



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt/Volume:29

Sayı/Number:2

Yıl/Year:2015



ISSN : 1300-6622

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt: 29 Sayı: 2 Yıl: 2015

Yayın No: 09.0100.0000.000/BY.016.108.827

ISSN: 1300 - 6622

1. Baskı

Derginin Sahibi : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına Sahibi - Baş Editör, Prof. Dr. Gamze ÇAPA KAYA

Editör : Prof. Dr. Canan ÇOKER

Sorumlu Müdür : Prof. Dr. Erdem ÖZKARA

Editörler Kurulu : Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN, Prof. Dr. Hatice DURAK, Prof. Dr. İzge günal, Prof. Dr. Reyhan UÇKU, Prof. Dr. Salih KAVUKÇU, Prof. Dr. Tunç ALKIN, Prof. Dr. Zeynep GÜLAY, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Erdem ÖZKARA, Prof. Dr. Sezer UYSAL, Prof. Dr. Taner K. ERDAĞ, Prof. Dr. Koray ATİLA

Teknik Kurul : Yunus KARSLI

Yönetici Editör : Işık EZBER

Yönetim Yeri : T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İzmir

Yayının Türü : Yılda en az üç kez yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir.
4 ayda bir yayımlanır.

Dergi URL : <http://www.journalagent.com/deutip>

Yazışma Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi - Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu - İnciraltı 35340 İzmir
Tel: (232) 412 22 63
e-posta: tipdergisi@deu.edu.tr

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne aittir.

Dergide yayımlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dergide yayımlanan makaleler kaynak gösterilmeden kullanılamaz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

Basım Yeri : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

Basım Tarihi : 28 Nisan 2016

Basım Adedi : 160 adet

Basım Yeri Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası
DEÜ Tınaztepe Kampüsü 35390 Buca - İZMİR
Tel: 0(232) 301 93 00 - Fax: 0(232) 301 93 13

İçindekiler

Araştırma Yazıları

Akut Myeloid Lösemi Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi, Şerife Solmaz Medeni, Ömür Gökmen Sevindik, Celal Acar, Doğuş Türkyılmaz, Süreyya Yiğit Kaya, İnci Alacacioğlu, Özden Pişkin, Fatih Demirkan, Güner Hayri Özsan, Mehmet Ali Özcan, Bülent Ündar.65 - 69

Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Çocuklarda Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Başarısını Öngörmedeki Rolü, Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Fatih Güllbey Kaya, Sedat Karakoç, Figen Çelebi Çelik, Ömer Demir, Mustafa Seçil, Aykut Keçi.71 - 77

Olgu Sunumları

Medial Kantal Bölgeden Eksternal Uzanım Gösteren Dev Sinonazal İverted Papillom: Olgu Sunumu, İbrahim Çukurova, Erhan Demirhan, Süreyya Hikmet Koçcu, Suat Kaptaner. 79 - 83

Parkinsonizmle Seyreden Bir Multipl Skleroz Olgusu, Derya Kaya, Egemen İdiman85 - 87

Yazara Bilgi I - IV

Akut Myeloid Lösemi Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Şerife Solmaz MEDENİ¹, Ömür Gökmen SEVİNDİK², Celal ACAR², Doğuş TÜRKYILMAZ², Süreyya Yiğit KAYA², Sunay TUNALI², İnci ALACACIOĞLU², Özden PİŞKİN², Fatih DEMİRKAN², Güner Hayri ÖZSAN², Mehmet Ali ÖZCAN², Bülent ÜNDAR²

¹ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, İzmir

ÖZ

Amaç: Akut Myeloid Lösemide (AML) konvansiyonel sitogenetik, FISH analizi ve moleküler genetik testler (FIt-3,NPM 1, inv 16 gibi) tedavi stratejisinde önem taşımaktadır. Çalışmamızda AML tanılı hastalarımızın sitogenetik ve moleküler sonuçları ile tedavi yanıtlarını değerlendirdik.

Yöntemler: Çalışmamıza Temmuz 2006-Haziran 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi hematoloji kliniğinde AML tanısı konan 140 hasta alınmıştır.

Bulgular: Ortanca izlem süresi 14,4 ay olan olguların 68'i kadın(%48,6), 72'si erkek (%51,4) olup ortanca yaş 53 idi. Sitogenetik sonuçları değerlendirildiğinde olgulardan 85'i (%60,7'si) normal sitogenetikli,15 olguda bakılmamış (%10,7), 18 olguda yetersiz sitogenetik (%12,9) 14 olguda (%9,8) kompleks karyotip, 2 olguda trizomi 8, 2 olguda 11q, 1 olguda t(8;21), 1 olguda t(15;17), 1 olguda 5q, 1 olguda t(1;18) saptandı. Olgularımızdan 65 tanesine moleküler test (FIt-3, NPM1,inv16) yapılmış olduğu görüldü. Kırk yedi olgu moleküler yönden negatif, 8 olgu NPM1 pozitif,10 olgu ise FIt-3 pozitif olarak saptandı. Ortanca 14.4 aylık izlem süresi sonunda %70 olgunun ex olduğu ve nedenleri incelendiğinde ise %40,7 sinin hastalık nedeni ile, %30.6 sinin enfeksiyon nedeni ve %28.7 sinin de diğer nedenlerden dolayı olduğu tespit edildi. Ortanca sağkalım 11±1,4 aydı. 3 yıllık sağkalım %22, 5 yıllık sağkalım %19'du. Hastalısız sağkalım 10±1,2 ay saptandı.

Tartışma: Hastalarımızın moleküler ve sitogenetik verileri tam olmamakla beraber, NPM 1 pozitif olan hasta grubumuzun en iyi prognoza sahip olduğu görülmüştür. Bununla beraber 65 yaş ve altı hasta grubumuzun tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir. Literatür incelendiğinde de sonuçlarımızın benzer olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, FIt-3, NPM1, inv16

ABSTRACT

Objective: Conventional cytogenetics, FISH analysis and molecular genetic testing (FIt-3, NPM 1,as inv 16) are important at treatment strategies for Acute Myeloid Leukemia (AML). In our study, we evaluated the cytogenetic and molecular results of the patients with AML together with their treatment response.

Methods: One hundred forty patients diagnosed as AML in the hematology clinic of Dokuz Eylul University Faculty of Medicine between July 2006-June 2014 were included in this study.

Results: Median follow-up period was 14.4 months, 68 patients were female (48,6%), 72 were male (51,4%) and the median age was 53. When cytogenetic results were evaluated: cytogenetics was normal in 85 cases (60,7%), not checked in 15 cases (10.7%),

Şerife Solmaz MEDENİ
Bozyaka Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
Hematoloji BD
İZMİR

inadequate in 18 cases (12.9%). Fourteen patients (9.8%) had complex karyotype, trisomy, 2 had trisomy 8, 2 had 11 q, 1 had t(8;21), 1 had t(15;17), 1 had 5q, 1 had t(1;18). Molecular tests (Flt-3, NPM1, inv16) were performed in 65 patients. Forty seven patients were negative while 8 patients were NPM1 positive and 10 patients were Flt-3 positive. At the end of 14,4 months (the median follow-up period) 70% of cases were ex. The cause of deaths was the disease itself for 40,7%, infection for 30,6% and other factors for 28,7%. The median survival was 11±1.4 months. Three year survival rate was 22%, five year survival was rate 19%. Disease-free survival time was found to be 10±1.2 months.

Conclusion: Although the molecular and cytogenetic data do not exist for all patients, the group of patients with positive NPM has been shown to have the best prognosis. Therapeutic responses of patients younger than 65 years have been observed to be better. The literature was also found to show similar results.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, Flt-3, NPM1, inv16

Akut Myeloid Lösemide (AML) klasik konvansiyonel sitogenetik ve FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon) analizi; lösemi tanısı, prognozu ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde klinik tanıya büyük destek sağlamaktadır. Ayrıca prognozu belirlemede yol gösterici olan moleküler genetik testler de (Flt-3, NPM 1, inv 16 gibi) oldukça güncel olup tedavi stratejisinde önem taşımaktadır. Biz de bu çalışmamızda AML tanısı alan hastalarımızı sitogenetik ve moleküler sonuçları ile tedavi yanıtlarını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Temmuz 2006 ve haziran 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi tıp fakültesi hematoloji kliniğinde akut myeloid lösemi (AML) tanısı olarak tedavi edilen 140 hasta alındı. AML tanısı alan hastaların demografik, klinik, sitogenetik ve moleküler özellikleri, AML indüksiyon, konsolidasyon tedavilerinin tüm sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine etkileri retrospektif olarak incelendi. İstatistik analizde SPSS 15 programı kullanıldı.

BULGULAR

Ortanca izlem süresi 14.4 ay (min 1 ay, max 96 ay) olan olguların 68'i kadın (%48,6), 72 si erkek (%51,4) olup ortanca yaş 53 ±15,3 (17-83) idi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar sonuçları incelendiğinde tanı anında Hb ortanca değeri 8,5± 1,8 g/dL (4,1-16 g/dL), WBC ortanca değeri 37,910³/μL (0,510³/μL - 28010³/μL), PLT ortanca değeri 72 10³/μL (10 10³/μL-439 10³/μL), LDH ortanca değeri 637 U/L (128-3892 U/L) olarak gözlendi.

Tanıdaki sitogenetik sonuçları değerlendirildiğinde olgulardan 85'i (%60,7'si) normal sitogenetikli, 15 olguda bakılmamış olduğu (%10,7), 18 olguda yetersiz sitogenetik (%12,9), 14 olgunun (%9,8) kompleks karyotipli, 2 olguda trizomi 8, 2 olguda 11 q, 1 olguda t(8;21), 1 olguda t(15;17), 1 olguda 5q, 1 olguda t(1;18) saptandı (Tablo I).

Olgularımızdan 65 tanesine moleküler test (Flt-3, NPM1, inv16) yapılmış olduğu görüldü. 47 olgu moleküler yönden normaldi, 8 olgu NPM1 pozitif, 10 olgu ise Flt-3 pozitif olarak saptandı. Flt-3 pozitif hastalara bakıldığında 9 tanesinin Flt-3 ITD pozitif, 1 tanesinin ise Flt-3 D835 pozitif olduğu görüldü. 4 hastada ise Flt-3 pozitifliği dışında aynı zamanda Npm 1 pozitif olduğu saptandı. (Tablo II)

Tablo I. Sitogenetik sonuçlar

Sitogenetik sonuç	Hasta sayısı	%
Normal	85	60.7
Yetersiz	18	12.9
Bakılmamış	15	10.7
Kompleks karyotip	14	9.8
Trizomi 8	2	1.4
11q	2	1.4
t(8;21)	1	0.7
t(15;17)	1	0.7
5q	1	0.7
t(1;18)	1	0.7

Tablo II. Moleküler tetkik sonuçları

Moleküler sonuç	Hasta sayısı	%
Negatif	47	72,3
Flt-3	10	15,3
Npm 1	8	12,3

Tablo III. FISH sonuçları

FISH sonuçları	Hasta sayısı	%
Negatif	97	69,2
Bakılmamış	28	20
t(15;17)	7	5
t(8;21)	4	2,85
5q	4	2,85

Tanıdaki FISH (t(15;17), t(8;21), 5q, inv 16) sonuçları incelendiğinde ise 97 olguda FISH negatif, 28 olgunun FISH bakılmamış, 7 olguda t(15;17), 4 olguda t(8;21), 4 olguda ise 5q pozitif olduğu görüldü (Tablo III).

