

ISSN: 1307-1858

Türk Tıp Dergisi

Turkish Medical Journal



Cilt / Volume: 4

Sayı / Number: 2

Temmuz / July 2010

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ankara Atatürk Educational and Research Hospital

281



Türk Tıp Dergisi/Turkish Medical Journal

BAŞ EDİTÖR/ EDITOR IN CHIEF
Dr. Metin DOĞAN

EDİTÖR/ EDITOR
Dr. H.Canan HASANOĞLU

YAYIN KURULU / PUBLICATION COMMITTEE

Dr. Raci AYDIN, Dr. Ahmet KUTLUHAN, Dr. Özcan EREL, Dr. İmdat DİLEK, Dr.M. Derya BALBAY,
Dr.A.Filiz AVŞAR, Dr.Bekir ÇAKIR, Dr. Olcay KANDEMİR, Dr. Z. Cibali AÇIKGÖZ

EDİTÖR YARDIMCILARI / ASSISTANT EDITORS

Dr.N.Şemnur BÜYÜKAŞIK, Dr. Osman ERSOY

DANIŞMA KURULU/ EDITORIAL BOARD

Dr.Savaş Ağaoglu (Ankara)-Ortopedi
Dr.Süleyman Alıcı (İstanbul)-Tıbbi Onkoloji
Dr.Mehmet Ali Akkuş (Ankara)-Genel Cerrahi
Dr.Fuat Akpınar (İstanbul)-Ortopedi
Dr.Davut Aktaş (Ankara)-K.B.B. Hast.
Dr.Ömer Anlar (Ankara)-Nöroloji
Dr.Mithat Kerim Aslan (Trabzon)-Genel Cerrahi
Dr.Halil Arslan (Ankara)-Radyoloji
Dr.Özge Ardıçoğlu Yörük(Ankara)-Fizik Tedavi
Dr.Engin Aydın (Malatya)-Patoloji
Dr.Metin Aydın (Düzce)-Genel Cerrahi
Dr.Nevres H. Aydoğan (Isparta)
Dr.Ethem Beşkonaklı (Ankara)-Nöroşirürji
Dr.Mehmet Bilge (Ankara)-Kardiyoloji
Dr.Sait Bilgiç (Samsun)-Anatomi
Dr.Engin Bozkurt (Ankara)-Kardiyoloji
Dr.Ayhan Bölük (Afyon)-Nöroloji
Dr.Abdulkadir But (Ankara)-Anestezi
Dr.Süleyman Büyükberber (Ankara)-Dahiliye
Dr.İzzet Can (Ankara)- Göz Hast.
Dr.Bekir Çakır (Ankara)-Endokrin
Dr.Ali Çayköylü(Ankara)-Psikiyatri
Dr.Hatice Rahmet Çaylan (Ankara)-Enfeksiyon
Dr.Yavuz Selim Demirel (Ankara)-Göğüs Hast.
Dr.Ahmet Demirok (Van)-Göz Hast.
Dr.Ali Pekcan Demiröz (Ankara)-Enfeksiyon
Dr.Ali Demir (Konya)- Gastroloji
Dr.Erol Demirseren (Ankara)-Plastik Cerrahi
Dr.Orhan Deniz (Ankara)-Nöroloji
Dr.Osman Nuri Dilek (Afyon)-Genel Cerrahi
Dr.Gülçin Dilmen (Ankara)-Radyoloji
Dr.Uğur Dilmen (Ankara)-Pediatri
Dr.Metin Doğan (Ankara)-Ortopedi
Dr.Levent Elbeyli (Gaziantep)-Göğüs Cerrahi
Dr.Mustafa Emir (Ankara)-KVC.

Dr.Özcan Erel (Ankara)-Biyokimya
Dr.Reyhan Ersoy (Ankara)-Endokrin
Dr.P. Eren Ersoy (Ankara)-Genel Cerrahi
Dr.Cankon Germiyanoglu (Ankara)-Üroloji
Dr.Gülner Güler (Ankara)- Patoloji
Dr.Haldun Gündoğdu (Ankara)-Genel Cerrahi
Dr.Canan Gürdal (Ankara)-Göz Hast.
Dr.Mesut Gürdal (Antalya)-Üroloji
Dr.Ahmet Gürer (Ankara)-Genel Cerrahi
Dr.Gülner Güler (Ankara)-Patoloji
Dr.Abdullah İğci (İstanbul)-Genel Cerrahi
Dr.Mehmet İşler (Isparta)-Dahiliye
Dr.Seval İzdeş (Ankara)-Anestezi
Dr.Orhan Kanbak (Ankara)-Anestezi
Dr.Meral Kanbak (Ankara)-Anestezi
Dr.Aydan Kansu Tanca (Ankara)-Pediatri
Dr.Nurettin Karaoğlanoğlu (Ankara)-Göğ. Cerrahi
Dr.Mustafa Karaoğlanoğlu (Ankara)-Radyoloji
Dr.Sadi Kaya (Ankara)-Göğüs Cerrahi
Dr.Sadi Kaya (Ankara)-Göğüs Cerrahi
Dr.Önder Kayıgil (Ankara)-Üroloji
Dr.Vecihi Kırdemir (Isparta)-Ortopedi
Dr.Muzaffer Kırış (Ankara)-K.B.B. Hast.
Dr.Ayşe Gül Altıntaş Koçak (Ankara)-Göz Hast.
Dr.Uğur Koçer (Ankara)-Plastik Cerrahi
Dr.Birol Korukluoglu (Ankara)-Genel Cerrahi
Dr.Ömer Kurtipek (Gaziantep)-Anesteziyoloji
Dr.M. Murat Kuloğlu (Elazığ)-Psikiyatri
Dr.Nihal Kundakçı (Ankara)-Dermatoloji
Dr.Ahmet Kuşdemir (Ankara)-Gen.Cerrahi
Dr.Cafer Marangoz (Samsun)-Fizyoloji
Dr.Ahmet Metin (Ankara)-Dermatoloji
Dr.Muzaffer Metintaş (Eskişehir)-Göğüs Hast.
Dr.İnci Midillioğlu Koçak (Ankara)-Göz Hast.
Dr.Semih Öncel (İzmir)-K.B.B. Hast.

