salimdi. Bu mikroskopik bulgular ile lezyon 'Bartholin Bezinin Nodüler Hiperplazisi' olarak tanımlandı. Lezyonun eksizyonundan altı ay sonra yapılan kontrol muayenede ek bulgu ya da komplikasyon saptanmadı.

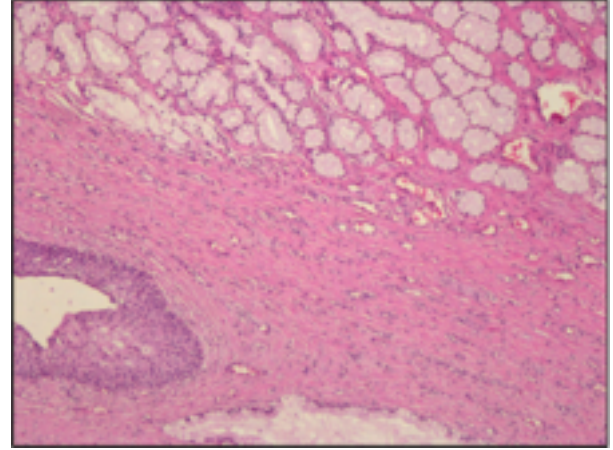
**Resim 1.** İyi sınırlı, kapsülsüz kitlede asiner hücre proliferasyonu izlenmekte (Hematoksilen&Eozin x20)



**Resim 2.** Asiner bezlerin çevre parankimden keskin sınırla ayrılması (Hematoksilen&Eozin x100)



**Resim 3.** Ekstrasöz müsin salgısı. (Hematoksilen&Eozin x100)



#### Tartışma

Bartholin bezinin neoplastik (benign ve malign lezyonları) ve non-neoplastik lezyonları mevcuttur. Klinik olarak en sık Bartholin bezi apsesi ve kisti gibi non-neoplastik lezyonları karşımıza çıkar. Bartholin bezi kisti bez kanallarının tıkanıp kistik oluşum yapmasıdır. Bartholin bezi kisti, ağrılı, şişkin lezyonlar şeklinde olabilir. Bu lezyonunun tedavisi analjezikler, antibiyotik ve eğer antibiyotik tedavisine direnç gösterirse kistin total eksizyonunu içerir (3). Bu kistler enfekte olup Bartholin bezi apsesine yol açabilir. Total eksize edilen lezyonun histopatolojik incelenmesinde, tek sıralı müsinöz veya kübik epitel ile döşeli kist yapısının görülmesi ile tanı konulur. Bartholin bezi apsesi klinik olarak ağrılı, kızarıklık ve şişlik oluşturan, akıntıya sebep olabilen lezyonlar şeklinde olur. Klinik muayenede enflamasyona sekonder değişikliklerin saptanmasıyla genellikle kolay tanı alır. Bu nedenle ilk planda antibiyotik tedavisi uygulanır. Antibiyotik tedavisine dirençli lezyonların eksizyonu önerilmektedir (4). Eksize edilen lezyonların histopatolojik incelemesinde bezi temsil eden skuamöz epitel, tranzisyonel epitel, kolumnar epitel gibi epitelyal komponentlerin görülmesi ve eşlik eden nötrofil lökosit zengin akut yangısal hücrelerin varlığında Bartholin bezi apsesi tanısı konulur.

Bartholin bezinin neoplastik bir lezyonu olan 'nodüler

hiperplazisi' ise oldukça nadir görülür. Bu lezyonlar geçmişte bezlerdeki proliferasyon artışı sebebiyle adenom olarak tanımlanmıştır (5). Bu tanımlama Koenig ve Tavassoli tarafından Bartholin bezinin nodüler hiperplazisi ve adenom arasındaki farkları içeren 17 vakalık çalışmada sorgulanmıştır (6). Bu yazarlara göre kitlenin kapsüllü olması yanı sıra kanal asinilerinin yaygın ve gelişigüzel proliferasyonu varlığında, kitlenin adenom olarak tanımlanması uygundu. Koenig ve Tavassoli yaptıkları bu çalışmada daha önce literatürde Bartholin bezi adenomu olarak bildirilen çoğu vakanın aslında Bartholin Bezinin Nodüler Hiperplazisi olabileceği sonucuna varmıştır (6).

Foushee ve arkadaşları dört Bartholin bezi adenomu vakası bildirmişlerdir (7). Bu dört vakanın ikisinde bilateral ve kistik değişiklikler saptamışlardır. Bu nedenle yazarlar lezyonun hiperplastik bir süreç olabileceğini düşünerek hamartom terimini önermişlerdir (7).

Bartholin bezinin nodüler hiperplazisi, kapsül içermeyen, iyi sınırlı, kanal-asinus ilişkisinin korunduğu lobülosentrik bir histomorfolojiye sahiptir. Bu lezyonun içinde yer yer ekstrasöz müsin ve buna eşlik eden kronik yangısal hücre infiltrasyonu bulunabilir. Bartholin bezi adenomları ise kapsüllü, kanal-asinus ilişkisi kaybolmuş, yaygın asinüs proliferasyonu içeren lezyonlardır. Bu nedenle Bartholin bezinin nodüler hiperplazisinin adenomdan ayırımında kapsül yapısının varlığı ya da yokluğu ile kanal-asinus ilişkisinin araştırılması önem kazanır (8) (Tablo 1). Her iki lezyonda da şiddetli bir enflamatuvar yanıt görülmesi beklenmez, hafif kronik yangısal hücre infiltrasyonu eşlik edebilir (8). Bartholin bezinin nodüler hiperplazisi görülen vakalarda cerrahi olarak total eksize edilmesinin tedavi edici olduğu bildirilmiştir (9).

Bartholin bezinin malign lezyonları tüm jinekolojik traktus malignitelerinin %1'inden azını, vulvar neoplazmların ise %5'ini oluşturmaktadır (9). Bunlar adenokarsinom (%40), skuamöz hücreli karsinom (%30-35), adenoid-kistik karsinom (%15), transizyonel hücreli karsinom (<5), adenoskuamöz karsinom (<5) ve az diferansiye adenokarsinomları kapsar (9). Bartholin bezinin malign lezyonları klinik olarak en sık ağırlı kitle ile prezente olur. Bu lezyonların histopatolojik incelemesinde tümörün histolojik alt tipini yansıtan malign tümör morfolojisi dikkati çeker. Bu bakımdan büyüme paterni ve sitonükleer detayları yukarıda belirtilen (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoid-kistik karsinom, transizyonel hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom) morfolojiyi sergileyen malign tümör varlığında Bartholin bezinin primer malignitesi ile metastatik tümör arasında histopatolojik ayırım yapılmalıdır. Bartholin bezi adenokarsinomları asinüslerin müsin salgılayan kolumnar epitelinden kaynaklanır (10). Skuamöz hücreli karsinom ise bezin vestibüler orifisindeki skuamöz epitelinden kaynaklanır ve diğer bölgelerde olduğu gibi geniş eozinofilik sitoplazmalı, veziküle nükleuslu, arada keratin lameller ve diskeratotik hücrelerin eşlik edebildiği bir morfoloji sergiler (11). Diğer bir histolojik varyant Adenoid-kistik karsinomdur. Adenoid-kistik karsinomda tümör hücreleri asinüslerdeki epitel hücrelerinden

kaynaklanır ve genellikle düşük dereceli sitonükleer özellikler gösterir. Kribriform bir desene sahip kordonlar ve yuvalar halinde düzenlenmiş tek tip küçük hücrelerden oluşur. Hücre yuvalarında lüminal müsin veya hyalinize bazal membran benzeri materyal bulunur (12). Transizyonel hücreli karsinomlar bezin transizyonel epitelinden kaynaklanır ve geniş papillalar yapan uniform hücrelerden oluşur (13). Bunlar dışında nadiren malign melanom, leiomyosarkom, Merkel hücreli karsinomlar da bezde görülebilir (14). Bu lezyonların tedavisi cerrahi eksizyon yanı sıra gereklilik halinde radyoterapi ve kemoterapiyi içermektedir (15).

Bartholin bezi lezyonları klinik olarak en sık Bartholin bezi kisti ve apsesi şeklinde olur. Bezin neoplastik lezyonları daha az sıklıkla karşımıza çıkar ve bunların çoğunu benign lezyonlar oluşturur. Benign neoplaziler içerisinde bezin nodüler hiperplazisini adenomdan ayırmak klinik olarak önemlidir. Bu ayırım ancak lezyonun bütününe içeren eksizyon materyalinin histopatolojik incelemesi ile sağlanabilir.

	<b>Nodüler Hiperplazi</b>	<b>Adenom</b>
<b>Kapsül</b>	Yok	Var
<b>Lobülosentrik glandüler yapılanma</b>	Var	Yok
<b>Duktus asinüs ilişkisi</b>	Korunmuş	Korunmamış
<b>Ekstrasöz müsin</b>	Var	Yok
<b>Malignite potansiyeli</b>	Yok	Var (Nadir)

**Tablo 1:** Bartholin bezi hiperplazisi ve Bartholin bezi adenomu arasındaki temel farklılıklar

### Sonuç

Oldukça ender görülen malign neoplazilerin ayırıcı tanısında histopatolojik inceleme yanı sıra olguya ait önceki klinik, radyolojik veriler önem taşımaktadır. Primer-metastatik tümör ayırımında olguya ait önceki klinik ve radyolojik veriler histopatolojik ayırım yapılmadan önce sorgulanmalıdır.