Hastaların ilk kür ile tam yanıt (CR) durumuna bakıldığında 101 hastanın (%72,1) CR, 34 hastanın (%24,3) yanıtı, 5 hastanın (%3,6) ise indüksiyon tedavisi sırasında kaybedildiğinden yanıt durumunun değerlendirilemediği saptandı. Hastalardan 38 olgunun relaps (%27,1), 13 olgunun refrakter (%9,3) olduğu görüldü.

Ortanca 14,4 aylık izlem süresi sonunda %70 olgunun ex olduğu ve nedenleri incelendiğinde ise %40,7 sinin hastalık nedeni ile, %30,6 enfeksiyon nedeni ve %28,7 sinin de diğer nedenlerden dolayı olduğu tespit edildi. Moleküler tetkiklerin sonuçlarına göre Flt-3 pozitif tespit edilen 10 hastadan 6 tanesinin hastalık relapsı nedeni ile ex olduğu görüldü. Aynı zamanda NPM1 pozitif olan 4 hasta ise yaşıyor. NPM1 pozitif olan 8 olgudan ise 1'inin ex olduğu görülmüştür.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortanca sağkalım 11±1,4 aydı. 3 yıllık sağkalım %22, 5 yıllık sağkalım %19 idi.

Moleküler testi yapılan 65 hastanın sağkalım açısından alt grup analizi yapıldığında NPM-1 pozitif olan grupta ortanca sağkalım ulaşılamamış olup, Flt-3 pozitif olan grupta ortanca sağkalım 11±3,4 ay, her ikisi de negatif olan grupta ise ortanca sağkalım 18±8 ay olarak saptanmakla

beraber istatistiksel anlamlılık taşıyordu ($p=0,35$). Tüm hastalarda bakılan hastaliksız sağkalım 10±1,2 ay saptandı.

Olgularımız yaşlarına göre 65 yaş ve altı, 65 yaş üstü olarak alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde 110 hastanın(%78,6) 65 yaş ve altı, 30 hastanın 65 yaş üstü olduğu görüldü. Bu gruplar arasında yapılan sağkalım analizinde 65 yaş altı hastaların sağkalımı 11±1,7 ay, 65 yaş üstü hastalarda ise 5±4,5 ay olup $p<0,04$ ile istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaliksız sağkalım ise 65 yaş ve altı grupta 10±1,3 ay, 65 yaş üstü grupta 5±2,6 ay olup istatistiksel anlamlılık yoktu ($p= 0,07$).

Hastalarda 65 yaş üstü grupta indüksiyon tedavisi olarak 5+2, 65 yaş altı grupta ise 7+3 tedavi protokolu kullanılmıştı. Konsolidasyon tedavisinde ise 65 yaş üstü grupta orta doz ARA-C, 65 yaş altı grupta high doz ARA-C tedavisi kullanılmıştı.

TARTIŞMA

Akut miyeloid lösemi (AML), sito ve moleküler genetik olarak tanımlanmış alt gruplardan oluşur. Kromozomal bantlama tekniği kullanılarak yapılan analizlerde AML'li vakaların yaklaşık %55'inde sitogenetik anormallikler tespit edilmiştir. Bu anormallikler sayısal değişiklikler olabilecekleri gibi, dengeli veya dengesiz translokasyonlar da olabilir. Normal karyotipe sahip %85'in üzerinde vakada ise, moleküler analizlerle tekrarlanan genetik anormallikler bulunmuştur (1,2,3).

Sitogenetik ve gen mutasyon anormalliklerine (Flt-3, MLL, NPM1 ve CBF) göre risk grupları açısından AML iyi, orta ve kötü prognostik gruplar olarak tanımlanır ve hangi hastaların allojenik kemik iliği naklinden fayda göreceği buna göre belirlenir (4).

Flt-3, fms-benzer tirozin kinaz, bir transmembran tirozin kinaz reseptörü olup, normalde hematopoetik progenitorlerde ifade edilir, Flt-3 mutasyonu ile sürekli aktivasyonu hücre proliferasyonuna yol açar. Flt-3 anormallikleri, internal tandem duplikasyonlar (Flt3-ITD), tirozin kinaz domain nokta mutasyonları (Flt3- TKD) ve nadir jugstamembran domain mutasyonları şeklindedir (5,6). Prognostik olarak kötü Flt-3 ITD mutasyonu tüm hastaların %25-35'inde gözlenir. Oysa daha nadir

rastlanan Flt3-TKD mutasyonunun prognostik önemi halen tartışmalıdır. Bizim olgularımızdaki Flt-3 pozitif olgular incelendiğinde 10 olgu (%15) pozitif olarak saptandı. Flt-3 pozitif hastalara bakıldığında 9 tanesinin Flt-3ITD pozitif, 1 tanesinin ise Flt-3 D835 pozitif olduğu görüldü.

5q35 kromozomunda N P M1 nucleosposmin genindeki mutasyonlar, normal karyotipi olan AML'li vakalarda en sık rastlanan moleküler anormalliktir (7). NPM1 mutasyonlu AML, normal karyotipe sahip erişkin AML'li vakaların yaklaşık %50'sinde rastlanır (8). NPM1 tek başına tespit edilmesi iyi prognostik özellik taşır (9). Vakaların %40'ında ilave olarak Flt3-ITD pozitifliği de tespit edilmiştir ve bunlarda prognoz daha kötüdür (10). Bu yüzden de tüm vakalarda her ikisi de bakılmalıdır. Bizim vakalarımızda da NPM1 pozitifliği 8 hastada (%12,3) olup, bunlardan 4 tanesinde aynı zamanda FLT-3 pozitifliği de tespit edilmiştir.

CBF, granülositik farklılaşmadan sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür. CBF mutasyonlarının iki tipi vardır: İlki DNA bağlanmasını ve diğer CBF proteinlerin dimerizasyonunu etkiler, diğeri ise CEBPA fonksiyonunun tamamen kaybına yol açacak CBF proteininin erken sonlanmasına yol açar (11). Diğer risk faktörleri olmaksızın CBF mutasyonlu AML'li vakalarda prognoz iyidir (12). Bizim vakalarımızda CBF pozitif vaka saptanmamıştır.

Moleküler testi yapılan 65 hastanın sağkalım açısından alt grup analizi yapıldığında NPM-1 poz olan grupta ortanca sağkalıma ulaşılabilmiş olup, Flt-3 poz olan grupta ortanca sağkalım 11±3,4 ay, her ikisi de negatif olan grupta ise ortanca sağkalım 18±8 ay olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar literatür verilerini destekler şekilde olup NPM 1 pozitif olgular daha iyi prognozludur.

Mosna ve arkadaşları, CBF pozitif 15-79 yaş arasındaki 192 AML vakasını incelediklerinde 10 yıllık sağkalımları %63,4, 10 yıllık hastaliksiz sağkalım ise %54,8 olarak saptamışlardır. Kompleks karyotip anomali sağkalımı etkilerken, K1T D816 mutasyonu taşıyan hastaların sadece t(8:21) olanlara göre prognozu daha kötü olarak bulunmuş. Yoğun konsolidasyon tedavisi alan yaşlı

hastaların az bir kısmında uzun süreli sağkalım görülmüştür (13).

Ostronoff ve arkadaşları NPM1 pozitif/Flt3-ITD negatif erişkin AML hastalarında yaşın önemine dikkat çekmişlerdir. SWOG çalışmasında 55-65 yaş arasındaki NPM1 pozitif/Flt3 ITD negatif olan grupta 2 yıllık sağkalım %70 iken, bu genotipi taşımayanlarda %32'dir. (istatistiksel olarak anlamlı $p<0,01$). 65 yaş üstü grupta NPM1 pozitif/Flt3 ITD negatif olanlarda 2 yıllık sağkalım %27, bu genotipi taşımayanlarda ise 2 yıllık sağkalım %16'dır (istatistiksel anlamlılık yok). Bu çalışmaya göre NPM1 pozitif/Flt3 ITD negatif genotip 55-65 yaş arasında favorabl prognostik faktörken, 65 yaş üstünde bu gösterilememiştir (14).

19 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde toplam sağkalım ve hastaliksiz sağkalım verileri incelendiğinde Flt3-ITD mutasyonu taşıyan grup unfavorabl olup, NPM1 ve CBF mutasyonu olan grup ise aksine favorabl olarak gösterilmiştir (15). Bizim olgularımızda da NPM1 mutasyonu taşıyan vakaların uzun sağkalım süresi taşıdığı gösterilmiş olup literatürü desteklemektedir.

AML teşhis ve tedavisinde gereken sitogenetik ve moleküler tetkiklerle olgular stratifiye edilmeli ve bu doğrultuda tedavi yönü belirlenmelidir (16).

Sonuç olarak tüm hastalarımızda moleküler ve sitogenetik verileri tam olmamakla beraber ulaşılmış olan veriler ışığında NPM 1 pozitif olan hasta grubumuzun en iyi prognoza sahip olduğu görülmüştür. Bununla beraber 65 yaş ve altı hasta grubumuzun tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir. Literatür incelendiğinde de sonuçlarımızın benzer olduğu görülmüştür. AML vakalarının risk grubu tedavi başında sitogenetik ve moleküler tetkiklerle iyi belirlemeli, hastalara bu doğrultuda uygun yoğun indüksiyon, konsolidasyon tedavileri verilmelidir. Kötü risk grubuna giren vakalarda da allogenik nakil açısından donör taramaları yapılmalı uygun donörden allogenik kök hücre nakli ile sağkalıma katkı sağlanmalıdır. Tüm bu bilgiler doğrultusunda tedaviye yön verirken hastaların yaşı ve performans durumları dikkate alınmalı tüm kararlarımız hasta bazlı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Marcucci G, Mrozek K, Bloomfield CD. Molecular heterogeneity and prognostic biomarkers in adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics. *Curr Opin Hematol* 2005;12: 68-75.
2. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/ mutated nucleophosmin (NPMc + AML): biologic and clinical features. *Blood* 2007;109: 874-85.
3. Bacher U, Schnittger S, Haferlach C, Haferlach T. Molecular diagnostics in acute leukemias. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1333-41.
4. Lowenberg B. Acute myeloid leukemia: the challenge of capturing disease variety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;1-11.
5. Schiffer CA. Molecular characterization of AML: a significant advance or just another prognostic factor? *Best Prac Res Clin Haematol* 2008;21:621-8.
6. Mills KI. Gene expression profiling for the diagnosis and prognosis of acute myeloid leukaemia. *Front Biosci* 2008;13:4605-16.
7. Falini B, Mecucci C, Tiacci E. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med* 2005;352:254-66.
8. Falini B, Mecucci C, Saglio G. NPM1 mutations and cytoplasmic nucleophosmin are mutually exclusive of recurrent genetic abnormalities: a comparative analysis of 2562 patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93:439-42.
9. Dohner K, Schlenk RK, Habdank M, Scholl C, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005; 106:3740-6.
10. Verhaak RG, Goudwaard CS, van PW, Bijl MA, et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia: association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood* 2005;106:3747-54.
11. Haferlach T. Molecular genetic pathways as therapeutic targets in acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;400-11.
12. Frohling S, Schlenk RF, Stolze I. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol* 2004;22:624-33.
13. Mosna F, Papayannidis C, Martinelli G. Complex karyotype, older age, and reduced first-line dose intensity determine poor survival in core binding factor acute myeloid leukemia patients with long-term follow-up. *Am J Hematol.* 2015; 10:1002.
14. Ostronoff F, Othus M, Lazenby M, Estey E. Prognostic Significance of NPM1 Mutations in the Absence of FLT3-Internal Tandem Duplication in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia: A SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council Report. *J Clin Oncol.* 2015;10:1200.
15. Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2014;10:1279-86.
16. Lin TL, Williams T, He J, Aljaitawi OS. Rates of complete diagnostic testing for patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Med.* 2015 ;10:1002-1006.

Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Çocuklarda Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Başarısını Öngörmedeki Rolü

ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY FINDINGS FOR PREDICTING EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY SUCCESS IN CHILDREN

Serdar ÇELİK¹, Ozan BOZKURT¹, Fatih Gülbey KAYA², Sedat KARAKOÇ¹, Figen ÇELEBİ ÇELİK³, Ömer DEMİR¹, Mustafa SEÇİL², Aykut KEFİ¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZ

Amaç: "Extracorporeal shock wave lithotripsy" (SWL) çocuk böbrek taşlarında ilk basamak tedavi seçeneğidir. Fakat birden çok seans ve anestezi gerekliliği gibi bazı dezavantajları mevcuttur. Bunu önlemek adına son yıllarda SWL başarısını öngören çalışmalar artmaktadır.

Yöntem: Aralık 2009- Mayıs 2014 tarihleri arasında böbrek taşı nedenli SWL uygulanan ve bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki olan 34 çocuk hasta değerlendirildi. Hastalar iki grupta değerlendirildi. Grup 1'de BT tetkikinde insidental böbrek taşı saptanan ve SWL uygulanan, Grup 2'de ise başarısız SWL sonrası, mini-perc öncesi çekilen BT'de taşı korunan çocuk hastalar değerlendirildi. BT'de taşın çapı, hounsfield units (HU) değeri ile cilt-taş mesafesi (SSD) ölçüldü. Ortalama HU değerleri (HUave) hesaplandı. Veriler SWL başarısına göre karşılaştırıldı. Başarılı SWL tamamen taşsızlık olarak değerlendirildi.

Bulgular: Grup 1'de SWL başarılı 8 hasta, başarısız 4 hasta olmak üzere toplam 12 hasta, Grup 2'de SWL başarısız 22 hasta değerlendirildi. Grup 1'de SWL başarılı ve başarısız grupların ortalama HUave değerleri sırası ile 601,7 ve 996,9HU saptandı ($p<0,05$). Otuzdört hastada yapılan ROC analizinde HUave cut-off değeri 750HU olarak saptandı (AUC=0,856). HUave 750 değerine göre SWL başarısı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı (OR=7,06, $p=0,013$). SWL başarısına etki eden faktörler HUmin, HUmax, HUave ve taş çapı olarak saptandı. SSD değerinde ise anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma ve sonuç: Sonuç olarak, taş çapı ve HU değerleri çocuk böbrek taşlarında SWL başarısını öngören faktörlerdir. Gereksiz SWL tedavilerini önlemek adına SWL öncesi BT değerlendirmesinin prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, Bilgisayarlı tomografi (BT), "Extracorporeal shock wave lithotripsy" (SWL), "Hounsfield units" (HU), Böbrek taşı

ABSTRACT

Introduction: Extracorporeal-shock-wave-lithotripsy (SWL) is the first-line treatment option in pediatric kidney stones. However, there are some

Serdar ÇELİK
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji AD
İZMİR

disadvantages such as multiple sessions and anesthesia requirements. To avoid this, in recent years, the number of studies that are predicting SWL success were increased.

Methods: Between December 2009-May 2014, 34 children were evaluated by computed-tomography(CT) and they were treated with SWL for kidney stones. The patients were divided into two groups. In Group 1, patients with kidney stones that were detected incidentally in CT examination were applied SWL treatment. In Group 2, patients had kidney stones that protected in CT examination after failed SWL treatment and before mini-perc treatment. Stone-diameter, hounsfield units (HU) and skin-to-stone distance (SSD) were measured in CT. The average of HU values (HUave) were calculated. All data were compared to according to the SWL success. SWL success was considered completely stone-free (SF).

Results: 12 patients (8 had success and 4 had unsuccess) were evaluated in Group 1; 22 patients (all had unsuccess) were evaluated in group 2. In Group 1, HUave values of SWL success and unsuccess patients were detected as 601,7HU and 996,9HU respectively($p<0,05$). ROC analysis was performed for 34 patients and cut-off value of HUave was found to be 750HU(AUC=0,856). SWL success rates were compared according to 750HUave and statistically significant difference was found (OR=7,06, $p=0,013$). HUmin, HUmax, HUave and stone-diameter values were predictors for SWL success. There was no difference in SSD.

Discussion and conclusion: As a result, stone-diameter and HUvalues were success predictors for SWL in pediatric kidney stones. In order to avoid unnecessary SWL treatments, evaluation with CT before SWL treatment should be supported by prospective studies.

Keywords: Children, Computed tomography (CT), Extracorporeal shock wave lithotripsy (SWL), Hounsfield units (HU), Kidney Stone

1980'lerden bu yana üriner sistem taş hastalığı tedavisinde extracorporeal shock wave lithotripsy (SWL) önemli bir yer tutmaktadır (1). SWL, çocuk yaş grubunda yüksek (%98'e varan) taşsızlık oranları sağlamaktadır (2). Bu yüzden çocukluk çağı taş hastalığı tedavisinde daha güvenli ve daha az invaziv olan SWL, ilk basamak tedavi seçeneğidir (2-5). SWL başarısı birçok faktöre bağlıdır. Bunlar; taşa bağlı, hastaya bağlı ve böbreğe bağlı faktörlerdir (6). Özellikle taşa ve böbreğe bağlı faktörleri değerlendirirken intravenöz pyelografi (İVP) geçmişte önemli bir yer tutmuştur. Yapılan çalışmalarda İVP'de infundibulopelvik açı, infundibuler uzunluk ve infundibuler genişlik ölçümleri ile SWL başarısı arasında ilişki araştırılmış ve anlamlı sonuçlar saptanmıştır (7). Son yıllarda ise üriner sistem taş hastalığı tanısında bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanıma girmesiyle, İVP'nin kullanımı azalırken BT'nin kullanımı artmıştır. Fakat BT'nin çocuk hastalardaki kullanımı hala tartışmalıdır. BT kullanımıyla birlikte SWL başarısını öngören çalışmalar da artmıştır. Hounsfield ünitesinin (HU) ölçümü de bu çalışmaların başında gelmektedir. Ayrıca taş boyutu ve taş yükü ile birlikte cilt-taş mesafesi (SSD) ve Hounsfield dansitesi (HD) gibi başka ölçüm yöntemleri de tanımlanmıştır (8,9).

Bu çalışmanın amacı çocuk yaş grubunda başarısız SWL oranlarını azaltmak adına SWL öncesi çekilen BT'de taş çapı, HU, HD ve SSD ölçümlerinin SWL başarısına etkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Aralık 2009 - Mayıs 2014 tarihleri arasında BT'sinde böbrek taşı olan ve SWL uygulanan çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki farklı grupta değerlendirildi. Grup 1'de taş dışı endikasyon nedeniyle BT çekilen ve insidental böbrek taşı saptanarak kliniğimizde SWL uygulanan çocuk hastalar mevcutken, Grup 2'de SWL'den fayda görmeyen, mini-perc öncesi BT'sinde taşın işlem öncesine göre aynı kaldığı ve tamamen korunduğu çocuk hastalar mevcuttu. Bu iki grup çocuk hastalar retrospektif tarandı. Staghorn, >20mm ve multiple taşı olan hastalar, SWL sonrası taşa yer değişikliği, boyutunda azalma ya da parçalanma gösteren Grup 2 hastalar ile BT'sinde üriner ve iskelet anomalisi saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Abdominal BT, karaciğer kubbesinden pubis eklemine kadar, pencere genişliği 2mm olacak şekilde 120kV 100mA 64-slice computed tomography scanner (Brilliance 64, Philips, Best,

the Netherlands) ile çekilmişti. Ölçümler taşın BT'de en büyük çapının olduğu planda (longitudinal ya da transvers), kemik penceresinde ve %400 büyük büyütmede radyolog tarafınca yapıldı. Taşın en büyük boyutu ölçüldü, sonra taşın en düşük yoğunluklu ve en yüksek yoğunluklu alanlarından HU değerleri ölçüldü. Seri ölçümler sonucu taşın en yüksek HU değeri (HUmax) ve en düşük HU değeri (HUmin) saptandı. Bu iki değerlerin ortalaması (HUave) hesaplandı. HD, HUmax'ın en büyük taş çapına oranı olarak hesaplandı (10). SSD, Pareek ve arkadaşları tarafınca tarif edilen koronal plan ile sagittal plan arasındaki 45 derecelik açı ile taş merkezinden cilde olan mesafe ölçülerek hesaplandı (11). Hastalara sedo-analjezi altında ortalama 2,62 seans (1-3 seans, 2000-6000 vuru) SWL yapıldı. Tüm tedaviler Elmed Lithotripsy Systems (Elmed, Ankara, Turkey) ile uygulandı. Taşın fragmentasyonu işlem süresince floroskopi ile takip edildi. İşleme çocuk hastalarda standart olan 13kV ve 60/dakika frekans ile başlandı. Maksimum 20kV olacak şekilde 2000 vuru ile seanslar tamamlandı. Her seans sonrası taşın yeri ve fragmentasyonu direkt üriner sistem (DUS) grafisi ile takip edildi. Sonraki seansa DUS grafisine göre karar verildi. Seanslar birer hafta ara ile uygulandı. Son seanstan altı hafta sonra çekilen DUS ya da IVP ile SWL başarısı değerlendirildi. Başarı, tamamen taşsızlık (stone-free(SF)) saptanması olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİK

Grup 1 ve 2 hastalar genel demografik ve BT verilerine göre değerlendirildi. Grup 1'deki olgular SWL başarısına göre başarılı ve başarısız olarak iki alt grupta karşılaştırılarak incelendi. Daha sonra grup 1 ve 2 deki tüm hastalar SWL başarısına göre karşılaştırılarak değerlendirildi. Karşılaştırılan hastaların sürekli verilerinin (yaş, HUmin, HUmax, HUave, taş boyutu, HD ve SSD) normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ve hasta sayısı düşük gruplar Mann-Whitney U test ile karşılaştırıldı. SWL seans sayısı gibi kategorik veriler ise Pearson χ^2 test ile karşılaştırıldı. ROC Curve analiz yöntemi ile cut-off değer ve sensitivite ve spesifite oranları saptandı. İstatistiksel analiz yöntemleri Statistical Package for Social Sciences, version 20,0 (SPSS, Chicago, Ill) software programı kullanılarak değerlendirildi ve $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada böbrek taşı olan 34 çocuk hasta değerlendirildi. Grup 1'de BT tetkiki olup da SWL uyguladığımız 12 çocuk hasta mevcut iken, grup 2'de miniperc uyguladığımız tamamen SWL dirençli 22 hasta mevcuttu. Hastaların gruplara göre demografik verileri Tablo I'de verilmiştir. Tüm hastaların ortalama yaşı 7,02 (1,09-17,7 (min-max)) yıl, ortalama taş çapı 10,84mm ve ortalama HUave değeri 891,13HU olarak ölçüldü. Tüm taşların 8'i alt pol, 7'si orta kaliks, 2'si üst pol ve 17'si renal pelvis taşıydı. Grup 1 hasta verileri ayrıca incelendi (Tablo I). Grup 1'deki 12 hastanın 8'inde SWL başarılı iken 4 hastada SWL başarısız saptandı. Grup 1 alt pol taşları ile alt pol dışı yerleşimli (orta kesim, üst pol ve renal pelvis) taşlar arasında SWL başarısına göre değerlendirme yapıldığında; alt pol (3 hasta) ve alt pol dışı (9 hasta) taşlarda SWL başarı oranları sırası ile %66,6 ve %66,6 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Grup 1'deki hastalar yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde ise sırası ile <5 (4 hasta), 5-10 (4 hasta) ve >10 (4 hasta) yaş aralıklarındaki SWL başarı oranları %75, %75, %50 olarak saptanmış olup yapılan analizde yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak <10 yaş hastalarda SWL başarı oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Gruplar arası hastaların taş çapı, HU değerleri ve SSD değerleri incelendi. Grup 1 içindeki SWL başarılı ve başarısız alt grupların taş çapı, HD ve SSD değerlerinde anlamlı farklılık saptanmazken; HUmin ($p=0,042$), HUmax ($p=0,041$) ve HUave ($p=0,027$) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo I). Grup 1 ve 2'deki tüm hastalar SWL başarısına göre SWL başarılı ve başarısız alt grupların HD ve SSD değerlerinde anlamlı farklılık saptanmazken; HUmin ($p=0,003$), HUmax ($p=0,004$), HUave ($p=0,003$) ve taş çapı ($p=0,014$) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo II). HUave değeri esas alınarak 34 hastada yapılan ROC analizinde AUC değeri 0.856 saptandı. ROC analizinde 750 HUave değerinin %75 sensitivite ve %75 spesifite gösterdiği belirlendi. Literatürle uyumlu olan 750 HUave değeri cut-off değer olarak alındığında; ≤ 750 HU olan hastalarda (12 hasta), >750 HU olan hastalara (22 hasta) göre SWL başarısında (OR) 7,06 kat artış olduğu gözlendi ($p=0,013$).