Dr.Rahmi Örs (Konya)-Pediatri
Dr.Behzat Özkan (Erzurum)-Genel Cerrahi
Dr.Nuraydın Özlem (Ankara)-Genel Cerrahi
Dr.Rahmi Özturan (İstanbul)-K.B.B. Hast.
Dr.Can Öztürk (Ankara)-Göğüs Hast.
Dr.M. Faik Özveren (Ankara)-Nöroşirürji
Dr.Ayşenur Paç (Ankara)-Pediatri
Dr.Mustafa Paç (Ankara)-KVC
Dr.Murat Ç. Ragbetli (Van)-Histoloji
Dr.M. Emin Sakarya (Konya)-Radyoloji
Dr.Murat Suher (Ankara)-Dahiliye
Dr.Şükrü Solak (Ankara)-Ortopedi
Dr.İhsan Solaroğlu (Ankara)-Nöroşirürji
Dr.A. Akın Sivashioğlu (Ankara)-Kadın Doğum
Dr.Ramazan Şekeroğlu (Van)-Biyokimya
Dr.Erol Şener (Ankara)-KVC
Dr.Şaban Şimşek (Ankara)-Göz Hast.
Dr.Mehmet Tarakçioğlu (Gaziantep)-Biyokimya
Dr.Irfan Taştepe (Ankara)-Göğüs Cerrahi
Dr.Mehmet A. Taşyaran (Ankara)-Enfeksiyon
Dr.Vedide Tavlı (İzmir)-Pediatri
Dr.Nihat Tosun (Ankara)-Ortopedi
Dr.Cemal Tuncer (Kahramanmaraş)-Kardiyoloji
Dr.Bahattin Tunç (Isparta)-Pediatri
Dr.N.Serdar Uğraş (Konya)-Patoloji
Dr.Hatice Uğurlu (Konya)-Fizik Tedavi
Dr.Şeyda Türkölmez (Ankara)-Nükleer Tıp
Dr.İbrahim Yekeler (İstanbul)-KVC
Dr.Zeki Yıldırım (Ankara) Göğüs Hast.
Dr.Hasan Yıldırım (Ankara)-Ortopedi
Dr.Zeki Yılmaz (İstanbul)-Üroloji
Dr.Nurullah Yüceer (İzmir)-Nöroşirürji
Dr.Fatma Yülek (Ankara)-Göz Hast.
Dr.Mehmet Yüncü (Gaziantep)-Histoloji

AKADEMİK SEKRETERYA/ ACADEMIC SECRETARY

Dr. Sinan KORUKLUOĞLU

282



Türk Tıp Dergisi/Turkish Medical Journal

Yayının Adı / Name of Journal: Türk Tıp Dergisi / Turkish Medical Journal

ISSN: 1307-1858

Sahibi / Owner: Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi adına Prof.Dr. Nihat TOSUN

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor: Prof.Dr. H. Canan Hasanoğlu

Yayın İdare Merkezi Adresi / Broadcast Management Center Address:

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilkent, Ankara

Yayın Sekreteri / Editorial Secretary: Nermin Arıkan

Yayın İdare Merkezi Telefon / Publication Administration Center Phone:

(312) 2912525/ 3645

Faks / Fax: (312) 2912726

e-posta / e-mail: ttd@aturkhastanesi.gov.tr

Yayının Türü: Yerel, Süreli

Grafik Tasarım / Graphic Designer: Erkan EŞME

Basımcının Adı ve Adresi / Publisher Name and Adress : RNA Sağlık Yayıncılık Ltd. Şti.