Çalışmada hibe veya destek kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Tüm yazarlar, çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar, çalışmanın tasarımına katkıda bulunmuşlar ve makalenin son halini onaylamışlardır.

**Kaynaklar**

- 1.Lee MY, Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Waltzer W, Khan A. Clinical pathology of Bartholin's Glands: A review of the literature. *Curr Urol.* 2015;8(1):22-5.
- 2.Fetsch JF, Laskin WB, Lefkowitz M, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM. Aggressive angiomyxoma: a clinicopathologic study of 29 female patients. *Cancer.* 1996;78(1):79-90.
- 3.Dole DM, Nypaver C. Management of Bartholin Duct cysts and gland abscesses. *J Midwifery Womens Health.* 2019;64(3):337-43.
- 4.Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract, 6th ed. New York: Springer; 2011;3;87:35-6.
- 5.Argenta PA, Bell K, Reynolds C, Weinstein R. Bartholin's gland hyperplasia in a postmenopausal woman. *Obstet Gynecol.* 1997;90(4):695-97.
- 6.Koenig C, Tavassoli FA. Nodular hyperplasia, adenoma, and adenomyoma of Bartholin's gland. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17(4):289-94.
- 7.Foushee JH, Reeves WJ, McCool JA. Benign masses of Bartholin's gland. Solid adenomas, adenomas with cyst, and Bartholin's gland with varices and thrombosis or cavernous hemangioma. *Obstet Gynecol.* 1968;31(5):695-701.
- 8.Bilek M, Barrett T, Casey S, Heller DS. Pitfalls in pathology-nodular hyperplasia of Bartholin's gland. *Int J Surg Pathol.* 2022;30(2):167-69.
- 9.Tresserra F, Grases PJ, Cararach M, Fabregas R. Nodular hyperplasia of the Bartholin gland increasing in size during sexual intercourse. *J Low Genit Tract Dis.* 2000;4(1):18-20.
- 10.Yang SY, Lee JW, Kim WS, Jung KL, Lee SJ, Lee JH, et al. Adenoid cystic carcinoma of the Bartholin's gland: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):422-5.
- 11.Felix JC, Cote RJ, Kramer EE, Saigo P, Goldman GH. Carcinomas of Bartholin's gland. histogenesis and the etiological role of human papillomavirus. *Am J Pathol.* 1993;142(3):925-33.
- 12.Finan MA, Barre G. Bartholin's gland carcinoma, malignant melanoma and other rare tumours of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(4):609-33.
- 13.Wheelock JB, Goplerud DR, Dunn LJ, Oates JF 3rd. Primary carcinoma of the Bartholin gland: a report of ten cases. *Obstet Gynecol.* 1984;63(6):820-4.
- 14.Di Donato V, Casorelli A, Bardhi E, Vena F, Marchetti C, Muzii L, et al. Bartholin gland cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2017;117:1-11.
- 15.Zhan P, Li G, Liu B, Mao XG. Bartholin gland carcinoma: A case report. *Oncol Lett.* 2014;8(2):849-51.



## Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasına (ICSD-3) Göre İnsomnia

Insomnia According to New Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)

Mustafa Murat Öztürk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kırşehir, Türkiye

### ÖZ

Uyku bozuklukları ile ilgili son olarak AASM (Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi) tarafından 2014 yılında ICSD-3 olarak son şeklini almış ve uyku bozuklukları yedi ana başlık altında toplanmıştır. Son sınıflama ile insomnia, narkolepsi, parasomnilerin ve uykuda solunum bozukluklarının sınıflamasında da önemli değişiklikler yapılmıştır. Bu yazımızda, yeni uyku bozuklukları sınıflamasında insomnia tanısında ortaya çıkan değişiklikleri gözden geçirdik.

**Anahtar Kelimeler:** İnsomnia; polisomnografi; uyku uyanıklık bozukluğu.

### ABSTRACT

Lastly, sleep disorders were finalized as ICSD-3 in 2014 by American Academy of Sleep Medicine (AASM) and sleep disorders were grouped under 7 main headings. With the last classification, important changes were made in the classification of insomnia, narcolepsy, parasomnias and sleep breathing disorders. In this article, we reviewed the changes in the diagnosis of insomnia in the new sleep disorders classification.

**Keywords:** insomnia; polysomnography; sleep wake disorder.

Yeni uyku bozuklukları sınıflandırmasına (ICSD-3) göre insomnia toplumda yaygın olarak görülen uyku bozuklukları arasındadır. Yapılan araştırmaların büyük kısmı erişkin nüfusun yaklaşık 1/4'ünde insomnia şikayetlerinin olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda haftada üç kez ve üzerinde önemli bir sağlık sorunu olarak uykuya dalma güçlüğü %10, uykuyu devam ettirme güçlüğü %18, sabah erken saatte uyanma %11, dinlendirici olmayan uyku %9 olarak tespit edilmiştir. Toplumumuzda altı saat ve altında kısa uyuma oranı %8,4 olarak bulunmuştur (1).

İnsomniadan bahsedebilmek için uykuyu başlatma, sürdürme ya da sabah çok erken uyanma şikayetleri olmalı ve bu şikayetler uyku kalitesini bozmalı ve dinlendirici olmayan bir uykuya sebep olması gerekir. İnsomnia biyolojik nedenler, genetik yatkınlık, kişilik özellikleri, yüksek kaygı düzeyi, ilaçlar, vardiyalı çalışma, madde bağımlılıkları gibi birçok nedenden kaynaklanabilir. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırmasına göre insomnia birincil ve ikincil olmak üzere ikiye ayrılır. Birincil insomnia akut insomnia, psikofizyolojik insomnia, paradoksal insomnia, idiyopatik insomnia olarak dört başlık altında toplanmaktadır. İkincil insomnia ise ruhsal ya da fiziksel bir hastalığa bağlı olarak gelişen insomniyalardır (2).

## İnsomnia Tipleri

### a-Birincil İnsomnia Tipleri

**1-Akut insomnia:** Birkaç gün ile birkaç hafta arasında süren kötü uyku hijyenine bağlı olarak ortaya çıkan insomnia tipidir. Akut insomniyalı bireyler yaşamlarındaki diğer stresli dönemlerde de uykusuzluk problemi yaşarlar. Gündüz aşırı uyku hali, yorgunluk ve halsizlik önemli belirtileri arasındadır. Akut insomniyalılar üç aydan fazla sürmezler, strese bağlı olarak gelişen insomnia türüdür (2).

**2-Psikofizyolojik insomnia:** Uyarılmışlık bilişsel, emosyonel ve bedensel etkiler taşır, zihinsel aktivitelerde hızlanma görülür. Hastalar yatak odaları dışında daha rahat uyuyabildiklerini söylerler. Hastalar gün içinde kendilerini kötü hissederler ve uykusuzlukla ilgili işlevsel olmayan inançları vardır.

İnsomniyalı kişi genellikle 'uyuyamayacağımı biliyorum' şeklinde söylenmeye başlar, uyuyamayacağı düşüncesini unutmaya çalışırlar ama bu çabaları bireyin kaygısını artırır ve uykunun gecikmesine sebep olur.

Psikofizyolojik insomniada polisomnografik bulgulara baktığımızda uyku latansı uzamıştır, uyku etkinlik endeksi azalmıştır. Evre 1 uykusu artmış ve evre 3 uykusu azalmıştır. Bu bulgular artmış uyarılmışlık durumunun neticesi olarak kabul edilir (3).

**3-Paradoksal insomnia:** Bu insomnia tipinde hastaları değerlendirdiğimizde bir soruna rastlanmazken hastalar çok az ya da hiç uyumadıklarından yakınır. Polisomnografi incelemelerinde bulgular normaldir. Paradoksal insomnia genç ya da orta yaşlarda başlayabilir. Yıllar içinde depresyon, anksiyete, sedatif bağımlılığı görülebilir.

**4-İdiyopatik insomnia:** Erken yaşlarda başlayıp uzun yıllar bazen ömür boyu görülen sebebi hala bilinmeyen insomnia tipidir. Aşırı uyarılmaya eğilim, hızlı metabolizma, anksiyete, ailede insomnia öyküsü idiyopatik insomniaya yatkınlığı artırır. Uyku hijyenine dikkat edilmesi, gevşeme egzersizlerinin yapılması ve hiptonik ilaç kullanımı fayda sağlar (4).

Polisomnografi bulgularına göre; uyku latansı artmış, uyku başlangıcı sonrası uyanıklık artmış ve uyku etkinliği azalmıştır. Tüm uyku evrelerinde azalma görülür. Bulgular psikofizyolojik insomniaya benzer ama daha şiddetlidir.