Tablo I. Grup 1 ve Grup 2 hastaların demografik verileri ve bu verilerin ortalama değerleri. Grup 1 hastaların SWL başarısına göre istatistiksel analiz sonuçları.

	Grup 1 (n=12)			p değeri	Grup 2 (n=22)
	Başarılı	n	Ortalama değer ± SS		Ortalama değer ± SS
Yaş	Başarılı	8	7,4 ± 5,3	0,497	6,3 ± 5,2
	Başarısız	4	10,3 ± 7,4		
SWL seans	Başarılı	8	2,38 ± 0,9	0,180	2,64 ± 0,58
	Başarısız	4	3 ± 0		
HUmin (HU)	Başarılı	8	477,8 ± 177,1	0,042	773,7 ± 284,1
	Başarısız	4	868,2 ± 263		
HUmax (HU)	Başarılı	8	725,7 ± 196,4	0,041	1180,5 ± 488,2
	Başarısız	4	1125,5 ± 306,8		
HUave (HU)	Başarılı	8	601,7 ± 178,5	0,027	977,1 ± 354,2
	Başarısız	4	996,9 ± 283,6		
Taş boyutu (mm)	Başarılı	8	8,2 ± 2	0,269	12 ± 4,4
	Başarısız	4	9,6 ± 1,4		
Cilt-taş mesafesi (SSD) (mm)	Başarılı	8	52,1 ± 29,8	0,734	41,5 ± 12,4
	Başarısız	4	53,8 ± 25,5		
HD (HU/mm)	Başarılı	8	94,2 ± 36,2	0,396	106,8 ± 46,6
	Başarısız	4	121,2 ± 43		
Cinsiyet	5 kız, 7 erkek				11 kız, 11 erkek
Taş tarafı	5 sol, 7 sağ				14 sol, 8 sağ

Tablo II. Tüm hastalar (Grup 1 ve 2) arasında SWL başarılı ve başarısız hastaların ortalama verileri ile bu veriler arasındaki istatistiksel analiz sonuçları.

	SWL başarılı grup (Grup 1 SWL başarılı hastalar) (n=8) Ortalama değer ± SS	SWL başarısız grup (Grup 1 ve 2 SWL başarısız hastalar) (n=26) Ortalama değer ± SS	p değeri
Yaş	7,4 ± 5,3	6,9 ± 5,6	0,715
SWL seansı	2,38 ± 0,9	2,69 ± 0,55	0,402
HUmin (HU)	477,8 ± 177,1	788,3 ± 278,1	0,003
HUmax (HU)	725,7 ± 196,4	1172,1 ± 460,4	0,004
HUave (HU)	601,7 ± 178,5	980,2 ± 339,2	0,003
Taş boyutu (mm)	8,2 ± 2	11,7 ± 4,1	0,014
Cilt-taş mesafesi (SSD) (mm)	52,1 ± 29,8	43,4 ± 15,1	0,612
HD (HU/mm)	94,2 ± 36,2	109 ± 45,5	0,503

TARTIŞMA

SWL öncesi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile SWL başarısının öngörüldüğü çalışmalar; önceleri DUS ve İVP gibi görüntüleme yöntemleri ile sınırlıyken, BT'nin kullanıma girmesiyle bu tür çalışmalarda artış gözlenmiştir. Geçmiş çalışmalarda, İVP'de infindibulopelvik açı, infindibuler uzunluk ve infindibuler genişlik ölçülmüş olup sırası ile <70 derece, >3cm ve <5mm saptanan hastalarda SWL başarısının daha düşük olduğu gösterilmiştir (7).

SWL, çocukluk çağı üriner sistem taşlarında %98'lere varan başarı oranları ile ilk basamakta tercih edilen tedavi seçeneğidir (2,12-14). Hatta bu yöntemin erken yaş çocuklarda, staghorn taşlarda bile etkili olduğu gösterilmiştir (15,16). Fakat yine de taş yükü (boyutu ve sayısı) tedavi seçimini etkileyen önemli bir faktördür. <2cm taşlarda başarı oranı %90 civarında iken taş yükü arttıkça taşsızlık oranı azmakta, ek girişim artmaktadır (6). Taşın yeri de SWL başarısını etkileyen faktörlerden biridir. Özellikle alt pol taşlarında, orta kesim, üst pol ve renal pelvis taşlarına göre SWL'nin başarı oranı düşmektedir. Yapılan bir çalışmada alt pol taşlarında SWL başarısı %60 saptanmış olup >2cm alt pol taşlarında taş yükünün de artışıyla birlikte bu oran %33'lere düşmüştür (17). Bizim çalışmamızda taş boyutu arttıkça SWL başarısında azalma saptanmıştır. Taşın lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde ise SWL başarısında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat bu sonucun çıkmasında hasta sayısının azlığı etken olmuş olabilir.

Yaş ile SWL başarısı arasında ters orantılı ilişki varlığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bunlardan birinde yaş aralığı; <5yaş, 5-10 yaş ve >10 yaş olarak alınmış olup erken yaş grubunda SWL başarısı daha yüksek saptanmıştır (18,19). Fakat yine de her yaş grubundaki başarı oranı, çocuk üriner sistem mesafesinin daha kısa olması nedeniyle erişkinlerden daha yüksek düzeylerde (2). Bizim çalışmamızda da bu yaş aralıkları değerlendirilmiş olup erken yaş grubunda SWL başarısının daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir. Fakat bu oran hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlam bulamamıştır. Taş boyutu, SWL başarısını doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Yapılan bir

çalışmada <10 mm taşlarda %82 SWL başarısı saptanmışken bu oran 11-20mm taşlarda %69'a ve >20mm taşlarda %58'e düşmektedir (20). Bizim çalışmamızda <20mm taşlar çalışmaya dahil edilmiştir. Fakat yine de taş boyutu ile SWL başarısı arasındaki anlamlı ilişki istatistiksel analiz sonuçlarına yansımıştır ($p<0,05$).

Taşların kırılabilirlik derecesindeki değişiklikler SWL başarısında farklılıklara yol açmaktadır (21). Taş kırılabilirliğini öngörebilmek adına BT'de HU ve HD değerleri ölçülmektedir. HU değeri ile SWL sonrası taşsızlık oranları arasında anlamlı sonuçlar saptanmıştır (8,9,22). Yapılan bir çalışmada <750HU ve <1,1 cm olan taşlarda <3 seans ESWL uygulaması sonrası taşsızlık oranı %90 iken, >750HU ve >1,1 cm taşlarda >3seans SWL ile ancak %60 taşsızlık oranı sağlanabilmiştir (23). Daha önce erişkin hasta grubunda yapmış olduğumuz çalışmada HUave cut-off değerini 750HU olarak saptamıştık ve >750HU saptanan hastalarda SWL başarısının %20,2 olduğunu göstermiştik (8). Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada ise 600HU değeri cut-off değer olarak saptanmış olup, <600HU olan hastalarda SWL başarısı %82,1 iken >600HU olan hastalarda bu oranın %20'ye düştüğü saptanmıştır (9). Bizim sonuçlarımız değerlendirildiğinde ise böbrek taşlarında HUmin, HUmax, HUave ve taş çapının SWL başarısında etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 750 HUave değerinin cut-off değer olarak saptanmış olması ile birlikte hem bu çalışmamızda hem de önceki erişkin çalışmamızda ≤ 750 HUave değeri saptanan hastalarda SWL başarısının >750 HUave değeri saptanan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda böbrek taşlarında HU ve body-mass-index (BMI)'nin SWL başarısında bağımsız etkenler olduğu saptanmıştır (8,24). SSD değeri de obeziteden etkilenen bir değer olup BMI gibi SWL başarısını etkilemektedir. >10cm SSD saptanan hastaların SWL başarısının daha olumsuz olduğu gösterilmiştir (11). Erişkinlerde BMI gibi obezite göstergesi olan SSD çalışmamızda değerlendirilmiş olup anlamlı farklılık saptanmamıştır. SSD'nin çocuk yaş grubunda erişkinlerdeki gibi sadece obeziteden değil, büyüme eğrisinden de etkilendiği, bu yüzden SWL öncesi SSD

değerinin erişkinlerde kullanımının daha doğru bir yaklaşım olacağı sonucuna varılmıştır.