Öveçler Mahallesi 1325. Sokak No:2/8 Çankaya - ANKARA

Tel : (312) 473 92 00 - Fax : (312) 473 92 02

e-posta / e-mail : info@rnasaglik.com.tr - Web : www.rnasaglik.com.tr

Basım Tarihi ve Yeri / Publication Date and Location:

Ücretsiz Akademik Tıbbi Dergi / Academical Medical Journal Without Charge



Türk Tıp Dergisi

Cilt:4 / Sayı:2 Temmuz / 2010

İÇİNDEKİLER

ORJİNAL ARAŞTIRMALAR

- 46 Akciğer Tüberkülozu Tanısında 38kDa Antijenine Özgül IgG'nin Ölçülmesinin Önemi ve Değeri
Ayşegül ŞENTÜRK, Hatice Kutbay ÖZÇELİK, Dr.Arman POLUMAN
- 55 Kronik Eozinofilik Pnömoni Tedavisinde İnhale Kortikosteroidler
Aydın YILMAZ, Leyla Yılmaz AYDIN, Yurdanur ERDOĞAN, Çiğdem BİBER, Ülkü Yılmaz TURAY, Pınar ERGÜN, Bülent ÇİFTÇİ, Gülen Ece TOPALOĞLU
- 61 Manyetik Rezonans Görüntülemenin Vücut Isısına Etkisi
Özgür TOSUN, Karabekir ERCAN, Mustafa KARAOĞLANOĞLU
- 65 Primer Göğüs Duvarı Tümörleri
Nazan ÇİLEDAĞ, Kemal ARDA, Elif AKTAŞ, Bilgin Kadri ARIBAŞ

OLGU SUNUMLARI

- 71 El Parmağında Tendon Kılıfından Köken Alan Sinovyal Hemanjiom
Nadir YALÇIN, Kasım KILIÇARSLAN, Hakan ÇİÇEK, Özgür EZDEŞİR, İsmail ÇELİK, Metin DOĞAN
- 74 Perirektal Kitle İle Prezente Olan Burkitt Lenfoma: Olgu Sunumu
Kemal ARDA, Nazan ÇİLEDAĞ, Elif AKTAŞ, Bilgin Kadri ARIBAŞ
- 77 Hemodiyaliz Hastasında Gelişen Pituiter Apopleksi
Gıyas AYBERK, Timur YILDIRIM, Mehmet Faik ÖZVEREN, Mehmet Oguz KILINÇASLAN
- 81 Santral Nörositoma: Vaka Takdimi
Ömer Faruk TÜRKOĞLU, Salim ŞENTÜRK, Barış SAYGILI, Dinç SÜREN, Özerk OKUTAN, Etem BEŞKONAKLI

85 DERLEME

- Penis Kanseri İçin Risk Faktörleri ve Sünnet
Ahmet GÖKÇE, Mevlana Derya BALBAY
- 90 Sistemik Sklerozda Oksidatif Stres
Şükran ERTEN, Murat TURGAY



Turkish Medical Journal

Volume:4 / Number:2/ July 2010

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 46 Value of the Detection of IgG Levels to 38kDa Antigen in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis
Ayşegül ŞENTÜRK, Hatice Kutbay ÖZÇELİK, Dr.Arman POLUMAN
- 55 Inhaled Corticosteroids in the Treatment of Chronic Eosinophilic Pneumonia
Aydın YILMAZ, Leyla Yılmaz AYDIN, Yurdanur ERDOĞAN, Çiğdem BİBER, Ülkü Yılmaz TURAY, Pınar ERGÜN, Bülent ÇİFTÇİ, Gülen Ece TOPALOĞLU
- 61 The Effect of Magnetic Resonance Imaging on Body Temperature
Özgür TOSUN, Karabekir ERCAN, Mustafa KARAOĞLANOĞLU
- 65 Primary Chest Wall Tumors
Nazan ÇİLEDAĞ, Kemal ARDA, Elif AKTAŞ, Bilgin Kadri ARIBAŞ

CASE REPORTS

- 71 Synovial Haemangioma Originating from the Tendon Sheath of Hand Finger
Nadir YALÇIN, Kasım KILIÇARSLAN, Hakan ÇİÇEK, Özgür EZDEŞİR, İsmail ÇELİK, Metin DOĞAN
- 74 Burkitt Lymphoma Presenting With Perirectal Mass: Case Report
Kemal ARDA, Nazan ÇİLEDAĞ, Elif AKTAŞ, Bilgin Kadri ARIBAŞ
- 77 The Pituitary Apoplexy in a Haemodialysis Patient
Gıyas AYBERK, Timur YILDIRIM, Mehmet Faik ÖZVEREN, Mehmet Oguz KILINÇASLAN
- 81 Central Neurocytoma: Case Report
Ömer Faruk TÜRKOĞLU, Salim ŞENTÜRK, Barış SAYGILI, Dinç SÜREN, Özerk OKUTAN, Etem BEŞKONAKLI

REVIEW ARTICLE

- 85 Circumcision and Risk Factors for Penile Cancer
Ahmet GÖKÇE, Mevlana Derya BALBAY
- 90 Oxidative Stress in Systemic Sclerosis
Şükran ERTEN, Murat TURGAY

AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TANISINDA 38kDa
ANTİJENİNE ÖZGÜL IgG'NİN ÖLÇÜLMESİNİN
ÖNEMİ VE DEĞERİ

VALUE OF THE DETECTION OF IgG LEVELS TO 38kDa
ANTIGEN IN THE DIAGNOSIS OF
PULMONARY TUBERCULOSIS

Dr.Ayşegül ŞENTÜRK^a,
Dr.Hatice Kutbay ÖZÇELİK^b,
Dr.Arman POLUMAN^c

^aAtatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği,
ANKARA
^bBezmialem Vakıf Üniversitesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği,
İSTANBUL
^cYedikule Göğüs Hastalıkları ve,
Göğüs Cerrahisi 3.Göğüs Kliniği,
İSTANBUL