### b-İkincil İnsomnia Tipleri

**1-Ruhsal hastalığa bağlı insomnia:** Minimum bir ay süreyle insomnia belirtilerinin görüldüğü durumdur. Anksiyete, panik bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, depresyon uykunun en çok etkilendiği ruhsal bozukluklar arasındadır. Özellikle depresyonlu hastalarda uyku etkilenir ve bu olumsuz etkiler uzun süre devam etmektedir.

**2-Kötü uyku hijyenine bağlı insomnia:** Kötü uyku hijyeni çeşitli çevresel etkenler sebebiyle ortaya çıkarlar. Gün içinde sık sık uyuklama, uyuma ve uyanma zamanlarındaki değişiklikler, yatakta uyanık olarak fazla zaman geçirme, uyumadan önce alkol sigara kullanımı uyku hijyenini olumsuz etkileyen durumlardır. Bireyin günlük aktivitelerine bağlı olarak kaliteli bir uyku sürdürememesi söz konusudur. Bu insomnia tipinde tedavi olarak olumsuz şartlar belirlenir ve düzeltilerek sorun çözülür.

**3-Çocukluk çağı insomnia:** Çocukluk çağına ortaya çıkan uykuya dalma ve sürdürme sorunu olarak tanımlanır. Çocuklar uyumaya direnirler, gece uyandıklarında ise tekrar uyumak istemezler bu durumlar çocukların uyku düzenini bozar. Çocukların %10 ile %30'un da bu bozukluk görülür.

**4-İlaç ya da maddeye bağlı insomnia:** Kullanılan bazı ilaçlar ya da maddeler bireylerde insomniaya sebep olabilir. Bu ilaç ve maddeler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1: İnsomniaya sebep olan ilaç ve maddeler

<b>Uykusuzluğa sebep olabilecek ilaç ve maddeler</b>
<b>Kafein</b>
<b>Alkollü içecekler (alkol başlangıçta rahat uykuya dalmayı sağlar ancak gecenin ilerleyen saatlerinde uyku bölünmelerine sebep olur. Bağımlılarda ise alkol yoksunluğu uykusuzluğa sebep olur.)</b>
<b>Santral sinir sistemi uyaranları</b>
<b>Amfetamin türevleri</b>
<b>Kokain</b>
<b>Santral sinir sistemi depresanları</b>
<b>Nazal dekonjestanlar</b>
<b>Antidepresanlar</b>
<b>Antihistaminler</b>
<b>Antihipertansifler</b>
<b>Dopamin agonistleri</b>

İnsomnia hastalarını değerlendirirken mümkün oldukça objektif olmak gerekir. Bu amaçla uyku günlüğü, İnsomnia Şiddet İndeksi (ISI) kullanılarak hastanın günlük ve haftalık kayıtları tutularak hastayı daha gerçekçi değerlendirmek mümkün olur. Hastada var olan bulguların gruplandırılması; uykuya dalma güçlüğü, uykuyu sürdürme güçlüğü, sabah erken uyanma, uykunun dinlendirici olmaması, toplam uyku süresinin kısa olması şeklinde değerlendirme formuna not edilmelidir (1). İnsomnia belirtilerinin haftada en az üç kez olması ve bir ay süreyle devam etmesi bir uyku bozukluğu olarak değerlendirmemizi sağlar (5).

Rutin fiziki muayene ve istenilen tetkiklerin yapılmasından sonra insomnia tablosunun oluşmasında rol oynayabilecek fiziksel etmenler araştırılır. Bireyin psikolojik yapısı, kişiliği, uyku konusunu algılaması ve uykuya yaklaşımı gözden geçirilir. Olası bedensel patolojiler ile ilgili araştırmalar yapılabilir. İleri tetkik aşamasında tüm gece uyku testi (polisomnografi) ve solunum işlevlerinin incelenmesi yararlı olur.

Çalışmada hibe veya destek kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Tüm yazarlar, çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar, çalışmanın tasarımına katkıda bulunmuşlar ve makalenin son halini onaylamışlardır.

#### Kaynaklar

- 1.Aslan S, Gulcat Z, Albayrak F.S., Maral I., Yetkin S., Sutçigil L., et al, Prevalance of insomnia symptoms: results from an urban district in Ankara, Turkey. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 2006; 10 (1): 52-58.
- 2.American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3 rd Ed. IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- 3.Gao Y, Tang W, Mao D, Chen L, Ding X. Association between Nocturnal Sleep Duration and Insomnia symptoms with depressive symptoms among 44,900 Chinese Han adults aged 30-79 in Southwest China. BMC Psychiatry. 2023 Feb 27;23(1):127.
- 4.Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014 Nov;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970. PMID: 25367475.
- 5.Ohayon MM, Roth T. What are the contributing factors for insomnia in the general population? Journal of Psychosomatic Research 2001; 51, 745- 755.

## Covid-19 Salgınında Gündeme Gelen Nadir Enfeksiyon Mukormikozaya Genel Bir Bakış

An Overview of the Rare Infection Mucormycosis Which Comes to the Agenda During Covid-19 Outbreak

Yeliz Özdemir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

### ÖZ

Mukormikoz, özellikle immün kompromize hasta grubunda çeşitli klinik tablolara yol açan, akut seyirli ve mortalitesi yüksek fırsatçı bir enfeksiyondur. İnvaziv fungal enfeksiyonlar içinde aspergillus ve kandida enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer alır. Covid-19 salgını sırasında Hindistan'da ani artış gösteren ve endişe yaratan mukormikoz vakaları hastalığın tedavisinde uygulanan immünsupresif tedavilerle ilişkilendirilmiş, Covid-19 vakalarında prevalansı %0,3-0,8 olarak saptanmıştır. Mukormikoz'un tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen mortalite halen oldukça yüksek olup (%40-80) riskli hasta gruplarında, mukormikoz'un akılda tutulması önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Mukormikoz; antifungal; lipozomal amfoterisin B; posakonazol

### ABSTRACT

Mucormycosis is an opportunistic infection with an acute course and high mortality, which causes various clinical pictures, especially in the immunocompromised patient group. It ranks third among invasive fungal infections after aspergillus and candida infections. Mucormycosis cases, which suddenly increased and caused concern in India during the Covid-19 epidemic, were associated with immunosuppressive treatments applied in the treatment of the disease, and the prevalence in Covid-19 cases was found to be 0.3%-0.8%. Despite advances in the diagnosis and treatment of mucormycosis, mortality is still quite high (40-80%) and it is important to keep mucormycosis in mind in risky patients.

**Key Words:** Mucormycosis; antifungal; liposomal amphotericin B; posaconazole

### Giriş

Mukormikoz, özellikle immün kompromize hasta grubunda çeşitli klinik tablolara yol açan, akut seyirli ve mortalitesi yüksek fırsatçı bir enfeksiyondur (1). İnvaziv fungal enfeksiyonlar içinde aspergillus ve kandida enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer alır. Çürüten bitkilerde ve toprakta olmak üzere doğada spor formları yaygın olarak bulunur. Günlük hayatta sporlara maruziyet sık olup immün kompetan bireylerde nadiren enfeksiyona yol açmaktadır. Mukormikoz insidansı 0.43-1/1.000.000 oranındadır. Covid-19 salgını sırasında Hindistan'da ani artış gösteren ve endişe yaratan mukormikoz vakaları hastalığın tedavisinde uygulanan immünsupresif tedavilerle ilişkilendirilmiş, Covid-19 vakalarında prevalansı %0,3-0,8 saptanmıştır (2).

Hastalık için predispozan durumlar; kontrolsüz diyabetes mellitus (DM) (özellikle ketoasidoz varlığı), steroid tedavisi almak, hematolojik malignite varlığı, hematopoetik kök hücre nakli, solid organ transplantasyonu (SOT), deferoksamin tedavisi almak, Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)), intravenöz madde kullanımı, malnutrisyon, travma ve yanıklardır (3). Rinoorbitoserebral ve pulmoner enfeksiyonlar en sık görülen formlardır. İnsan enfeksiyonlarında en sık izole edilen türler; Rhizopus, Mucor ve Rhizomucor'dur (4). Rhizopus türlerinde bulunan keton redüktaz enzimi mantarın yüksek glukoz içeren asidik ortamda gelişmesine olanak tanır (5). Diyabetik hastalarda rinoorbitoserebral mukormikoz prevalansı %0,15 saptanmıştır (6). Rinoorbitoserebral mukormikozda, en sık altta yatan durum ketoasidozla seyreden DM (%70) olarak belirtilmiştir (7).

## KLİNİK PREZENTASYONLAR

**Rinoorbitoserebral mukormikoz:** En sık görülen klinik form olan rinoorbitoserebral mukormikoziste sporların inhalasyon yolu ile alınmasıyla önce sinonazal tutulum olur. Klinik olarak ateş, nazal konjesyon, pürülan burun akıntısı, baş ağrısı yüzde ödem ile seyreden akut sinüzit tablosu görülür. Trigeminal sinir duyusal liflerinin tutulumuna bağlı olarak yüzde his kaybı olabilir. Nekroza bağlı tutulan dokularda siyah kurutlar, mukozalarda solukluk ve ödem görülür. Birkaç gün içinde anjiyoinvazyon sonucu arter trombozları ve nekroz gelişmesiyle orbita ve beyine doğru hızla ilerler. Gözde hareket kısıtlılığı, görme bozukluğu, piropitozis, kraniyal sinir paralizileri ve bilinç bulanıklığı görülebilir. Sfenoid sinüsler aracılığıyla kavernoöz sinüslere yayılım sonucu kraniyal sinir felçleri, sinüs trombozu ve karotis arter tutulumu olabilir (8).