Retrospektif verilerin değerlendirildiği kısıtlı hasta sayısına sahip bu çalışma bize BT'de taş dansitesi hakkında bilgiler veren HU değerlerinin ölçümü ile SWL başarısının öngörülebilir olduğu sonucunu vermiştir. Taş çapının SWL başarısındaki önemi tekrar gösterilmiş olup, SSD ölçümünün ise çocuk yaş grubunda erişkinlerdeki gibi bağımsız etken olmadığı saptanmıştır. Ayrıca erken yaş çocuklukta SWL başarısının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak, çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı tanısında düşük doz kontrastsız BT kullanımının anestezi altında uygulanan başarısız SWL oranlarını azaltmada; taş çapı, SSD ve HU gibi önemli bilgiler verebileceği akılda tutulmalı ve bu gibi çalışmaların prospektif çalışmalarla desteklenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Chaussy C, Schmiedt E. Shock wave treatment for stones in the upper urinary tract. *Urol Clin North Am* 1983;10:743-750.
- 2- Gofrit ON, Pode D, Meretyk S, et al. Is the pediatric ureter as efficient as the adult ureter in transporting fragments following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi larger than 10 mm.? *J Urol* 2001;166:1862-1864.
- 3- Tekin I, Tekgul S, Bakkaloglu M, Kendi S. Results of extracorporeal shock wave lithotripsy in children using the Dornier MPL 9000 lithotriptor. *J Pediatr Surg* 1998Aug;33(8):1257-1259.
- 4- Brinkmann OA, Griehl A, Kuwertz-Bröking E, Bulla M, Hertle L. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. Efficacy, complications and long-term follow-up. *Eur Urol* 2001;39:591-597.
- 5- Rodrigues Netto N Jr, Longo JA, Ikonomidis JA, Rodrigues Netto M. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol* 2002;167:2164-2166.
- 6- Lingeman JE, Newman D, Mertz JH, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy: the Methodist Hospital of Indiana experience. *J Urol* 1986;135:1134-1137.
- 7- Elbahnasy AM, Clayman RV, Shalhav AL, et al. Lower-pole caliceal stone clearance after shockwave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy, and flexible ureteroscopy: impact of radiographic spatial anatomy. *J Endourol* 1998;12:113-119.
- 8- Celik S, Bozkurt O, Kaya FG, et al. Evaluation of computed tomography findings for success prediction after extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary tract stone disease. *Int Urol Nephrol*. 2015Jan;47(1):69-73.
- 9- El-Assmy A, El-Nahas AR, Abou-El-Ghar ME, Awad BA, Sheir KZ. Kidney stone size and hounsfield units predict successful shockwave lithotripsy in children. *Urology*. 2013Apr;81(4):880-884.
- 10- Nakada SY, Hoff DG, Attai S, Heisey D, Blankenbaker D, Pozniak M. Determination of stone composition by non-contrast spiral computed tomography in the clinical setting. *Urology* 2000;55:816-819.
- 11- Pareek G, Hedican SP, Lee FT Jr, Nakada SY. Shock wave lithotripsy success determined by skin-to-stone distance on computed tomography. *Urology* 2005;66:941-944.
- 12- Kroovand RL. Pediatric urolithiasis. *Urol Clin North Am* 1997;24:173-184.
- 13- Ather MH, Noor MA. Does size and site matter for renal stones up to 30-mm in size in children treated by extracorporeal lithotripsy? *Urology* 2003;61:212-215.
- 14- Demirkesen O, Tansu N, Yaycioglu O, Onal B, Yalcin V, Solok V. Extracorporeal shockwave lithotripsy in the pediatric population. *J Endourol* 1999;13:147-150.
- 15- Lottmann HB, Traxer O, Archambaud F, Mercier-Pageyral B. Monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of staghorn calculi in children. *J Urol* 2001Jun;165:2324-2327.
- 16- Shukla AR, Hoover DL, Homsy YL, Perlman S, Schurman S, Reisman EM. Urolithiasis in the low

- birth weight infant: the role and efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 2001;165:2320-2323.
- 17- Lingeman JE, Siegel YI, Steele B, Nyhuis AW, Woods JR. Management of lower pole nephrolithiasis: a critical analysis. *J Urol* 1994;151:663-667.
- 18- Aksoy Y, Ozbey I, Atmaca AF, Polat O. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using a mpl-9000 lithotripter. *World J Urol* 2004;22:115-119.
- 19- Kalorin CM, Zabinski A, Okpareke I, White M, Kogan BA. Pediatric urinary stone disease – does age matter? *J Urol* 2009;181:2267-2271.
- 20- Muslumanoglu AY, Tefekli A, Sarilar O, Binbay M, Altunrende F, Ozkuvanci U. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. *J Urol* 2003;170:2405-2408.
- 21- Dretler SP. Stone fragility—a new therapeutic distinction. *J Urol* 1988;139:1124-1127.
- 22- Pareek G, Armenakas NA, Fracchia JA. Hounsfield units on computerized tomography predict stone-free rates after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 2003;169:1679-1681.
- 23- Gupta NP, Ansari MS, Kesarvani P, Kapoor A, Mukhopadhyay S. Role of computed tomography with no contrast medium enhancement in predicting the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary calculi. *Br J Urol Int* 2005;95:1285-1288.
- 24- Pareek G, Armenakas NA, Panagopoulos G, Bruno JJ, Fracchia JA. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. *Urology* 2005;65:33-36.

Medial Kantal Bölgeden Eksternal Uzanım Gösteren Dev Sinonazal İverted Papillom: Olgu Sunumu

GIANT SINONASAL INVERTED PAPILOMA WITH EXTERNAL EXTENSION THROUGH MEDIAL CANTHAL AREA: A CASE REPORT

İbrahim ÇUKUROVA, Erhan DEMİRHAN, Süreyya Hikmet KOZCU, Suat KAPTANER

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, İzmir

ÖZ

İverted papilloma (İP) seyrek görülen, benign sinonazal bir tümördür. Lokal invazyon, sık rekürrens ve malignitenin eşlik etmesi İP'nin özellikleridir. Bu olguda, altmış üç yaşında, burun tıkanıklığı ve sol medial kantallık bölgede kitle şikayetleri ile başvuran hasta sunuldu. Endoskopik muayene ve bilgisayarlı tomografi görüntüleme ardından biyopsi yapıldı. Histopatolojik değerlendirme ile İP tanısı konuldu. Endoskopik genişletilmiş sol medial maksillektomi uygulandı. Ameliyat esnasında ve ameliyattan sonra herhangi komplikasyon gözlenmedi. Bu olgu sunumuyla sinonazal inverted papillomanın nadir de olsa nazal kaviteden dışarıya uzanım göstererek eksternal kitle ile prezente olabileceği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İverted papilloma, nazal tümörler, tek taraflı burun tıkanıklığı

ABSTRACT

Inverted papilloma (IP) is a rarely seen benign sinonasal tumor. Local invasion, high recurrence rate and co-existence of malignancy are features of IP. Sixty three year-old patient admitted with the complaints of nasal obstruction and left medial cantal mass was described in this paper. After endoscopic nasal examination and computed tomography imaging, biopsy was performed. IP was diagnosed after histopathological examination. Extended endoscopic medial maxillectomy was performed. No complication was observed intra-operatively or post-operatively. In this case report, it is emphasized that IP could rarely be presented with external mass extending out from the nasal cavity.

Keywords: Inverted papilloma, nasal neoplasms, unilateral nasal obstruction.

Süreyya Hikmet KOZCU

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Baş Boyun Cerrahisi Kliniği
İZMİR

İverted papilloma (İP), nazal kavite ve paranasal sinusların mukozasından kaynaklanan benign karakterde bir tümördür. Sık rekürrens, lokal destrüksiyon kapasitesi ve skuamöz hücreli kanser ile ilişkisi üç ana

karakteristiğidir (1). Paranasal tümörlerin %0,5 – 4'ünü oluşturan bu nadir tümör, sıklıkla unilateral yerleşimli ve polipoid görünümündedir (2,3). Sıklıkla lateral nazal duvardan kaynaklanan bu tümör yakın anatomik

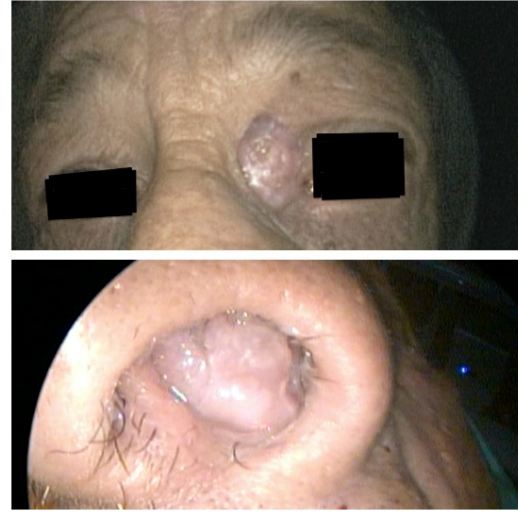
komşuluğu nedeniyle nazolakrimal sisteme, orbitaya ve kraniuma invazyon yapabilmektedir (4-7). Nadiren nazolakrimal sistemden kaynaklanan İP'ler eksternal medial kantale kitle şeklinde bulgu verebilse de literatür taramamızda nazal kaviteden kaynaklanarak eksternal kitleye yol açmış bir adet İP olgusu saptadık (8). Bu sunumda, eksternal kitleye yol açmış sinonazal İP olgusunun klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları ve tedavi yaklaşımı literatür eşliğinde irdelenmiştir.

OLGU SUNUMU

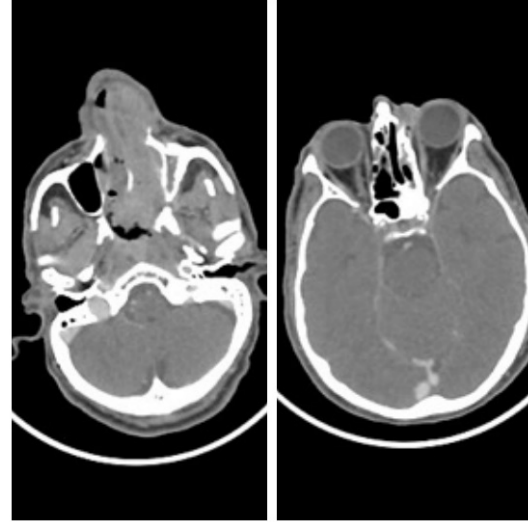
Altmış üç yaşında erkek hasta iki yıldır önce tek taraflı başlayan ve giderek artan burun tıkanıklığı, sol orbita medial kantale bölgede kitle şikâyetleri ile polikliniğimize başvurdu. Hasta bir yıldır şikâyetlerinin giderek arttığını ancak bu şikâyetler nedeniyle daha önce hastaneye başvurmadığını belirtti. Endoskopik muayenesinde sol nazal pasaj, kitle nedeniyle tama yakın oblitereydi. Kitlenin sol koanadan sağ nazal pasaja uzandığı izlendi. Ayrıca hastanın sol medial kantale bölgede üst punktum medialinde kitle mevcuttu (Resim 1). Bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde özellikle nazal pasajın ön kesiminde sol tarafı tamamen dolduran, nazofarenksten dönerek sağ nazal pasaja doğru uzanan; iç yapısı hafif heterojen kontrastlanma gösteren ön arka uzunluğu yaklaşık 7,5 cm, aksiyel planda genişliği 2 - 2,5 cm arası kitle izlendi. Kitlenin sol nazal kemik lateral kesimde destruksiyona neden olarak sol medial kantale bölgeden cilde uzandığı izlendi. (Resim 2). Bilateral nazal pasajdaki ve medial kantale bölgedeki kitleden yapılan multipl insizyonel biyopsilerin sonucu İP olarak rapor edildi.

Hastaya genel anestezi altında endoskopik genişletilmiş medial maksillektomi operasyonu planlandı. Operasyon sırasında kitlenin sol orta konka yapışma yeri anteriorunda lateral nazal duvardan kaynaklandığı izlendi. Kitlenin sol nazal pasajı tamamen doldurup nazofarenksten dönerek sağ nazal pasajı oblitere ettiği ve superiorda nazal kemik medialindeki mukozaya, nazal kemik ve cildi erode ederek eksternal uzanım gösterdiği izlendi. Kitle endoskopik genişletilmiş sol medial maksillektomi ile cilt de spesmene dahil edilerek tamamen çıkarıldı. Sol medial kantale bölgedeki cilt defekti primer onarıldı. Hastanın operasyon sonrası patoloji

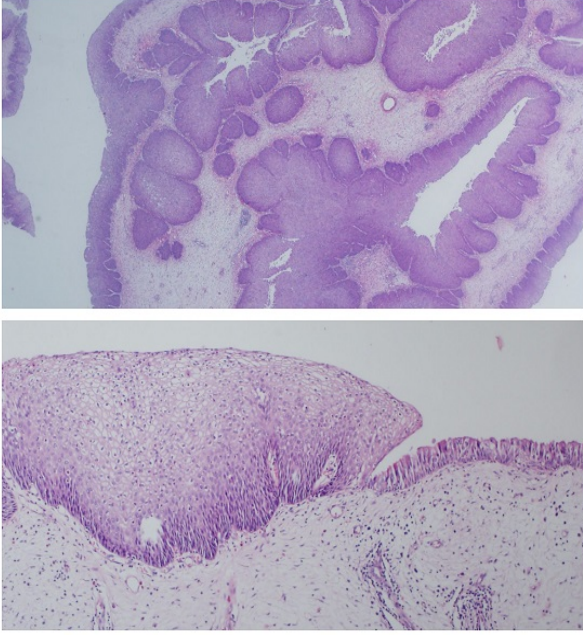
prepatlarında içeri doğru büyüme paternine sahip sinonazal papilloma özelliğinde olduğu saptandı. Spesmende malignite odağı tespit edilmedi ve postoperatif patoloji sonucu inverted papilloma olarak rapor edildi (Resim 3).