Yazışma Adresi / Correspondence:
Dr. Ayşegül ŞENTÜRK
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Kliniği
e-mail: asenturk1967@mynet.com

ÖZET: Tüberkülozun (TB) erken ve hızlı tanısı hala önemli bir problemdir. Bu nedenle klasik tanı yöntemlerinin dışında spesifik, hızlı, pratik ve güvenilir yeni tanı yöntemleri araştırılmaktadır. Bu çalışmada, aktif TB hastalarında Enzim Linked Immun Assay (ELISA) ile mikobakterilerin 38kDa antijenine karşı oluşan IgG antikor cevabının ve PPD testi ile bu antikor cevabı arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.

Çalışmaya 486 aktif akciğer TB'lu, 23 inaktif tüberkülozlu, 100 TB dışı akciğer hastalığı olan ve 48 sağlıklı olgu alındı. Bu hastaların serumlarında mikobakterilerin 38 kDa antijenine karşı oluşan IgG antikoruna bakıldı. PPD pozitifliği ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamızda; 486 aktif akciğer TB'lu hastada IgG (+)'liği %53 (257 olgu) idi. Aktif akciğer TB'lu hastalarda IgG (+)'liğinin sensitivitesi %53 ve spesifitesi %99 bulundu. Aktif akciğer TB hastaları ile inaktif akciğer TB'lu, TB dışı akciğer hastaları ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında; aktif akciğer tüberkülozlu grubun IgG (+)'liğinde diğer gruplara göre anlamlı artış gösterilmiştir (p=0,0002 ve p=0,00001). PPD testi pozitif olanlarla negatif olanların IgG düzeyleri karşılaştırıldığında IgG düzeyi PPD testi pozitif olanlarda anlamlı olarak yüksekti [1.065±1.06, 0.587±0.66 (p=0,003)] ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu .

Çalışma sonuçlarında, aktif akciğer tüberkülozlu olgularla inaktif formların ayırımında serum IgG (+) ölçümünün tanıya büyük katkı sağladığı düşünülmüştür. Ayrıca 38 kDa antijenine dayalı ELISA yöntemi; kolay temin edilebilen; hızlı, spesifik ve ucuz bir yöntem olduğundan epidemiyolojik araştırmalarda ve taramalarda da kullanılabilen sonuçuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aktif akciğer tüberkülozu, IgG pozitifliği, sensitivite, 38 kDa antijeni

ABSTRACT: Early and rapid diagnosis of tuberculosis is still an important problem. Therefore, outside the classical diagnostic methods, specific, rapid, practical and reliable new diagnostic methods are being investigated. In this study, IgG antibody response against 38kDa antigen of mycobacterium and correlation between PPD test and IgG antibody response was investigated in patients with active tuberculosis, by ELISA.

486 patients with active pulmonary tuberculosis, 23 patients with inactive tuberculosis, 100 patients with non-tuberculosis lung disease and 48 healthy subjects were enrolled into the study. IgG antibodies against mycobacterium 38kDa antigen were measured in the serum of these patients. And the correlation of the results to the PPD positiveness was evaluated.

In our study, IgG seropositivity was 53% (257 cases) in 486 patients with active pulmonary tuberculosis. Sensitivity and specificity of IgG positivity in active pulmonary tuberculosis patients were found 53% and 99%, respectively. Between active pulmonary tuberculosis patients and inactive pulmonary tuberculosis patients, non-tuberculosis lung disease patients and healthy control groups, IgG positivity was significantly higher in favor of the first group. (p=0,0002 and p=0,00001). IgG levels were significantly higher in the PPD positive patients than the PPD negative patients [1.065±1.06, 0.587±0.66 (p=0,003)]

Therefore, we think the test will greatly help in the differential diagnosis of active forms and inactive forms. Furthermore, because 38 kDa antigen ELISA method is a specific and cheap method it can be usefull especially in the epidemiological studies .

Key words: Active pulmonary tuberculosis, IgG antibodies, sensitivity , 38kDa antigen.

Turkish Medical Journal 2010;4(2):46-54

Tüberküloz (TB) günümüzde dünyada başlıca halk sağlığını tehdit eden ve en sık ölüme neden olan enfeksiyon hastalığıdır. Her yıl 9 milyon aktif yeni hasta ortaya çıkmakta ve yaklaşık 2 milyon insan TB nedeniyle ölmektedir.¹ TB tanısında en önemli konu bakteriyolojik olarak etkeni yani TB basili bulmaktır. Ancak balgamda aside dirençli basilin (ARB) boyama yöntemiyle tespit edilmesi %50'den düşük oranlarda gerçekleşmektedir.² Kültür işlemi de uzun zaman almakta ve her zaman sonuç vermemektedir.