**Pulmoner mukormikoz:** Sporların inhalasyonu sonrası enfarkt ve nekroz içeren pnömoni gelişir. Komşuluk yoluyla kalp ve mediastene, hematojen yolla diğer organlara yayılabilir. Hastalarda ateş ve masif düzeye ulaşabilen hemoptizi görülebilir. Sıklıkla hematolojik malignitesi olan, steroid veya desferoksamin tedavisi alan, SOT olan hastalarda görülür (9). Balgam ve bronkoalveoler lavaj örneklerinde karakteristik mukor hifleri saptanabilir. Doku tanısı zor olduğundan radyolojik tetkikler tanıda yardımcı olur. Toraks görüntülemelerinde fokal konsolidasyon, kitle, plevral efüzyon veya multipl nodüller saptanabilir.

Anjiyoinvaziv mantar enfeksiyonlarının karakteristik lezyonu olan halo belirtisi (nodül çevresini saran buzlu cam alanları) görülebilir. Sıklıkla mukor enfeksiyonlarında görülen ters halo belirtisinin (buzlu cam alanlarını çevreleyen konsolidasyon halkası) görülmesi ise daha spesifiktir (10). Hava hilal belirtisi ve kavite nadiren görülür. Aspergillus ile ayırımında yardımcı olabilecek bulgular; tomografide eşlik eden sinüzit varlığı, plevral efüzyon ve çok sayıda pulmoner nodül (>10) olması, önceden vorikonazol profilaksisi almış olmasıdır (11).

**Gastrointestinal mukormikoz:** Hastalığın sporların sindirimi sonucu görülen nadir bir formudur. En sık tutulan mide olup bunu kolon izler (sırasıyla, %58, %32) (12). Steroid tedavisi, DM, SOT,, infantlarda malnutrisyon ve prematürite altta yatan durumlardır. Hastalar karın ağrısı, hematemez, barsak enfarktı veya hemorajik şok ile başvurabilir. Perforasyon veya peritonite yol açabilen nekrotik ülserler görülür. Tanı endoskopik biyopsi ile alınan doku örneklerinde karakteristik hiflerin görülmesi ile koyulur. Prognozu kötüdür (13).

**Kutanöz mukormikoz:** Travma sonucu sporların dermise inokülasyonu ile gelişir. Kateter giriş yeri, örümcek ısırıkları, insülin enjeksiyon bölgeleri, kontamine travmatik

yaralar, sargı bezleri ve ateller, yanıklar ve cerrahi travma mantarlar için giriş kapısı olabilmektedir. Tek, ağrılı, endure lezyon olarak başlayıp ektima benzeri lezyona dönüşür. Disseminasyon ve derin dokulara yayılım beklenmez (14).

**Renal mukormikoz:** Fungemi epizodu sırasında renal tutulum olabilir. Hastalarda ateş ve yan ağrısı görülür. Tek taraflı veya bilateral tutulum olabilir. İntravenöz kateter varlığı, intravenöz madde kullanımı ve AIDS altta yatan risk faktörleridir (15). Tanı biyopsi ile alınan örneklerin histopatolojik incelemesi ile konur. İdrar kültüründe üreme olmaz. Renal tomografide pyelonefrit veya çok sayıda küçük apse odakları görülür.

**İzole santral sinir sistemi (SSS) tutulumu:** Enfeksiyon sıklıkla komşu paranazal sinüs enfeksiyonlarından SSS'ye yayılırken, izole SSS tutulumunda fungemi epizodu sırasında yayılım olur. Vakaların 2/3'ü, intravenöz madde kullanıcılarında mantarla enfekte materyalin enjeksiyonu sonucu gelişir. Bu vakalara ek olarak, izole tutulumun olduğu diğer bir grup, HIV hastalarıdır (16). Bazal ganglionların tutulumuna bağlı olarak letarji, fokal nörolojik defisit görülebilir. İzole frontal lob tutulumu da bildirilmiştir (17).

**Dissemine mukormikoz:** Mukormikozun nadir bir formu olup mortalite oranı %96'dır. Şiddetli immün yetmezlik olan hastalar, yanık hastaları, prematür infantlar ve deferoksamin tedavisi alanlarda görülür. Olguların %40-50'si serebral veya pulmoner mukormikoz ile prezente olmaktadır (18).

## TANI

Kesin tanı için şüpheli lezyonlardan derin biyopsi örneği alınmalıdır. Örnekler lezyonun merkez ve kenarından alınmalı, steril %0,9 NaCl içeren steril kaplarda laboratuvara gönderilmelidir, örnek formalin içine alınmamalıdır. Doku örnekleri laboratuvara hemen gönderilemiyorsa +4°C'de en fazla 8-10 saat bekletilebilir. Örnek dondurulmamalıdır.

Küf üremesi olduğunda koloniler makroskobik ve mikroskobik olarak incelenir. Makroskobik incelemede petri kutusunu dolduran yünümsü örgüde koloniler görülür. Mikroskobik tanıda; laktofenol pamuk mavisi kullanılarak selofan band, koparma veya lam kültürü yöntemlerinden yararlanılır, hif ve konidyum yapıları incelenir. Septasız, düzensiz dallı, dik açı ile dallanan geniş hiflerin (5-15 mikron çapında) görülmesi ile tanı konulur. Bu özellikleri ile daha dar çaplı (2-5 mikron çapında), düzenli dallanma sergileyen ve birçok septaya sahip olan aspergillus hiflerinden ayırımı yapılabilir.

Tüm fungal kültürler, negatif olarak değerlendirilmeden önce, 26-37°C'de dört hafta inkübe edilmelidir. Her zaman kültürde üreme olmaz. Bu durumlarda histopatolojik



tanı ile mukormikoz tanısı koymak mümkündür. Klinisyenler bu olasılığı göz önünde bulundurmalı ve erken tanı için invaziv prosedürlerin uygulanmasından kaçınmamalıdır. Kültür üreme sonuçları değerlendirilirken kontaminasyon ve kolonizasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalı, hastanın klinik bulguları ve altta yatan hastalıkları doğrultusunda antifungal tedavi kararı verilmelidir.

İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısında kullanılan 1,3-beta-D-glukan ve galaktomannan antijen testleri mukormikozda negatiftir. Tanıda histopatolojik örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile başarılı sonuçlar alınmıştır, bu yöntem kültür negatif vakaların tanısına olanak sağlamaktadır (19). Matriks ile desteklenmiş lazer dezorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOFMS) ile güvenilir bir şekilde tür tayini yapılabilmektedir (20).

## TEDAVİ

Antifungal tedavi ve tutulan dokuların cerrahi debridmanı beraber uygulanmalıdır. Hiperglisemi, metabolik asidoz, immünsüpresif ilaçlar ve nötropeni gibi enfeksiyon için predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması da hastalığın kontrol altına alınmasında kritik öneme sahiptir. Kesin tanı koymadaki zorluklar nedeniyle, enfeksiyon için risk faktörleri olan ve pozitif kültür ve/veya mukormikoz ile uyumlu klinik bulguları olan hastalara ampirik olarak tedavi başlanmalıdır. Tedavide ilk tercih; lipozomal amfoterisin B (5 mg/kg/gün) olup enfeksiyonu hızlı kontrol altına almak için veya SSS tutulumu şüphesi varsa yüksek dozlarda (10 mg/kg/gün) başlanabilir. Lipozomal amfoterisin B dozu arttıkça tedavi cevabı artmaktadır. Ancak >10 mg/kg/gün dozlarda serum konsantrasyonun değişmediği gösterilmiştir (21). Nefrotoksisite gelişmesi durumunda en az 5 mg/kg/gün olacak şekilde doz azaltılabilir. Lipozomal amfoterisin B'nin renal dokulara geçişi düşük olduğundan renal mukormikozda ilk tercih olarak amfoterisin B deoksikolat tercih edilmelidir (22). Lipozomal amfoterisin B'ye ulaşamadığı durumlarda, yine alternatif olarak, amfoterisin B deoksikolat 1-1.5 mg/kg/gün kullanılabilir. Amfoterisin B'nin adjuvan tedavi olarak retrobulbar ve intravitreal enjeksiyon yoluyla kullanılabileceği de bildirilmiştir (23).