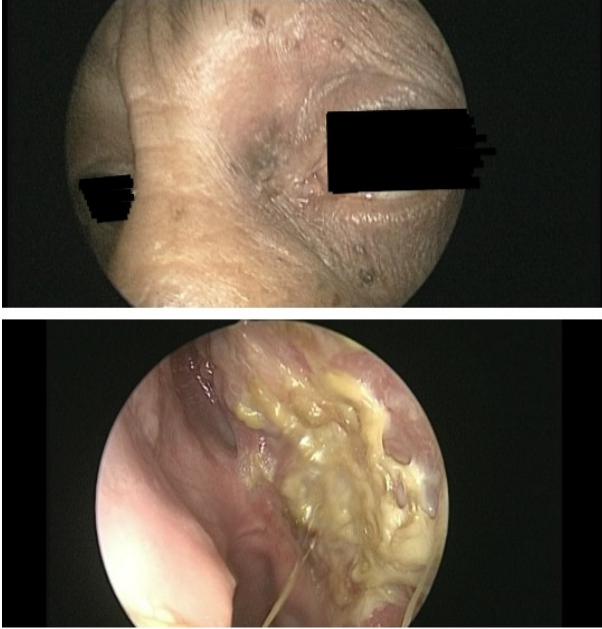
Resim 1. Sol nazal pasajdan ve medial kantale bölgeden eksternal uzanım gösteren tümöral kitle



Resim 2. Aksiyel bilgisayarlı tomografi kesitleri. Tümöral kitlenin sol nazal pasajı tamamen doldurduğu ve koanayı geçerek diğer nazal pasaja uzanımı (soldaki resim) ve kemik destruksiyonu ile eksternal uzanımı (sağdaki resim) görülmektedir



Resim 3. Postoperatif histopatolojik kesitler (H&E). Küçük büyütmede inverted büyüme paterni gösteren sinonazal papillom (üstteki resim) ve nazal döşeyici epitel ile papilloma ait epitelin geçişi (alttaki resim) görülmektedir.



Resim 4. Postoperatif 6.hafta da medial kantel bölge (üstteki resim) ve nazal endoskopik görünüm (alttaki resim)

Hasta postoperatif üçüncü gününde tamponları çekilerek taburcu edildi. Hastaya iki hafta profilaktik antibiyoterapi ve sodyum klorürlü nazal lavaj uygulandı. Erken postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyona rastlanmayan hastanın postoperatif 6 ay takibinde herhangi bir problem saptanmadı (Resim 4).

TARTIŞMA

İP, %11 oranında malign transformasyon gösterebilir. Rekürrens insidansı %20 – 47 arasında değişmektedir.(4) Genellikle maksiller sinüs ve lateral nazal duvar kaynaklıdır. Olguların %80'inden fazlası sinüsleri ve nazal boşluğu beraber tutar; %5'inde yalnızca sinüs tutulumu izlenmektedir (3-7,9). Hastamızda kitle sol lateral nazal duvar kaynaklı olup kitle her iki nazal pasajı oblitere etmekteydi. İP olgularının etiolojisinde sigara, allerjenler, kimyasal maddeler, kronik rinosinüzit ve human papilloma virüs enfeksiyonu suçlanmakla birlikte nedeni halen tam olarak bilinmemektedir (10). Olgumuzda 80 paket/yıl sigara içimi öyküsü mevcuttu. Semptomlar, tutulan anatomik lokalizasyon ve kitle etkisine göre farklılıklar göstermekle birlikte, tek taraflı burun tıkanıklığı en sık rastlanan semptomdur (10). Olgumuzun tek taraflı burun tıkanıklığı ilk şikâyeti iken zaman içinde giderek artan çift taraflı burun tıkanıklığı, koku alamama, sol burun deliğinde ve sol göz medial kantel bölgede kitle şikâyetleri eklenmiştir.

İP'nin belirgin büyüme potansiyeli vardır. Eğer ihmal edilirse nazofarenks, orbita, kafa tabanı, orta kulak gibi çevre komşu anatomik bölgelere yayılma ihtimali vardır (11). Orbita ve çevre dokuları kemik yıkımı yahut nazolakrimal sistem yolu ile yayılarak invaze eder (12). Olgumuzun yaklaşık iki yıldır ihmal ettiği şikâyetleri mevcut olup, sol nazal kemik medialindeki mukoza, sol nazal kemik ve üzerini saran cildi invaze eden kitle medial kantel bölgeden dışarı uzanmıştır. Olgumuzda nazolakrimal sistem tutulumu yoktu ve bu yüzden epifora şikâyeti diğer şikâyetlerine eşlik etmiyordu.

Lakrimal direnç sistemi ve orbitaya ait patolojiler medial kantel kitlelerin en önemli nedenleri arasındadır (13). Literatürde, lakrimal keseye ait tümörlerin medial kantel bölgeye eksternal uzanım yaparak bulgu verdiği olgular rapor edilmiştir (14). Nazal ve paranasal tümörler

nadiren orbita invazyonu veya nazolakrimal sistem invazyonu ile veya olgumuzda olduğu gibi kemik destrüksiyonu ile medial kantale bölgeye uzanım göstererek medial kantale kitle şeklinde prezente olabilirler. Medial kantale kitleye neden olmuş az sayıda sinonazal İP tanılı olgu rapor edilmiş olup literatür taramamızda cildi geçerek eksternal uzanım yapmış bir adet olgu saptadık (8). Yüz altmış sekiz İP olgusunun sunulduğu bir seride medial kantale kitleye neden olan sadece bir olgu rapor edilmiştir (15). Bu bölgeye kemik destrüksiyonu ile uzanan İP olgularının malignite ile birlikteliği daha sıktır (13). Ancak her iki nazal pasajı oblitere etmesi ve nazal kemik destrüksiyonu yapmasına rağmen olgumuzda eşlik eden malignite saptanmamıştır.

Cerrahi müdahalenin şekli, klinik ve radyolojik değerlendirmeye dayanarak planlanır. Malignite olsun ya da olmasın rekürrens oranını düşürmek için İP'de primer tedavi, agresif cerrahi rezeksiyondur. Endoskopik veya eksternal yaklaşım (lateral rinotomi) ile yapılan medial maksillektomi kabul gören tedavi seçenekleridir. Midfasial degloving yaklaşımının tarihi değeri olsa da, teknolojik gelişmeler endoskopik yaklaşımları eşit başarı oranı ve düşük rekürrens ile güvenli prosedürler haline getirmiştir (16-17). Hastamızda endoskopik yaklaşımla tümör sınırları güvenli bir şekilde belirlenerek geniş cerrahi eksizyon açısından endoskopik medial maksillektomi tercih edilmiştir. Hastamız postoperatif 6. ayında sorunsuz olarak izleme devam etmektedir.

İleri yaş tek taraflı burun tıkanıklığı, koku alamama şikayetleri olan hastalarda İP'den şüphelenilmeli, nazal endoskopi ve BT yapılmalıdır. Eksternal ya da endoskopik yaklaşım açısından fikir birliği olmasa da olgumuzda cerrahi sınırlar geniş tutularak tümörün endoskopik rezeksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem güvenli olması, kısa süreli hastanede yatış süresi ve operasyon sonrası yüzde insizyon skarı olmaması açısından tercih edilmiştir.

SONUÇ

Medial kantale bölgeden eksternal uzanım gösteren kitlelerin ayırıcı tanısında malignitenin eşlik etmediği inverted papillom gözardı edilmemeli ve bu olgularda

endoskopik yaklaşımın tedavi seçeneklerinden biri olduğu akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Clarke SR, Amedee RG. Schneiderian papilloma. J La State Med Soc 1997;149:310-5.
2. Outzen KE, Grontveld A, Jorgensen K, Clausen PP, Ladefoged C. Inverted papilloma: incidence and late results of surgical Treatment. Rhinology 1996; 34: 114-8.
3. Kraft M, Simmen D, Kaufmann T, Holzmann D. Long-term results of endonasal sinus surgery in sinonasal papillomas. Laryngoscope 2003; 113: 1541-7.
4. Bajaj MS, Pushker N. Inverted papilloma invading the orbit. Orbit. 2002;21:155-9.
5. Elner VM, Burnstine MA, Goodman ML, Dortzbach RK. Inverted papillomas that invade the orbit. Arch Ophthalmol 1995; 113:1178-83.
6. Anderson KK, Lessner AM, Hood I, et al. Invasive transitional cell carcinoma of the lacrimal sac arising in an inverted papilloma. Arch Ophthalmol 1994;112:306-7.
7. Tomazic PV, Stammberger H, Habermann W, Schmid C, Koele W, Mokry M et al. Aggressive inverted papilloma with intracranial invasion and short malignization time. Skull Base Rep. 2011 Nov;1(2):111-4.
8. Bakhshae M, Talebmehr M, Taiebi Meibod N, Razmara N. A case of neglected inverted papilloma with invasion to the skin. Dentomaxillofac Radiol. 2007;36(4): 245-8.
9. Phillips PP, Gustafson RO, Facer GW. The clinical behavior of inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses: report of 112 cases and review of the literature. Laryngoscope 1990;100:463-9.
10. Pasquini E, Sciarretta V, Farneti G, Modugno GC, Ceroni AR. Inverted papilloma: report of 89 cases. Am J Otolaryngol 2004; 25: 178-85.
11. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology, 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders; 2002, pp 321-2.
12. Gustafson C, Einhorn E, Scanlon M, Morgenstern K, Howlett P, Cohen N. Synchronous verrucous carcinoma

- and inverted papilloma of the lacrimal sac: Case report and clinical update. *Ear Nose Throat J* 2013; 92:10-11.
13. Friedman DP, Rao VM, Flanders AE. Lesions causing a mass in the medial canthus of the orbit: CT and MR features. *AJR Am J Roentgenol* 1993 May;160(5):1095-9.
 14. Erickson BP, Modi YS, Ko MJ, Hussain RM, Gomez-Fernandez C, Johnson TE. Transitional cell-type papillary carcinoma of the lacrimal sac manifesting as a medial canthal skin lesion. *Orbit* 2014;33:378-81.
 15. Osborn DA. Nature and behaviour of transitional tumors in the upper respiratory tract. *Cancer* 1970;25:50-60.
 16. Chaudhry I, Taiba K, Al-Sadhan Y, Riley F. Inverted Papilloma Invading the Orbit Through the Nasolacrimal Duct: A Case Report. *Orbit*, 2005; 24: 135-139.
 17. Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: Safety and efficacy. *Am J Otolaryngol* 2001;22: 87-99.