Son yıllarda çok ilaca dirençli (ÇİD) TB basili ile bulaşıcılığın artması, ekstrapulmoner TB ve çocuk TB olgularında tanı koyma zorluğu duyarlı ve hızlı sonuç veren yeni yöntemlerin aranmasına yol açmıştır. Yüksek duyarlılığa sahip olan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) TB tanısına farklı bir boyut katmıştır. Günümüzde oldukça pahalı ve karmaşık yöntem olması, ölü ve canlı basili ayıramaması, yetişmiş elemana ve ileri teknolojik yöntemlere ihtiyaç olması PCR'in dezavantajlarıdır.³ Gelişmekte olan pahalı tanı yöntemleri ve eğitimli elemanları sınırlı sayıda olan ülkelerde TB hastalarının antikor yanıtını serolojik olarak saptamaya dayalı Enzyme-Linked Immunosorbant Assay (ELISA) testi uzun zamandır gündemdedir.⁴ Serolojik olarak günümüzde Mycobacterium tuberculosis'e ait başta 38 kDa antijeni olmak üzere çok sayıda antijene (71, 65, 23, 19, 16, 14 ve 12 kDa) karşı serolojik yanıt araştırılmıştır.⁵⁻⁷ 38 kDa'luk protein M.tuberculosis tarafından salınan en önemli proteindir. Aminoasit sırası *E.coli*'nin fosfat binding proteinine benzeşim göstermesi nedeniyle *E.coli*'den rekombinant antijen olarak üretilmiştir.^{8,9} 38 kDa'luk antijen hastalığı gösteren bir proteindir ve tamamen M.tuberculosis kompleksine özgüdür.

Çalışmamızda kullandığımız kit; saflaştırılmış lipo-arabinomannan antijeni (LAM) ile rekombinant 38 kDa antijeni içermektedir. İlk antijen LAM tüm mikobakterium genusundaki üyelerde mevcut olup; yüksek antijenik özelliğe sahiptir. İkinci antijen ise, *M. tuberculosis* 'ten elde edilen yüksek derecede spesifik, rekombinant 38 kDa antijenidir. Birçok araştırmada en öne çıkan serodiagnostik antijen olması; *M.kansasii*, *M.fortitum* veya *M.avium* ile çapraz reaksiyon vermesi, kolay temin edilebilmesinden dolayı çalışmamızda 38kDa antijenini tercih ettik.^{10,11}

Bu çalışmada; balgam çıkaramayan ARB (-) ak-

tif akciğer TB olgularında 38 kDa antijene özgül IgG yanıtı değerlendirmek; ARB (+) ve ARB (-) olguların özgül IgG değerleri arasında farklılık olup olmadığını göstermek amaçlandı. Serumda mikobakterilerin 38kDa antijenine karşı oluşan IgG antikor düzeyini ölçen ELISA testinin spesifitesi ve sensitivitesi değerlendirildi. Ayrıca akciğer TB'lu olgularda pürifiye protein derivesi (PPD) antijeni ile Mantoux deri testi pozitif olanlarla, negatif olan olgular arasında antikor düzeyi bakımından farklılık olup olmadığı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 486 aktif akciğer TB'lu, 23 inaktif akciğer TB'lu, 100 TB dışı akciğer hastalığı olan olgular ve 48 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 657 kişi alındı.

Çalışmamıza alınan olguların yaşları 12-87 (36,99±15,38) arasında değişmekteydi. Bunların 590 (%89,8)'i erkek, 67 (%10,2)'si kadındı.

Olgular 4 tanı grubuna ayrıldı:

Grup 1 (Aktif akciğer TB olguları)

Bu grup klinik ve radyolojik olarak aktif akciğer TB'ü düşünülen olguları kapsamaktaydı. Aktif akciğer TB'lu hasta grubu 460'ı (%94) erkek, 26'sı (%6) kadın toplam 486 hastaydı. Bunların 388'ini (%80) yeni vakalar, 98'ini (%20) ise kronik vakalar oluşturmaktaydı. Olguların 309'da ARB (+)'liği saptandı. Yeni olguların semptomlarının başlama süresi çoğunda 3 aydan kısaydı. Yaşları 12-87 arasındaydı.

Grup 2 (İnaktif akciğer TB olguları)

Bu grup geçirilmiş akciğer TB öyküsü olan ve akciğer grafisinde TB sekel lezyonları bulunan, en az iki yıldır klinik aktif hastalık bulgusu olmayan hastaları kapsamaktaydı. Olgularımızda en düşük 2 en yüksek 32 yıl (ortalama 17 yıl) önce TB geçirme öyküsü mevcuttu. Bu gruptaki olgu sayısı 23 (%3,5) olup, 22'si (%96.6) erkek, 1'i (%4.4) kadın idi. Yaş ortalaması 15-78 saptandı.

Grup 3 (TB dışı akciğer hastalığı olan olgular)

Bu grup akciğer TB'ü dışında başka tanılarla tedavi gören ve ARB negatif olan olgulardan oluşmaktaydı. Toplam olgu sayısı 100 olup bunların 27'si (%27) pnömoni, 19'u (%19) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), 13'ü (%13) akciğer kanseri, 8'i (%8) parapnömonik effüzyon, 8'i (%8) ampiyem, 7'si (%7)

bronşektazi, 5'i (%5) pulmoner kist hidatik, 4'ü (%4) sarkoidoz, 3'ü (%3) diffüz interstisyel akciğer hastalığı, 2'si (%2) akciğer absesi, 1'i (%1) hamartom, 1'i (%1) karsinoid tümör, 1'i (%1) astım, 1'i (%1) pulmoner emboli tanısı ile takip edilen olgulardı. Yaşları 14-87 idi.