Posakonazol veya isavuconazol; lipozomal amfoterisin B'ye yanıt veren hastalarda, hastalık kontrol altına alındıktan sonra de-eskalasyon tedavisine geçişte veya lipozomal amfoterisin B'ye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (21). İdame tedavide serum konsantrasyonunun daha iyi olması nedeniyle posakonazol uzamış salınımlı tablet formu önerilir. İlk gün 2X300 mg, idame 1x300 mg dozunda kullanılmalıdır. Tedavinin birinci haftasında serum konsantrasyonu bakılmalı, etkin tedavi için hedef serum konsantrasyonu

>1 mcg/mcL olmalıdır. Bu düzeye ulaşabilmek için monoterapiye geçmeden önce en az beş gün primer tedavi ile birlikte kullanılmalıdır. Hayvan deneylerinde kombine antifungal tedavi ile kür ve sağkalım oranlarında artış saptanmış, ancak insan çalışmalarında kesin olarak gösterilememiştir. Bazı hasta serilerinde umut verici sonuçlar elde edilmiş olup polyen+azol (isavuconazol/posakonazol) veya polyen+ekinokandin birlikte kullanılabilir (23). Ekinokandinlerin, mukormikozda invitro etkinliği yoktur bununla birlikte mukormikozun en sık etkeni olan *R.oryzae*, ekinokandinlerin hedefi olan enzimleri sentezlemesi nedeniyle duyarlı olabilmektedir (24). Vorikonazol, flukonazol ve flusitozin etkisizdir.

Mukormikozdan şüphelenildiği anda ilgili dokuların agresif cerrahi debridmanı düşünülmeli, gereğinde debridman ve rezeksiyon tekrarlanmalıdır. Rinoserebral ve pulmoner tutulumda nekrotik dokuların mümkün olan en geniş rezeksiyonu sağkalımda artış ile ilişkilendirilmiştir. En az 1cm tutulmamış doku sınırına kadar radikal cerrahi yapılması önerilmektedir (25).

Tedavi süresi uzundur. Enfeksiyon bulguları gerileyip klinik düzelme olana kadar tedaviye devam edilmelidir. Radyolojik bulguların düzelmesi veya stabil kalması hedeflenmelidir. İmmünsüpresif hastalar, immünsüpresyon ortadan kalkıncaya kadar, bu mümkün değilse ömür boyu tedavi almalıdır (26).

## SONUÇ

Mukormikoz'un tanı ve tedavisinde ilerlemelere rağmen mortalite halen oldukça yüksek olup riskli hasta gruplarında, mukormikoz'un akılda tutulması erken tedavi ve sağkalım için önemlidir. Tedavide en kısa zamanda cerrahi debridman uygulanması ve antifungal tedaviye başlanması ile birlikte altta yatan hastalığın kontrol altına alınması oldukça önemlidir.

---

Çalışmada hibe veya destek kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Tüm yazarlar, çalışmanın tüm aşamalarında katkıda olduklarını beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar, çalışmanın tasarımına katkıda bulunmuşlar ve makalenin son halini onaylamışlardır.

---

## Kaynaklar

- 1.Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9:435.
- 2.Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux JP, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe*. 2022;3:543-52.
- 3.Kontoyiannis DP, Lewis RE. Agents of mucormycosis and Entomophthoromycosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. New York, USA: Churchill Livingstone; 2019. P.3117-3130.
- 4.Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
- 5.Gale GR, Welch AM. Studies of opportunistic fungi. I. Inhibition of *Rhizopus oryzae* by human serum. *Am J Med Sci*. 1961;241:604-12.
- 6.Shinde RV, Karande GS, Mohite ST, Patil SR. Rhino-orbital mucormycosis in diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:1145-7
- 7.McNulty JS. Rhino-cerebral mucormycosis: predisposing factors. *Laryngoscope*. 1982;92:1140-3.
- 8.Manjunath KS, Shivaswamy S, Kulkarni JD, Kenkare Venkatachalaiah R. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM) with internal carotid artery stenosis in a diabetic patient with caries tooth and oroantral fistula. *BJR Case Rep*. 2016 ;2:20150447
- 9.Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:1044-50.
- 10.Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1144-55
- 11.Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2005;41:60-6.
- 12.Agha FP, Lee HH, Boland CR, Bradley SF. Mucormycoma of the colon: early diagnosis and successful management. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;145:739-41
- 13.Didehdar, M., Moradabadi A, Anoushirvani AA, Tabaeian SP, Yousefimashouf M, Shariati A. Gastrointestinal mucormycosis: a periodic systematic review of case reports from 2015 to 2021. *Microbial Pathogenesis*, 2022;163:105388
- 14.Kato H, Foster CM, Karri K. Incidence, predisposing conditions and outcomes of cutaneous mucormycosis: a national database study. *Mycoses*, 2021;64:569-72.
- 15.Levy E, Bia MJ. Isolated renal mucormycosis: case report and review. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5:2014-9.
- 16.Hopkins RJ, Rothman M, Fiore A, Goldblum SE. Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review. *Clin Infect Dis*. 1994;19:1133-7.
- 17.Siddiqi SU, Freedman JD. Isolated central nervous system mucormycosis. *South Med J*. 1994;87:997-1000.
- 18.Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
- 19.Machouart M, Larché J, Burton K, Collomb J, Maurer P, Cintrat A, et al. Genetic identification of the main opportunistic Mucorales by PCR-restriction fragment length polymorphism. *J Clin Microbiol*. 2006;44:805-10.
- 20.Schrödl W, Heydel T, Schwartze VU, Hoffmann K, Grosse-Herrenthey A, Walther G, et al. Direct analysis and identification of pathogenic *Lichtheimia* species by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight analyzer-mediated mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2012;50:419-27.
- 21.Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e405-21.
- 22.Levy E, Bia MJ. Isolated renal mucormycosis: case report and review. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5:2014-9.
- 23.Bayram N, Ozsaygılı C, Sav H, Tekin Y, Gundogan M, Pangal E, et al. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Jpn J Ophthalmol*. 2021;65:515-25.
- 24.Ibrahim AS, Bowman JC, Avanesian V, Brown K, Spellberg B, Edwards JE, et al. Caspofungin inhibits *Rhizopus oryzae* 1,3-beta-D-glucan synthase, lowers burden in brain measured by quantitative PCR, and improves survival at a low but not a high dose during murine disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:721-7.
- 25.Ramadorai A, Ravi P, Narayanan V. Rhino-cerebral mucormycosis: a prospective analysis of an effective treatment protocol. *Ann Maxillofac Surg*. 2019;9:192-6
- 26.Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118:1216-24.



## Substernal Guatrlarda Median Sternotomi ve Torakotominin Yeri

Median Sternotomy and Place of Thoracotomy in Substernal Goitre

Mustafa Tolga Gürgeç<sup>1</sup> ID, Ali Muhtaroglu<sup>2</sup> ID, Tuna Albayrak<sup>3</sup> ID, Hakan Kutlay<sup>4</sup> ID

<sup>1</sup>Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Giresun, Türkiye

<sup>2</sup>Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

<sup>3</sup>Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Substernal guatrlarda cerrahi eksizyon kabul gören tedavi yöntemidir. Hastalara uygulanacak cerrahi girişim guatrın özelliklerine göre belirlenmektedir. Girişim yolunun preoperatif olarak belirlenebilmesi için kliniğimizde opere edilen substernal guatrlı olgular üzerinde retrospektif bir çalışma tasarlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 1998-2008 yılları arasında substernal guatr tanısıyla opere edilen 31 hasta çalışmaya alındı. Hastaların verileri tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, histolojik tip özellikleri, semptomlar, guatrın trakea ve vasküler yapılarla ilişkisi, guatrın mediastinal lokalizasyonu, guatrın mediastinal uzanımı, hasta şikayetleri, tiroid çapı, rekürrens, trakea basısı özellikleri göz önüne alınarak ve postoperatif komplikasyonları değerlendirilerek incelendi.

**Sonuçlar:** Çalışmaya alınan hastalar guatr özelliklerine göre sınıflandırıldığında median sternotomi veya torakotomi yapılan hastalarda rekürren guatr oranları belirgin yüksek izlendi (%61,5). Mediastinal uzanımları aortik arka ulaşan ve karina seviyesini geçenlerde median sternotomi veya torakotomi gerekliliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.007$ ). Diğer parametrelerde belirgin istatistiksel anlamlı bulgular tespit edilmedi.

**Sonuç:** Preoperatif ayrıntılı değerlendirme ile substernal guatrlarda cerrahi girişim yolunu belirleyerek operasyona hazırlıklı girmek mümkün olabilmektedir ve gelecekte daha ileri görüntüleme sistemleri ile gereksiz geniş cerrahilerin önüne geçilebilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Substernal guatr; sternotomi;

### Abstract

**Aim:** Accepted therapy for substernal goitre is surgery. Approach for surgery changes according to characteristics of the goitre. We designed a retrospective analysis to determine the right approach preoperatively.

**Material and Methods:** From 1998 to 2008, thyroidectomy was performed for substernal goitre on 31 patients in Ankara University School of Medicine, Department of Thoracic Surgery. Data were analyzed retrospectively. Patients were viewed for age, sex, histologic types of goitres, the relation of goitres with trachea and vascular structures, mediastinal localization of goitres, the mediastinal distance of goitres, symptoms, the diameter of goitres, recurrent, tracheal compression.

**Results:** Thirty-one patients were classified according to characteristics of substernal goitres, and an indication of median sternotomy or thoracotomy was found to increase in the recurrent goitre group (%61,5). When substernal goitres reached the aortic arch or passed through the carina level, increased entailment for median sternotomy or thoracotomy was reported as statistically significant. Other parameters had no statistically significant results.