Parkinsonizmle Seyreden Bir Multipl Skleroz Olgusu

A CASE OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH PARKINSONISM

Derya KAYA¹, Egemen İDİMAN²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZ

Multipl skleroz, santral sinir sistemini etkileyen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. İntansiyonel tremor dışında parkinsonizm gibi diğer hareket bozuklukları, MS'da enderdir. Parkinsonizm, bazal gangliyonlarda dopamin eksikliğine yol açan derin gri cevher hastalığı olarak tanımlanan bir hareket bozukluğudur. Multipl skleroz ve parkinsonizm arasındaki ilişkiyi altta yatan demiyelinizan süreçle açıklamaya çalışan bazı çalışmacılar olduğu gibi bu birlikteliğin raslantısallığını anlatan çalışmalar da vardır. Bu yazıda MS tanısından üç yıl sonra parkinsonizmi gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, parkinsonizm

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory disease that affects the central nervous system. Except intention tremor, other movement disorders such as parkinsonism are less frequent in MS. Parkinsonism is a movement disorder, defined as deep gray matter disorder which leads to dopamine deficiency in basal ganglia. There are some studies for parkinsonism in MS that attempt to characterize its relation with the underlying demyelinating process, on the other hand, some others describing the reasons for coincidence. We here present a man whose parkinsonism developed three years after MS.

Keywords: multiple sclerosis, parkinsonism

Derya KAYA

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Geriatri BD
35340 İnciraltı
İZMİR

Multipl skleroz (MS) ve parkinsonizm birlikteliği ender görülen bir durumdur. MS lezyonlarının parkinsonizme neden olup olamayacağı ya da bu iki klinik tablonun koincidental bir durum olup olmadığı tartışmalıdır. Literatürde parkinsonizm ve MS arasında nedensel ilişkiler kuran olgu sunumları yanında Parkinson hastalığı bulgularının MS plaklarının yerleşim yeri ile ilişkili olarak agrave olduğunu bildiren ya da

kortikosteroid tedavisi ile parkinsoniyen bulgularda azalma bildirilen olgu sunumları da mevcuttur.

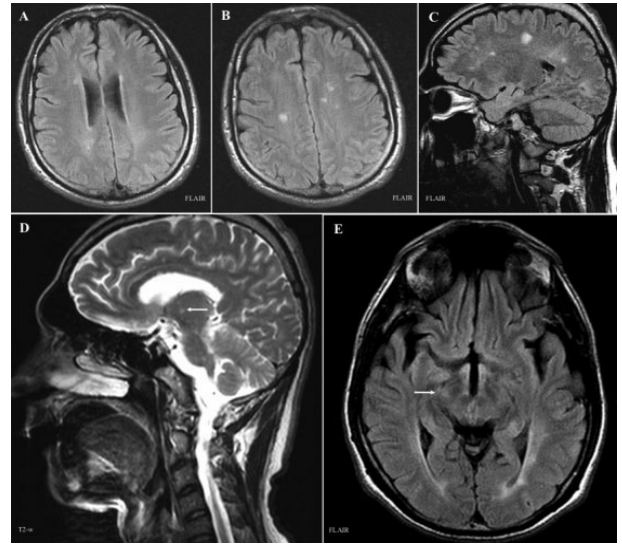
Bu bildiride multipl skleroz tanısı ile izlenmekten parkinsonizm semptomları gelişen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Olgudan bilimsel bir yazıda sunulacağına dair onam alınmıştır.

Daha önce bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan 52 yaşındaki erkek hasta, 2009'da sağ gözünde bulanık görme yakınması nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvurmuş. Yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) sonucunda multipl skleroz (MS) olarak değerlendirilen hastaya başvurduğu merkezde intravenöz kortikosteroid tedavisi uygulanmış. Hastanın yakınmaları bu tedavi ile kısmen düzelmiş. 2010 yılında ses kısıklığı, halsizlik, sağ elde uyuma yakınmaları başlayan hasta bu yakınmaları nedeniyle DEÜTF Multipl Skleroz polikliniğine başvurmuş. Nörolojik bakıda; sağda görme keskinliğinde azalma, kas gücü sağ üstte 4+/5, sağ yanda hipostezi, Babinski sağda pozitif olarak ve konuşma hipofonik olarak değerlendirildi. Diğer nörolojik bakı bulguları olağandı. Laboratuvar incelemeleri vaskülitik belirteçleri dahil normal sınırlarda saptandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) oligoklonal bandı (OKB) pozitif TipII ve immunglobulin G (IgG) indeksi 0.37 olarak bulundu. Orbita MRG'de sağ optik sinir retrobulber parçasında intensite artımı ve atrofi belirlendi. Kontrastlı çekilen beyin MRG'de bilateral periventriküler bölgede, korpus kallozumda, ponsta ve mezensefalonda kontrastlanmayan lezyonlar izlendi. Kontrastlı çekilen servikal MRG'de C2 düzeyinde demiyelinizan lezyon açısından kuşku T2 hiperintensite saptandı. Yapılan incelemelerden sonra atak olarak değerlendirilen hastaya 1 g/gün intravenöz metilprednizolon (IVMP) başlandı. Hastanın uygulanan tedavi sonrası kliniğinde büyük oranda düzelme kaydedildi. Beş ay sonra çekilen yeni beyin MRG'de yeni gelişen ve bazıları kontrastlanan plaklar saptanması üzerine hastaya glatiramer asetat 40 mg/gün subkutan tedavisi başlandı. Hastanın 2012 yılında sağ kolunda hareket azlığı, güç kaybı, hareketlerde yavaşlama ve ses kısıklığında artış ve denge bozukluğu ortaya çıktı. Nörolojik bakıda bradimimi, bradikinezi ve hipofoni, sağ üstte belirgin bilateral rijidite, sağ hemiparezi, sağda Babinski pozitifliği, alt ekstremitede azalmış vibrasyon duyusu, sağda assosiyete hareketlerde azalma ve postural instabilite saptandı. Kontrastlı çekilen Beyin MRG'de T2 flair aksiyal ve sagittal kesitlerde

periventriküler, yer yer korpus kallozuma değen, bilateral korona radiata düzeyinde ve subkortikal yerleşimli hiperintens lezyonlar ve sağ subtalamik lezyon izlendi (Şekil 1). Yalnızca parkinsoniyen bulgularında değil aynı zamanda MS ile ilişkili bulgularında da artma saptanması üzerine hasta atak olarak değerlendirildi ve 1 g/gün intravenöz metilprednizolon (IVMP) başlandı. Tedavinin ikinci günü rijiditede belirgin azalma ve assosiyete hareketlerde artış gözlemlendi. Hastanın tedavisi 7 güne tamamlandı. Tedavi öncesi Unified Parkinson's disease rating skoru (UPDRS) 14 olan hastanın pulse steroid sonrası UPDRS'si 10 olarak değerlendirildi. Hastaya semptomatik olarak ropinirol tb. 2 mg/gün başlandı ancak hastanın bu ilacı tolere edemesi nedeniyle pramipeksol tb (0,75 mg/gün) tedavisine geçildi. Pramipeksol tedavisinden kısmen fayda gören hasta halen bu ilacı kullanmaya devam etmektedir ve ataksız stabil olarak izlenmektedir.



Şekil 1. A-B) T2 flair aksiyal kesitlerde ve C) T2 flair sagittal kesitte Multipl skleroz ile uyumlu periventriküler, yer yer korpus kallozuma değen, bilateral korona radiata düzeyinde ve subkortikal yerleşimli hiperintens lezyonlar izlenmektedir. D-E T2 Ağırlıklı sagittal görüntülemelerde ve aksiyal T2 flair görüntülemelerde sağ subtalamik lezyon (ok işareti) izlenmektedir.

TARTIŞMA

MS'de parkinsoniyen tremora ilişkin ilk bildiri Fog ve Linneman tarafından 1970'de bildirilmiştir (1). 1970-2014 arasındaki literatürde MS ve parkinson birlikteliğine ilişkin 36 olgu bildirimini mevcuttur (2,3) ve bu olgulardan

1'i bizim ilk parkinsonizm-multipl skleroz olgumuzdur (4). Literatürde sunulan olguların bazılarında MS ve Parkinson tablosu arasında nedensel ilişki saptanmıştır. Genellikle MS önce başlamakta parkinsonizm bu tabloyu izlemektedir ve nörogörüntüleme bazal ganglionlar düzeyinde ya da nigrostriyatal yolak üzerinde lezyonlar gösterilmektedir. Bugün için MS'in beyaz cevher yanında kortikal ve subkortikal gri cevherdeki miyelinli lifleri etkilediği bilinmektedir, ancak konvansiyonel MRG'lerden ziyade daha hassas MRG metotları (double inversion recovery) ile bu etkilenme gösterilmektedir (5). Demiyelinizan lezyonun dopaminerjik yolu etkileyerek parkinsonizme neden olduğu düşünülmektedir. Bu varsayım dopaminerjik sistem ve demiyelinizan lezyon korelasyonu ile gösterilmiştir. Parkinsoniyen bulguların kortikosteroide yanıt vermesi de bu iki tablonun nedensel ilişkisini ortaya koymaktadır (3,6). Literatürde, nörogörüntüleme ile lezyonların gösterilemediği ve nigral-striatal yolakta etkilenme gösteren karakteristik 123-I-FP-CIT DAT scan bulguları normal olan, anti-bazal gangliyon antikoru (ABGA) pozitif olgular bildirilmiş olmakla birlikte bu antikorumların nedensel ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır (2).

Multipl Skleroz ve Parkinson birlikteliğini açıklayabilecek diğer varsayım; konkomitan MS ve parkinsonizm birlikteliğidir. Bu varsayım göre bu birliktelik tamamen raslantısaldır. Bu bağlamda en iyi dökümanite edilmiş olgu ilk kez Valkovic ve ark (2007) aittir (7). Çalışmacı kendi yorumunu hastanın immunosupressif ve kortizona yanıt vermemesi, beyin MRG'de bazal ganglion lezyonunun yokluğu ve nigral-striatal yolağın etkilenmesini gösteren karakteristik 123-I-FP-CIT DAT scan bulguları ile açıklamaktadır (7). Bu kanıtlar sonraki çalışmalarda da savunulmuştur (3,8). Daha önceki olgumuzda olduğu gibi bu olgumuzda da kortikosteroid kullanımı ile parkinsoniyen bulgularda belirgin gerileme olmuştur. Ancak DAT scan yapılamamış olması nedensel ilişkiyi ortaya koyma açısından iddialı olunamamasına yol açmıştır.

KAYNAKLAR:

1. Fog T, Linnemann F. The course of multiple sclerosis in 73 cases with computer-designed curves. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1970;47:3-175.
2. Delgado S, Baez S, Singer C, Sengun C, Sheremata WA, Papapetropoulos S. Parkinsonism/dystonia syndrome secondary to multiple sclerosis with anti-basal-ganglia antibodies. *Mov Disord* 2009;24(2):309-311.
3. Moccia M, Erro R, Montella S, Carotenuto A, Pappatà S, Orefice G. Diagnostic challenges of Parkinsonism occurring in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2014 Oct 12. [Epub ahead of print].
4. Ozturk V, Idiman E, Sengun IS, Yuksel Z. Multiple sclerosis and parkinsonism: a case report. *Funct Neurol* 2002;17:145-147.
5. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012; 11(12): 1082-92.
6. Kreisler A, Stankoff B, Ribeiro MJ, Agid Y, Lubetzki C, Fontaine B. Unexpected aggravation of Parkinson's disease by a mesencephalic multiple sclerosis lesion. *J Neurol* 2004;251:1526-7.
7. Valkovic P, Krastev G, Mako M, Leitner P, Gasser T. A unique case of coincidence of early onset Parkinson's disease and multiple sclerosis. *Mov Disord* 2007;22:2278-81.
8. Etemadifar M, Afshar F, Nasr Z, Kheradmand M. Parkinsonism associated with multiple sclerosis: A report of eight new cases and a review on the literature. *Iran J Neurol.* 2014 Apr 3;13(2):88-93.