Grup 4 (Sağlıklı kontrol grubu)

Klinik ve radyolojik olarak normal kabul edilen 48 olgu alındı. Tüm olgularda ARB negatifti; 22'si (%46) erkek, 26'sı (%54) kadındı. Yaşları 17-57 arasındaydı.

Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran 657 olgu randomize olarak seçildi. Poliklinikte olgular ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra fizik muayene, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile değerlendirildi. Balgam tanımlayan olguların balgam ARB (teksif

ren Pathozyma Myco kiti kullanıldı¹². IgG için cut-off değeri olarak üretici firmanın belirttiği 0,9 Optical Density(OD) ve ayrıca kontrol grubundan elde edilen değerlerin ortalamasına 2 standart sapma (SS) ilavesi ile sağlanan 0,632 OD değeri kullanıldı.

İstatistik Yöntemi

Değerlerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) paket kullanıldı. Gruplar ve parametreler arası farkların değerlendirilmesinde ANOVA testi kullanıldı. Ortalama aritmetik ortalaması±standart sapma (SS) olarak verildi. Ortalamalar arasındaki fark varyasyon analizi ile hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 657 olgunun demografik özellikleri

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

Gruplar	Olgu sayısı (n:657)	Cinsiyet (K/ E)	Yaş ortalama (min-max)
Grup 1	486	26/ 460	12-87 (36,99 ± 38)
Grup 2	23	1/ 22	15-78 (46,48 ± 17,61)
Grup 3	100	14/ 86	14-87 (50,1 ± 1,82)
Grup 4	48	26/ 22	17-57 (36,85 ± 11,5)

yöntemiyle ve Erlich Ziehl Nelson boyası ile)boyama ve *M.tuberculosis* için Löwenstein Jansen besiyeri kullanılarak kültürleri yaptırıldı. PPD testi uygulandı. BCG 'li olgularda 10mm üzeri BCG 'sizlerde ise 15 mm üzeri pozitif olarak kabul edildi. Tüm olgulardan 5 cc venöz kan alındı. Bu kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -85 C° 'de muhafaza edildi. Tüm gruplar tamamlandıktan sonra serumda ELISA testi ile mikobakterilerin 38kDa antijenine karşı oluşan IgG antikor düzeyi ölçüldü.

Antijenler

Çalışmamızda Omega Diagnostics tarafından araştırılıp geliştirilmiş olan; saflaştırılmış LAM antijeni ile birlikte rekombinan 38 kDa antijenini içe-

leri tablo 1'de sunulmuştur.

Tüm olgularımız (Grup1,2,3 ve 4) değerlendirildiğinde; IgG (+) olgu sayısı 258, IgG (-) olgu sayısı 399 idi. Tüm olguların, ARB pozitifliği ve serum IgG düzeyleri açısından subgrup analizi yapıldı (Tablo 2). Tüm grupların ortalama İmmünglobülinG Optical Density (IgG OD) değerleri ölçüldü. Aktif akciğer TB'lu 486 hastada cut-off 0,9 OD alındığında 257'sinde pozitif IgG cevabı elde edildi. Cut- off noktası; 0,632 OD olarak alındığında ise 275 vakada pozitiflik saptandı. İnaktif akciğer TB'lu olgularda her iki cut- off noktasında yalancı pozitiflik saptanmadı.TB dışı akciğer hastalığı grubunda 0,9 OD cut- off değeri için 100 olgunun 1'i yalancı pozitif cevaplı idi. 0,632 OD cut- off noktası

Tablo 2. Grupların 0,9 OD cut-off değerine göre 38kDa antijenine karşı oluşan IgG değerlerinin sonuçları

Gruplar	Direk yayma ARB (- / +)	IgG (- / +)	IgG Ortalama±SS
1 Aktif akciğer TB olguları (n: 486)	177 / 309	229 / 257	1,248 ± 0,99
2 İnaktif akciğer TB olguları (n: 23)	23 / 0	23 / 0	0,438 ± 0,31 (0,1 -0,8)
3 TB dışı akciğer hastalığı olan olgular (n: 100)	100 / 0	99 / 1	0,337 ± 0,19 (0,07-1,26)
4 Sağlıklı kontrol grubu (n: 48)	48/0	48/ 0	0,352 ± 0,14 (0,1 -0,8)

olarak alındığında 6 olguda yalancı pozitiflik saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda 0,632 OD cut-off değeri için 48 olgunun 2'sinde yalancı pozitiflik görüldü. 0,9 OD cut-off noktası olarak alındığında ise yalancı pozitiflik saptanmadı.

Serum IgG düzeyleri, aktif akciğer TB'lu grupta (Grup 1); grup 2, grup 3, grup 4 ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu ($p=0,0002$ ve $p=0,00001$). Çalışmada tüm olgularla, ARB (+) olgularda serum IgG düzeyi ve ARB (-) olgulara göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.0001$).