**Conclusion:** Consequently, detailed preoperative examination signs the right approach for substernal goitre and we can prepare for the right surgery. In the future, improved visual systems will make finding the right way and block overtreatment easier.

**Keywords:** Substernal goitre; sternotomy; thoracotomy

Bu çalışma Dr. Mustafa Tolga Gürgeç'in tıpta uzmanlık tezinden oluşturulmuştur.

**Sorumlu yazar:** Dr. Ali Muhtaroglu

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
Aksu Mahallesi, Mehmet İzmen Caddesi, No:145, 28100, Merkez/Giresun, Türkiye

E-mail: alimuhtaroglu@gmail.com

Geliş tarihi: 21.03.2023

Kabul tarihi: 31.05.2023

## Giriş

Substernal guatrların patogeneğinde servikal tiroid bezinin aşağı doğru büyümesi ve aberran mediastinal tiroid bezi gelişimi mevcuttur (1). Substernal guatr insidansı %0,1 ile %21 arasında değişmektedir. İnsidans genişliğinin nedeni endemik guatr alanları, iyotlu tuz kullanımı, tiroid stimulan hormon (TSH) supresyonu, gecikmiş tedavi, substernal guatr sınıflandırmasındaki ayrılıklar olarak sayılabilir (2). Substernal guatrlar genellikle benign karakterdedir. Sanders ve ark. substernal guatr izlenen 52 hastada %17 malignite izlemiş bunlarında %21'i papiller kanser olarak saptanmıştır. En sık semptomlar nefes darlığı, ağrı, boyun şişliği, hava yolu kompresyonu, vena kava ya da subklavian ven kompresyonlarıdır (3). Tanı yöntemlerinden iki yönlü akciğer grafisi substernal guatr varlığını ve lokalizasyonunu tespit etmekte ilk basamak olarak kullanılır (4). Bilgisayarlı tomografi substernal guatrlarda altın standarttır çünkü tiroid dokusunun natürü hakkında geniş bilgi verir, sınırlarını ve çevre dokularla ilişkisini gösterir (5). Manyetik rezonans iyonize radyasyonun sakıncalı olduğu hastalarda kullanılabilir. Radyonüklid sintigrafi uygulamasında teknesyum perteknetat kullanılarak yapılan çalışmalarda substernal guatrlarda % 94 tutulum izlenmiştir (6).

Substernal guatrlarda tedavi cerrahi olarak kabul edilir. Substernal guatrlarda rezeksiyon nedenleri supresif tedavinin yetersizliği, malignite riski, biyopsi alınmasının zorluğu, hipertiroidizm riski, obstrüktif semptomların gelişme potansiyeli, birçok hastada sternotomi ya da torakotomi gerekmeden servikal kesilerle operasyonun uygulanabilmesi olarak sayılabilir (7).

Bu çalışmanın amacı median sternotomi ve torakotomi gerektiren hastaları incelemek ve median sternotomi ve torakotomi gerekliliğini öngörebilmektir.

## Gereç ve Yöntemler

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na 1998-2008 yılları arasında substernal guatr tanısıyla başvuran 31 hasta çalışmaya alındı. Hastaların preoperatif, operatif ve postoperatif verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, histolojik tip özellikleri, semptomlar, guatrın trakea ve vasküler yapılarla ilişkisi, guatrın mediastinal lokalizasyonu, guatrın mediastinal uzanımı, hasta şikayetleri, tiroid çapı, rekürrens, trakea basısı özellikleri göz önüne alınarak ve postoperatif komplikasyonları değerlendirilerek incelendi.

Bütün hastalara preoperatif olarak tiroid fonksiyon testleri uygulandı. Tiroid fonksiyonları bozuk izlenen veya hipokalsemi saptanan hastalar medikal tedavi ile regülasyon sonrası operasyona

alındı. Tüm hastalara preoperatif olarak ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi uygulandı. Hastalar tiroid lokalizasyonu ve boyutu preoperatif Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi ve intraoperatif eksplorasyon ile doğrulandı. Median sternotomi veya torakotomi endikasyonu görüntüleme yöntemleri ve operatif bulgulara göre konuldu. Bütün hastalara patolojik çalışma yapıldı.

Hastalar guatr lokalizasyonuna göre sınıflandırıldı. Guatr trakea ve vasküler yapılarla komşuluğuna, mediasten lokalizasyonuna, mediastinal uzanımına, çapına, trakea basısına ve rekürrens olup olmamasına göre gruplandırıldı. Hastalar preoperatif komplikasyonlar açısından hastane kayıtlarından, kontrole gelmeyen hastalar ise telefon görüşmeleri ile değerlendirildi. Çalışmanın etik onayı Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 22.05.2021/05 karar numarası ile alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

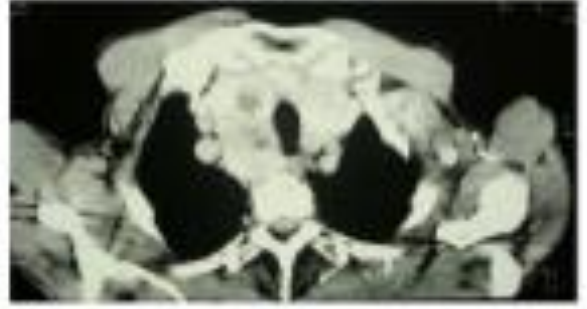
Hastaların ait verileri SPSS for Windows Version 15.0 programı ile bilgisayar ortamında değerlendirildi. Sayısal veriler için ortalama (+, - standart sapma) ve sayısal olup normal dağılım göstermeyen veriler için median üçlüsü kullanıldı. Sayılamayan veriler "%" değer olarak belirtildi. Sayılamayan verilerin karşılaştırmalarında Kikare testi kullanıldı. "p" değeri 0.05'in altında olan değerler anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

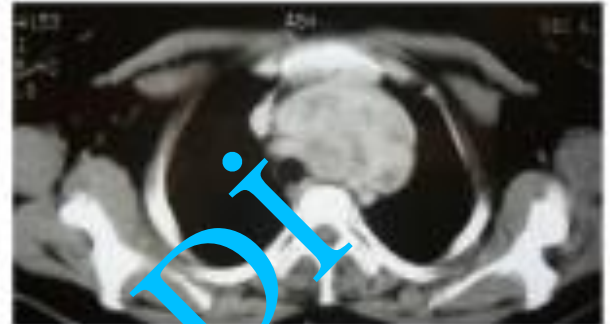
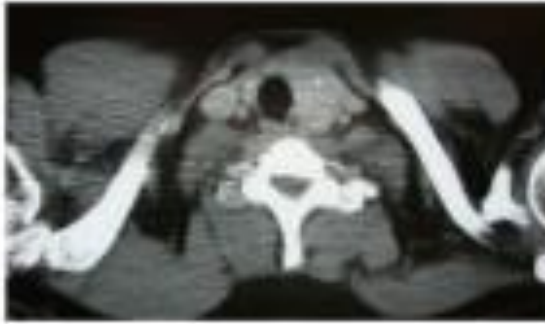
Hastaların en sık başvuru semptomu nefes darlığı olarak saptandı (17/ %56,7). Daha sonra sırasıyla ağrı (9/%30), vena cava superior sendromu (3/%10) ve disfaji (1/%3,3) geliş semptomu olarak kaydedildi. On yedi hastada trakea basısı kaydedildi (%54,8). Dokuz hastada rekürrens saptandı (%30). En sık yerleşim retrotrakeal (% 41,9), en sık mediastinal lokalizasyon posteriyor mediasten (16/%51,6) olarak kaydedildi. Hastaların guatr çapı en sık 5-10 cm arasında (18/%58,1) saptandı. Dokuz hastada rekürrens mevcuttu (%29). Hastaların büyük kısmında komplikasyon izlenmedi (24/%77,4), 6 hastada hipokalsemi (%19,4), bir hastada ses kısıklığı (%3,2) izlendi.

Kocher'in kolye kesisi ile ameliyat edilen hastanın (Resim 1), Kocher'in kolye kesisi ile başlanıp ameliyata median sternotomi eklenen hastanın (Resim 2), Kocher'in kolye kesisi ile başlanıp ameliyata torakotomi eklenen hastanın (Resim 3) toraks BT görüntüleri aşağıda paylaşılmıştır.