YAZARLARA BİLGİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yılda üç kez yayınlanır. Yayınlanması istenen yazılar Editöre gönderilir. (ADRES: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Editörler Kurulu 35340 Balçova-İzmir)

Tüm yazılar danışman değerlendirmesinden sonra yayınlanır. Dergide yayınlanmış olan yazıların kısmen veya tamamen kullanımı editörün iznine bağlıdır. Yayınlanmayan yazılar iade edilmez.

Gönderilecek yazılar

Dergimiz tıp dünyasında değişik alanlarda üretilen deneysel ve klinik araştırmalar ile inceleme yazıları, olgu sunumları, derlemeler ve diğer ilgili konulardaki bilimsel yazıları bilim dünyasına kazandırmak amacıyla yayınlanmaktadır. Daha önce yayınlanmamış, yayınlanmak üzere başka bir dergide değerlendirilmekte olmayan ve her bir yazarı tarafından onaylanan makaleler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde değerlendirilmek üzere kabul edilir (Ek).

Yazılarda anlam ve yazım bakımından gerekli görülen düzeltmeler editörler veya danışmanlar tarafından yapılabilir. Yazıların dergimizde yayınlanabilmesi için belirtilen kurallara uyulması gerekmektedir.

Yayın hakkı transferi

Dergiye gönderilen yazıların yayınlanmasına karar verildiğinde yazının yayın hakkı tüm yazarları tarafından imzalanan bir belgeyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devredilir (Ek).

Etik kurallar

Hasta haklarının korunması amacıyla olgu sunumlarında isim, rumuz, hastane kayıt numarası ve tarihlerden kaçınılmalıdır. Gerekli değilse detaylar bildirilmemeli, basılacak metin hastaya gösterilerek bilgilendirilmiş onay alınmalı, **onay alındığı yazıda belirtilmelidir.**

Klinik çalışmalarda, iyi klinik ve laboratuvar uygulamaları esaslarına uyulduğu, Helsinki Bildirgesinin dikkate alındığı ve kurumsal veya bölgesel etik standartlara uyulduğu yazının yöntem bölümünde belirtilmelidir. İlaç araştırmalarında, uluslararası kabul gören kılavuzlar ve Sağlık Bakanlığının "İlaç araştırmaları hakkındaki yönetmelik"i dikkate alınmalıdır. Hayvan deneyleri için ilgili etik standartlara ilişkin açıklama yapılmalıdır.

Değerlendirme süreci

Tüm yazılar orijinallik, geçerlilik, içeriğin önemi ve tartışması düzeyinde yazar adları belirtilmeksizin konuyla ilgili iki danışman tarafından değerlendirilir. Değerlendirme süreci tamamlandıktan sonra editörün görüşü yazara iletilir.

Dergi yayın dili Türkçe olup, yazıların değerlendirilmesinde Türk Dil Kurumu'nun Yeni Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınır.

Genel İlkeler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayınlanmak üzere gönderilen yazıları aşağıdaki bölümlerde dikkate alacaktır:

Araştırma yazıları

Bilimsel bilgiye katkıda bulunan, derlenen yeni verilerin tartışıldığı araştırma yazılarıdır. Gönderilen yazılar 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 3500 sözcüğü geçmemelidir.

Gözden geçirme ve derleme yazıları

Bu yazılar genel olarak tıbbın çeşitli alanlarında önemli güncel bilgilerin tartışıldığı yazılardır. Orijinal çalışmaların verilerinin yayınlanması amaçlanmamaktadır.

Sürekli eğitim başlığı altında yer almak üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi amaçlanıyorsa beş soru ve yanıtlarının eklenmesi gerekir. Sürekli eğitim başlığında değerlendirilmek üzere editör, seçilen konuda yetkin çalışmaları olan bilim adamlarından yazı talebinde bulunabilir.

Derleme ve gözden geçirme yazıları 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 5000 sözcüğü geçmemelidir.

Olgu sunumları

Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar 150 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve resim şekiller ve kaynaklar hariç 1500 sözcüğü geçmemelidir.

Editöre mektuplar

Olgu sunumları veya kontrolsüz gözlem çalışmaları bu bölümde değerlendirilmek üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar için özet gerekmez, 500 sözcüğü geçmemelidir.

Kitap tanıtım

Tıbbın çeşitli alanlarında yayınlanan kitapların tanıtımı bu bölümde yer alır. Yazarlar da bu bölümde kitaplarının değerlendirilmesi için başvurabilirler.

Yazım biçemi

Kısaltmalar ilk geçtiği yerde açık olarak belirtilmeli, başlıklarda kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltmalar özetten sonraki bölümde bir çerçeve içinde tanımlanabilir.

II

İlaçların piyasa ismi yerine jenerik ismi yeğlenmelidir.

Hastalık isimleri, Dünya Sağlık Örgütü Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması başlıklarına uygun olarak kullanılmalıdır.

Gereksiz dipnotlardan kaçınılmalıdır.

Makale aşağıdaki başlıkları içeren bölümlerden oluşmalıdır.

Başlık

Aşağıdaki bilgileri içerir:

1. Yazının başlığı: Kısa kapsayıcı ve anlaşılır olmalıdır.
2. Yazının daha önce yayınlanıp yayınlanmadığı belirtilmelidir.
3. Yazarlara ilişkin bilgiler: Çalıştıkları kurumlar belirtilmeli ve iletişim kurulacak kişinin, tam iletişim adresi (telefon (iş, GSM), faks, e-posta adresi) yer almalıdır.

Özet

Türkçe ve İngilizce özet, bölümlü özetlerde (araştırma yazıları) 250, bölümsüz özetlerde (gözden geçirme, olgu sunumu) 150 kelimedenden daha uzun olmamalı ve bölümlü özetler aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

Amaç (Objective): Yazının birincil amacı

Gereç ve Yöntem (Material and method): Veri kaynakları, araştırma tipi, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, görüşme/değerlendirmeler ve temel ölçümler

Bulgular (Results): Ana bulgular

Sonuç (Conclusion): Doğrudan klinik uygulamalar, çıkarılacak sonuç belirtilmelidir.

Olgu sunumlarında, gözden geçirme yazılarında özetlerin yapılandırılması gerekmez.

Anahtar sözcükler (Key words): 3-10 adet Türkiye Bilim Terimleri (<http://bilimterimleri.com>)'nden seçilen anahtar kelimeler bu sayfada yer almalı, bu kurala titizlikle uyulmalıdır.

Başlık ve özetler İngilizce ve Türkçe düzenlenmelidir.

Yazının Metni

Orijinal makalelerin metinleri aşağıdaki şekilde düzenlenmelidir:

Giriş

"Giriş" diye başlık yazılmadan direkt olarak konuya geçilmelidir, giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan kaynaklar ve çalışmanın amacı kısaca yazılır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna ilişkin özellikler, kullanılan materyalin kaynağı ve değerlendirme yöntemlerinin uygulama biçimleri ve güvenilirliğine ilişkin kaynakların ayrıntılı betimlenmesini, deneklerin bilgilendirilmiş onayını ve deneysel çalışmalarda etik kurul görüşünü içerir. Yöntem çalışmaların aynen yinelenebileceği düzeyde açıklama gerektirir. Kullanılan istatistik yöntem bu bölümde belirtilir. Metinde geçecek her bir istatistik değeri, serbestlik derecesi ve olasılık değerini kapsamalıdır. Okurun bildirilen sonuçları doğrulamasına olanak verecek biçimde düzenlenmelidir. İstatistiksel eğilimler (trends), bu amaçla yapılmış istatistikler olmadıkça belirtilmemelidir.

Bulgular

Bulguları hem metin hem tabloda yinelemekten kaçınılmalıdır.

Tartışma

Araştırmalar için çalışmanın güçlü ve zayıf yanlarının belirtilerek, bulguların tartışıldığı bölümdür.

Teşekkür

Eğer varsa destekleyen, katkıda bulunan kişi ya da kurumlara ilişkin kişisel ve teknik yardımla ilgili bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Alfabetik sıra gerekmez. Kaynaklar cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı arasında uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Altı yazara kadar tümü yazılmalı, altıdan fazla yazar varsa üçü yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" ibaresi kullanılmalıdır. Dergi adlarının kısaltılması Index Medicus'a uygun olmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır.

Kaynaklar aşağıdaki gibi düzenlenmelidir.

Dergi Yazıları: Pugazhennti S, Khandelwai RL. Insulin-like effects of vanadate on hepatic glycogen metabolism in nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes 1990;39:821-827.

Kitaplar: Ravel R. Clinical Laboratory Medicine. Fourth Edition. Chicago: Yearbook Medical Publishers Inc, 1984; 265-281.

Derleme Kitaplar: Elevitch FR, Hicks GP, Microprocessors and computers in the clinical laboratory, In:Tietz NW, ed. Fundamental of clinical chemistry, third edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 1987; 254-265.

Yazar bir kuruluşta: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise testing. Safety and performance guidelines. Medl Aust 1996; 164-228.

Yazar belirtilmemişse: Cancer in South Africa (editorial). S Afr Med 1994; 84-115.

Kitaptan bölüm: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Elektronik ortamda dergi yazısı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Elektronik ortamda monograf: CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Türkçe kitap: Yazıcı O. İki uçlu duygudurum bozuklukları ve diğer duygudurum bozuklukları. Psikiyatri Temel Kitabı (1) içinde Ed: C Güleç, E Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997; 429-448.
ICD-10- Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Ed: O Öztürk, B Uluğ, Türkiye Sınır ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.

İnternet erişimi: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (Erişim tarihi 26 Haziran 2010).

Tablo, Şekil ve Resimler

Tablolar çift aralıklı olmalı, 120'den fazla yazı karakterine sahip olmamalı ve 70 sıradan daha uzun olmamalıdır. Tabloların her biri ayrı sayfalarda metin sonunda kaynaklardan da sonra yer almalıdır. Her bir tablo başlıklı olmalı ve bu başlıklar metin içinde geçiş sırasında uygun olarak romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablolar kendilerini açıklayacak biçimde düzenlenmelidir. Başka kaynaklardan veri alınmış ise izin alınmalı, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir.

Şekil başlıkları metin içinde geçiş sırasında uygun olarak numaralandırılmalıdır. Metin sonuna tablolardan sonra, şekillerden önce ayrı bir sayfaya şekiller için başlıklar adı altında yazılmalıdır.

Dijital fotoğrafların dijital fotoğraf makinesi ile çekilmiş olması tercih edilmektedir.

Yazıların Gönderilmesi

Orjinal makale <http://www.journalagent.com/deutip/> 'internet adresinden yönergeler takip edilerek kayıt ettirilir.

Ön yazıda makalenin derginin hangi bölümünde yayınlanmasının hedeflendiği belirtilmelidir.

Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Düzeltme isteği sonrası 6 ay içinde yazar tarafından düzeltilmeyen makalelerin tüm yazışmaları iptal edilir.

IV

Ek: YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ EDITÖRLÜĞÜ'NE

Yayınlanması dileğiyle gönderdiğimiz:

.....
.....
.....

başlıklı makalenin yazar(lar)ı olarak, yazının; her türlü yayın haklarının Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne ait olduğunu, derginin belirttiği yazım ve yayın kurallarına uygun olduğunu, makalenin orijinal ve daha önce yurt içinde ve yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını ve yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmadığını, bilisel ve etik sorumluluğunun tarafımıza ait olduğunu, diğer yazarlara ulaşılabilmesi halinde; tüm yazarların çalışmadan haberdar olduklarını ve diğer yazarların sorumluluklarını, makalenin birinci yazarı olarak üzerime aldığımı kabul ve beyan ederim.

<u>Yazar adı</u>	<u>Tarih, İmza</u>
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	