Aktif akciğer TB'lu olgular ile aktif tüberküloz dışı olan gruplar (inaktif akciğer TB olguları, tüberküloz dışı akciğer hastalığı olanlar, sağlıklı kontrol grubu) birlikte değerlendirildiğinde 38kDa antijenine karşı oluşan IgG tetkikinin sensitivitesi %53, spesifitesi

yüksek serum IgG düzeyi saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0.05$). Bu gruptaki olguların, ARB pozitif ve negatif olan gruplara göre IgG dağılımı; olgu sayısı açısından tablo 4' de sunulmuştur. Buna göre ARB(+) ve (-) olan gruplar IgG açısından karşılaştırıldığında sensitivite %53 ve spesifite %53 olarak bulundu.

PPD testi tüm olguların 587'sinde (%89,5) pozitif, 69'unda (%10,5) negatif saptandı. PPD testi pozitif olanlarla negatif olanların IgG düzeyleri karşılaştırıldığında IgG düzeyi PPD testi pozitif olanlarda anlamlı olarak yüksekti [1.065 ± 1.06 , 0.587 ± 0.66 ($p=0,003$)] (Tablo 5).

ARB tetkikinin sensitivitesi ve spesifitesi aktif TB ve aktif tüberküloz dışı olan gruplar (inaktif akciğer TB olguları, tüberküloz dışı akciğer hastalığı olanlar,

Tablo 3. Aktif akciğer TB'lu hastalar ile diğer 3 gruptaki olguların (inaktif akciğer TB olguları, tüberküloz dışı akciğer hastalığı olanlar, sağlıklı kontrol grubu) Ig G karşılaştırması

	Aktif TB'lu hastalar	Aktif TB dışı olgular	Toplam
IgG(+)	257	1	258
IgG(-)	229	170	399
Toplam	486	171	657

Tablo 4. Aktif TB'lu olgularda 0,9 cut-off değerine ve ARB (-/+)'liğine göre IgG dağılımı

	ARB (+) hastalar	ARB (-) hastalar	Toplam
IgG (+)	163	94	257
IgG (-)	146	83	229
Toplam	309	177	486

Tablo 5. Tüm olgularda PPD (+) ve PPD (-) olanlarda 38kDa antijenine karşı oluşan IgG ortalamalarının karşılaştırılması

	Ortalama IgG \pm SS(OD)	p
PPD (+) olgular n:588	1,065 \pm 1,06 (0,06 -6,1)	0.003
PPD (-) olgular n:69	0,587 \pm 0,659 (0,07 -0,74)	

Tablo 6. Aktif TB ve olgular ile aktif tüberküloz dışı olan gruplarda (inaktif akciğer TB olguları, tüberküloz dışı akciğer hastalığı olanlar, sağlıklı kontrol grubu) ARB pozitifliği

	Aktif TB	Aktif TB dışı olgular	Toplam
ARB(+)	309	-	309
ARB(-)	177	171	348
Toplam	486	171	657

%99 olarak saptandı(Tablo 3).

Çalışmada aktif akciğer tüberkülozlu grupta; ARB (+) ve ARB (-) olan olgular serum IgG düzeyi açısından karşılaştırıldığında ARB pozitif olgularda daha

sağlıklı kontrol grubu) karşılaştırıldığında sırası ile % 63 ve % 100 olarak bulunmuştur. (Tablo 6)

Tüm olgularda elde ettiğimiz bu sonuçlarla 0,9 OD

Tablo 7. Günümüze kadar 38kDa ile yapılmış büyük serili çalışmalar

ÇALIŞMACI	YILI	ANTİJEN	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE
Ivanys ve ark.(28)	1983	38 kDa	% 74-78	%100
Verbon ve ark.(17)	1993	38kDa	% 54	% 98
Ahmad ve ark. (29)	1995	38kDa	%64	%88
Chiang ve ark.(4)	1997	38kDa	% 64,21	% 80,74
Grubek ve ark.(19)	1997	38kDa	% 40	% 81
Pottumarthy ve ark. (30)	2000	38kDa + LAM	% 55	% 89
Demkow ve ark.(31)	2002	38kDa	% 58	% 99
Bhatia AS ve ark.(32)	2003	38kDa	% 64	% 81
Imaz ve ark.(21)	2003	38kDa ARB (+) hastalarda	% 82	%100
		ARB (-) hastalarda	% 49	% 100
Julian ve ark. (33)	2004	38kDa	% 41	% 97
Fandinoc ve ark. (34)	2004	38kDa	% 36,1	% 91,6
Butt T ve ark. (35)	2004	38kDa +LAM	% 46	% 93
Apan TZ (9)	2004	38kDa	% 66,7	% 100
Şenol G ve ark. (36)	2007	38kDa	% 52,5	% 93,3
Jacobus H ve ark (37)	2008	38kDa + LAM	% 80	% 80
		38kDa +16kDa	% 50	% 90
Lee Ji-Sook ve ark. (20)	2008	38kDa	% 57	% 98,2
Öz T ve ark. (38)	2009	38kDa	% 64,7	% 89,7
Xueqiong Wu ve ark. (10)	2010	38kDa	% 73,6	% 85,4
Ben Selma W ve ark. (39)	2010	38kDa + LAM	% 71	% 100
Ben Selma W ve ark.(39)	2010	38kDa +16kDa	% 43	%96,3