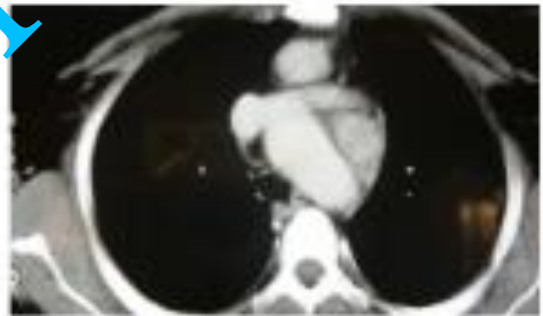
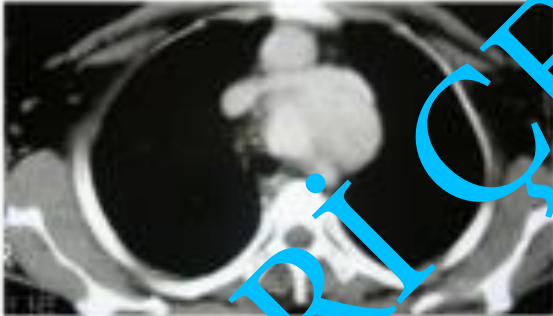
Çalışmaya alınan hastaların 20'si erkek, 11'i kadındı. Yaşları 23 ile 78 arasında değişen hastaların yaş ortalamaları 53 olarak hesaplandı. Substernal guatrlı olgularda median sternotomi



**Resim 1:** Kocherin kolye kesisi ile opere edilen hastanın toraks BT görüntüleri



**Resim 2:** Kocherin kolye kesisi ile başlayıp operasyona median sternotomi eklenen olgunun toraks BT görüntüleri



**Resim 3:** Kocherin kolye kesisi ile başlayıp operasyona torakotomi eklenen olgunun toraks BT görüntüleri

veya torakotomi endikasyonu ile guatrın trakea ve vasküler yapılarla ilişkisi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.890$ ) (Tablo 1).

Substernal guatrlı olgularda median sternotomi veya torakotomi endikasyonu ile mediyasten lokalizasyonu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.370$ ) (Tablo 2).

Mediyasten uzanımı aortik arka ulaşanlar ve karinayı geçenlerde median sternotomi ve torakotomi endikasyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0.007$ ) (Tablo 3). Substernal guatrlı olgularda median sternotomi veya torakotomi endikasyonu ile klinik şikayetler

açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.424$ ) (Tablo 4).

Substernal guatrlı olgularda median sternotomi veya torakotomi endikasyonu ile guatr çapı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.399$ ) (Tablo 5).

Rekürren substernal guatrlarda median sternotomi veya torakotomi endikasyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0.001$ ) (Tablo 6). Substernal guatrlı olgularda median sternotomi veya torakotomi endikasyonu ile guatr histolojik tipi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.399$ ).

**Tablo 1.** Substernal guatrlı olgularda boyun lokalizasyonu ve operasyon ilişkisi

Operasyon	Boyun Lokalizasyonu		
	Prevasküler	Pretrakeal	Retrotrakeal
Kocher'in Kolye Kesisi	3 (% 16,7)	8 (%44,5)	7 (% 38,9)
Median Sternotomi veya Torakotomi	1 (% 7,7)	6 (% 46,2)	6 (% 46,2)
Toplam	4 (% 12,9)	14 (% 45,1)	13 (%41,9)

**Tablo 2.** Substernal guatrlı olgularda mediastinal lokalizasyon ile operasyon ilişkisi

Operasyon	Mediasten Lokalizasyonu		
	Ön Mediasten	Orta Mediasten	Arka Mediasten
Kocherin Kolye Kesisi	9 (% 50)	0	9 (% 50)
Median Sternotomi veya Torakotomi	5 (% 38,5)	1 (% 7,7)	7 (% 53,8)
Toplam	14 (% 45,2)	1 (% 3,2)	16 (% 51,6)

**Tablo 3.** Substernal guatrlı olgularda mediastinal uzanım ile operasyon ilişkisi

Operasyon	Juguler çentik seviyesinde	Juguler çentik seviyesini geçen	Aortik arka ulaşan	Karina seviyesini geçen
Kocherin Kolye Kesisi	6 (%33,4)	5 (%27,8)	3 (%16,7)	4 (%22,2)
Median Sternotomi veya Torakotomi	0	1 (% 7,7)	7 (% 53,8)	5 (% 38,5)
Toplam	6 (%19,4)	6 (%19,4)	10 (%32,4)	9 (%29)

### Tartışma

Substernal guatr tiroid glanddan gelişir ve ağırlık, negatif intratorasik basınç, solunum hareketleri ve hastanın boyun kısalığı etkenlerine bağlı olarak toraks içine doğru ilerler.

Substernal guatrlar aberran guatrlardan ayrılmalıdır çünkü aberran guatrlar substernal guatrlardan farklı olarak tamamen normal tiroid bezinden bağımsız ayrı bir doku olarak saptanır ve

boyun damarlarından kanlanmazlar (8). Bu nedenle ayrı bir klinik olarak değerlendirilirler, aberran guatrlı hastalara direkt olarak lokalizasyonuna göre girişim yöntemleri uygulanır. Bizim çalışmamıza da aberran guatrlar bu nedenle dahil edilmedi.

Genellikle üst ve anterior mediastinumda benign lezyonlar olarak tesbit edilir. Malignite %3 ile %15 arasında izlenir (9).

**Tablo 4:** Substernal guatrlı olgularda guatr çapı ile operasyon ilişkisi

Operasyon	Guatr Çapı			
	0-5 cm	5-10 cm	10-15 cm	15-20 cm
Kocher'in Kolye Kesisi	1 (% 5,6)	11 (% 61,1)	5 (% 27,8)	1 (% 5,6)
Median Sternotomi veya Torakotomi	0	7 (% 53,8)	6 (% 46,2)	0
Toplam	1 (% 3,2)	18 (% 58,1)	11 (% 35,5)	1 (% 3,2)

**Tablo 5:** Substernal guatrlı olgularda rekürrens ile operasyon ilişkisi

Operasyon	Rekürrens	
	Normal Guatr	Rekürren Guatr
Kocher'in Kolye Kesisi	17 (% 94,4)	1 (% 5,6)
Median Sternotomi veya Torakotomi	5 (% 33,5)	8 (% 61,5)
Toplam	22 (% 71)	9 (% 29)

**Tablo 6:** Substernal guatrlı olgularda komplikasyon ile operasyon ilişkisi

Operasyon	Komplikasyon	
	Hipokalsemi	Ses kısıklığı
Kocher'in Kolye Kesisi	2 (% 11,1)	0
Median Sternotomi veya Torakotomi	4 (% 30,8)	1 (% 7,7)
Toplam	6 (% 19,4)	1 (% 3,2)

Mediyastinal guatrlar torasik inlette anatomik yapılara bası oluşturan kadar asemptomatik kalabilir. Semptomlar genellikle çevre yapılara basıya bağlı olarak %50 ile %90 arasında izlenebilir (10). En sık semptomlar nefes darlığı, ağrı, disfaji olarak sayılabilir. Bazı hastalarda vena cava süperiyor sendromu izlenebilir (11). Hastaların semptomları acil cerrahi gerektirdiği durumlarda, ileri derecede komplikasyon gelişen olgularda ilk aşamada daha agresif girişim yollarının seçilmesi uygun olabilir. Bizim çalışmamızda 9 hastada ağrı (%30), 3 hastada vena cava süperiyor sendromu (%10) ve 1 hastada

disfaji (%3,3) semptomları kaydedildi. 17 hastada trakea basısı kaydedildi (%54,8). Tanı palpable boyun kitlesi olan yaşlı hastalarda klinik olarak konulabilir. Bilgisayarlı tomografi guatr lokalizasyonu ve uzanımı hakkında en iyi bilgiyi verir. De Perrot ve ark. yaptıkları çalışmada guatr lokalizasyonları %38 prevasküler, %33 vasküler yapılarla trakea arasında, %27 trakea arkasında raporlanmış (12). Bizim çalışmamızda tüm hastalara preoperatif ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi uygulandı. Substernal guatr %41,9 hastada trakea arkasında, %35,1 hastada trakea ile vasküler yapılar arasında, %12,9 hastada ise

trakea önünde izlendi. Eğer vasküler kompresyon saptanırsa flebografi ve genellikle supraaortik damarların arteriografisi uygulanmaktadır. Bu tetkikler büyük olasılıkla vasküler kompresyonların tipik imajlarını gösterir. Fleksibl bronkoskopi preoperatif olarak rekürren sinir paralizisini, trakeal duvar invazyonunu, trakeal kompresyonunu dökümanete etmek için yararlı olacaktır. Disfaji olan hastalara çift kontrast baryumlu özofagus grafisi çekilmesi ile özefageal kompresyon ya da invazyon izlenebilir (12). Cilt insizyonu manibriumu kadar uzatılabilir. Özellikle büyük tümörlerin tedavisinde median sternotomi veya torakotomi uygulamadan önce kesinin mümkün olduğunca genişletilerek servikal insizyondan tümörün çıkarılmasını öneren yayınlar mevcuttur. Bununla paralel olarak literatürde sadece transservikal insizyon uygulayarak tüm hastalarda tedavi sağlanan yayınlar da mevcuttur (13). Substernal guatrlarda inferiyor tiroid arter kaynaklı vasküler pediküller olması ve cerrahi sırasında bunların hemostazının servikal kesiden mümkün olmaması nedeniyle median sternotomi ve torakotominin gerekli olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (14). Bizim çalışmamızda da Kocher'in kolye kesisi ile başlanan vakalarda median sternotomi ve torakotomi gerekebileceği bulunmuştur ancak vasküler kanama nedeniyle hiçbir hastaya acil torakotomi ya da median sternotomi uygulanmamıştır. Literatürde guatr büyüklüğü ile median sternotomi veya torakotomi gerekliliği arasında doğru orantı olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (15). Bizim çalışmamızda guatr büyüklüğü ile median sternotomi veya torakotomi gerekliliği arasında ilişki saptanmadı. Median sternotomi veya torakotomi uygulanması gerekmeyen hastalarda servikal insizyonla operasyon uygulandığında komplikasyonlar minimum olarak izlendi. Doksanlı yaşlardaki hastalarda bile iyi tolere edilebilen bir cerrahi şeklidir. Hastalarda genellikle geçici hipokalsemi ile sınırlı az miktarda komplikasyon izlenir. Bazen trakeomalazi görülebilir ancak genellikle çevre yapılara tutunmasına kadar süren geçici bir trakeomalazidir. Bazı olgularda profliktik trakeostomi gerekebilir. Ses kısıklığı ve bazen vokal kord paralizileri dikkatli cerrahi tekniklerle nadir de olsa izlenebilir. Yapılan araştırmalar incelendiğinde median sternotomi ve torakotomi uygulandığında cerrahi komplikasyonların arttığı izlenmiş, özellikle solunum ve kardiyak komponentli ek patolojiler rapor edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda komplikasyonlar ile cerrahi girişim yolu açısından istatistiksel anlamlı bulgular saptanmamıştır (16). Hastalarda vena cava süperiyör sendromu veya sol innominat vende

trombotik materyel izlenebilir. Tromboz izlenirse preoperatif antikoagulan tedavisi sonrası girişim düşünülmelidir, eğer tromboz yoksa tiroid invazyonu görüntüleme yöntemleri ile incelenerek erken cerrahi düşünülmelidir. Literatürde rekürrens cerrahi ulaşımı etkilemediği raporlanan yayınlar da mevcuttur, ancak genel kanı rekürren cerrahilerde median sternotomi ve torakotomi gerekliliğinin arttığı yönündedir (17). Bizim çalışmamızda rekürrens olduğu vakalarda median sternotomi veya torakotomi oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak hesaplandı. Literatürdeki yayınlarda malignitenin median sternotomi veya torakotomi insidansını arttırdığı belirtilmesine rağmen bizim çalışmamızda anlamlı bir fark saptanmadı (18). Özellikle torasik aletin arkasındaki invaziv karsinomlarda median sternotomi veya torakotomi önerilmektedir. Bunun nedenini çalışmamızda invaziv karsinoma rastlanmaması ve hasta sayısının az olmasına bağlamaktayız. Literatürde trakeal kompresyonla cerrahi prosedür arasında ilişki saptanmazken, uzanımı aortun arka ulaşan guatrlarda %100'e varan oranda median sternotomi endikasyonu raporlanmıştır (19). Bizim çalışmamızda literatürle paralel olarak median sternotomi veya torakotomi oranları trakeal bası ile ilişkisiz, aortik arka ulaşan ve karınayı geçen hastalar da ise istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hipokalsemi ve ses kısıklığı komplikasyonları ile uygulanan cerrahi yaklaşım açısından istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı ancak hasta sayısının artması halinde median sternotomi veya torakotomi uygulananlarda komplikasyonların yüksek olarak saptanacağını düşünüyoruz. Literatürde de bu yönde paralel yayınlar raporlanmıştır (20).

Çalışmamızın kısıtlı yanları hasta sayımızın az olması, retrospektif bir çalışma olması ve karşılaştırma grubunun bulunmamasıdır.

Sonuç olarak; Substernal guatrlı hastalara uygulanacak cerrahi öncesi hastalara ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi rutin uygulanmalı, gerekirse tetkiklere manyetik rezonans görüntüleme eklenmelidir. Hastalar substernal guatrın lokalizasyonu çevre yapılarla ilişkisi ve uzanımları açısından ayrıntılı değerlendirildiğinde gereksiz torakotomi ve sternotomilerin önüne geçmek mümkün olabilecektir.

Substernal guatr değerlendirilirken öncelikle invaziv tümörler göz önüne alınmalı ve bu hastalarda gerekirse manyetik rezonans



görüntüleme yardımıyla başvurularak invazyon değerlendirilmelidir. Özellikle rekürrens izlenen hastalarda torakotomi ve median sternotomi insidansı arttığından ve bu yaklaşımlarda komplikasyon oranlarının daha yüksek görülmesi nedeniyle hastalar kulak burun boğaz kliniğine danışılmalıdır. Kord vokallerin ayrıntılı incelenmesi sonrası kordların hareketlilik durumuna göre operasyon planı daha dikkatli çizilmelidir. Hastanın geliş semptomları cerrahi yaklaşımı etkilemese de postoperatif trakeomalazi, emboli gibi komplikasyonların habercileri olası nedeniyle nefes darlığı, disfaji, trakea basısı, vena cava süperiyor sendromu görülen hastalarda dikkatli olmakta yarar vardır. Substernal guatrli hastalarda guatr seviyesi dikkatli belirlenmeli ve aortik ark ve karina seviyesini geçen vakalarda median sternotomi ve torakotomi gerekliliğinin belirgin arttığı unutulmamalıdır. Rekürren sinir paralizileri ve diğer komplikasyonlar dikkate alındığında operasyonu genel cerrahi kliniği ile koordineli uygulamak yararlı olacaktır. Substernal guatrli hastalarda doğru değerlendirme, doğru seçim, doğru cerrahi teknikle hastaları gereksiz median sternotomi ve torakotomiye bağlı komplikasyonlardan korumak mümkün olacaktır.

Çalışmamızda hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. MTG: Konsept, veri toplama, analiz ve literatür taraması; AM: Tasarım, yazma ve kritik inceleme; TA: Denetim ve materyaller aşamalarında araştırmayı desteklemiştir. Diğer yazarlar çalışma tasarımında yer alması ve makalenin son halini onaylamıştır. Bu çalışmada Dr. Mustafa Tolga Gürgen'in tıpta uzmanlık tezinden oluşturulmuştur.

#### Kaynaklar

- Katlic MR, Wang C, Grillo HC. Substernal goiter. *Ann Thorac Surg.* 1985;39:391-9.
- Falor WH, Kelly TR, Jackson JB. Intrathoracic goiter. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;604-10.
- Ladenson PW, Vineyard GL, Pinkus GS, Ridgway EL. Sequestered substernal goiter. *Arch Intern Med.* 1983;143:1015-7.
- Katlic MR, Grillo HC, Wang CA. Substernal goiter: analysis of eighty Massa Husetts General Hospital cases. *Am J Surg.* 1985;283-7.
- Bashist B, Ellis K, Gold RP. Computerized tomography of intrathoracic goiters. *Am J Roentgenol* 1983;140:455-60.
- Park HM, Tarver RD, Siddiqui AR, Schauwecker DS, Wellmann HN: Efficacy of thyroid scintigraphy in the diagnosis of intrathoracic goiter. *Am J Roentgenol.* 1987;148:527-9.
- Melliore D, Saada F, Etienne G, Bacquemin JP, Bonnet F. Goiter with severe respiratory compromise: evaluation and treatment. *Surgery.* 1988;103:367-73.
- Newman E, Shaha AR, Substernal goitre. *J Surg Oncol.* 1995;60:207-12.
- Grondin SC, Bueenaventura P, Luketich JD. Thoracoscopic resection of an ectopic intrathoracic goiter. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1697-8.
- De Perrot E, Fadel O, Mercier P, Farhamand D, Fabre S, Mussot et al. Surgical Management of mediastinal goiters: When is a sternotomy required? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55:39-45.
- Netterville JL, Coleman SC, Smith JC, Smith MM, Day TA, Burkey BB. Management of substernal goiter. *Laryngoscope.* 1998;108(11 Pt 1):1611-7.
- Kaya S, Taştepe I, Kaptanoğlu M, Yüksel M, Topcu S, Cetin G. Management of intrathoracic goitre. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;28(2): 85-9.
- Mussi F, Ambrogni MC, Iaconi P, Spinelli C, Miccoli P, Anzeletti CA. Mediastinal goiters: when the transthoracic approach? *Acta Chir Belg.* 2000;103:59-63.
- Morchik JM, Materazzi G. The necessity for a thoracic approach in thyroid surgery. *Arch Surg.* 2000; 135:467-72.
- Ozpolat B, Buyukasik O, Osmanoglu G, Dogan S, Kargıcı H. Is cervicotomy enough for removal of retrosternal goiters? *Turk J Med.* 2008;38:561-5.
- Wilson A.G, O'Mara R.E. Uptake tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. Falk SE. *Thyroid Disease: Second Edition.* Lippincott. Raven. Philadelphia. 1997;8:113-1.
- Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W et al. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid.* 2000;10:235-9.
- Tomimori EK, Camargo RY, Bisi H, Medeiros-Neto G. Combined ultrasonographic and cytological studies in the management of thyroid nodules. *Biochimie.* 1999; 81:447-51.
- Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound.* 2000;28:347-52.
- O'Donnell AL. Hyperthyroidism: systemic effects and differential diagnosis. Falk SE. *Thyroid Disease: Second Edition.* Lippincott Raven. Philadelphia 1997; 14:241-52.

GERİ ÇEKİLDİ