cut- off değeri için 38kDa antijenine karşı oluşan IgG tetkikinin sensitivitesi % 53, spesifitesi % 99, pozitif prediktif değeri % 99 , negatif prediktif değeri % 43 olarak bulundu. Kontrol grubu olarak sağlıklı erişkinleri aldığımızda IgG için cut-off noktasını 0,632 OD olarak bulduk. Cut- off değeri 0,632 OD olarak alındığında ise sensitivite % 56, spesifite % 95, pozitif prediktif değer %97, negatif prediktif değer %43 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Akciğer tüberkülozunun tanısında alkol-aside rezistan basilin balgamda izolasyonu esastır. Testin duyarlılığı incelenen hasta popülasyonunun özelliğine (kavite, HIV infeksiyon varlığı vb.) göre %20-80 arasında değişmektedir. Testin spesifitesi ise %99'un üstündedir.¹³ Zeiss ve arkadaşları doğrudan muayene nede balgamda ARB tespitinde sensitiviteyi %57 ve spesifiteyi %99 olarak bulmuşlardır.¹⁴ Çalışmamızda da benzer şekilde 486 aktif TB'lu hastanın 309'unda (%64) balgamda ARB pozitifliği saptandı. Sensitivite % 63 ve spesifite %100 olarak bulundu. Olguların 6'sında (%0,9) ARB yaymada negatif olmasına rağmen kültürde pozitiflik tespit edildi.

Ekstrapulmoner TB'da, balgam çıkaramayan hastalarda muayene maddesinin temini zordur. Bazen TB tanısında bakteriyolojik materyalin alınması için daha invazif girişimler gerekmektedir. Bu nedenle tüm dünyada TB tanısına yardımcı olabilecek serolojik yöntemler değişik test teknikleri araştırılmıştır. ELISA'nın geliştirilmesinden sonra TB antijenine karşı antikoları saptayarak tanı konulabileceği üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır.¹⁵

Eisenach ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 38kDa antijeni ile 30kDa, 16kDa, LAM, Antijen 60'ı ve ham antijenlere kıyasla daha yüksek spesifite elde ettiklerini rapor etmişlerdir.¹¹ ELISA'yı kapsayan birçok testte hasta olan olgular ile hastalığı olmayanların test sonuçlarında bir çakışma olabilir ki bu durumda pozitifleri, negatif sonuçlardan ayırmak için bir cut-off noktasının belirlenmesini gerektirir.

Bu çalışmada gruplar arası karşılaştırmalar çalışma kitinin önerdiği 0,9 OD cut-off değerine ve sağlıklı kontrol olgularının ortalama IgG OD değerine 2 SS ilavesi ile elde edilen 0,632 cut- off noktasına göre

yapıldı. Çalışmamızda cut-off değeri 0,9 alındığında kontrol grubunda yalancı pozitiflik görülmedi. Cut-off değeri 0,632 olarak alındığında ise bu gruptaki 48 sağlıklı olgunun 2'sinde (%4,16) yalancı pozitiflik saptandı. Daniel ve arkadaşları 59 sağlıklı kontrolde %9,1 yalancı pozitiflik elde etmişler.¹⁶ Verbon ve ark. 120 olgulu kontrol grubunda %2,5-11 arası, Chiang ve ark. ise 118 sağlıklı kontrolde %2,97 yalancı pozitiflik bildirmişlerdir.^{17,4} Ballestrino ise aynı antijenle 91 olgulu kontrol grubunda %7,2 yalancı pozitiflik oranı bildirmiştir.¹⁸

Çalışmamızda cut-off noktası olarak 0,9 OD değeri kullanıldığında sensitivite %53 spesifite %99, pozitif prediktif değer %99, negatif prediktif değer % 43 bulunmuştur. Cut-off noktası olarak 0,632 OD kullanıldığında ise sensitivite %56, spesifite %95, pozitif prediktif değer %97, negatif prediktif değer %43, olarak elde edilmiştir.

Verbon ve arkadaşları çalışmamızda olduğu gibi doğrudan 38kDa antijenine karşı TB 72 monoklonal antikorun tesbitine dayalı araştırmalarında sensitiviteyi %54, spesifiteyi %98, pozitif prediktif değeri %81 olarak rapor etmişlerdir.¹⁷ Chiang ve ark. ise 38 kDa IgG serolojik testini kullanarak sensitiviteyi %64,21, spesifiteyi %80,74, pozitif prediktif değer %54, negatif prediktif değeri %86 olarak bulmuşlardır.⁴

Daniel ve arkadaşları antijen 5 olarak tanımladıkları 38 kDa antijeni ile yaptıkları çalışmada; spesifiteyi % 98,3, sensitiviteyi % 48,8, pozitif prediktif değer % 83,5 negatif prediktif değeri %91,6 olarak bildirmişlerdir.¹⁶ Yine aynı araştırmacıların Arjantin ve Çin'de yaptıkları çalışmada ise sensitivite %64-89 ve spesifite %100 saptanmıştır. Grubek ve ark. 38 kDa antijeni ile 13 TB'lu hastada ve 27 olgulu kontrol grubunda spesifiteyi %81, sensitiviteyi %40 şeklinde bulmuşlardır.¹⁹ Tablo 7'de bu konuda yapılan çalışmaların toplu bir dökümü görülmektedir.

Yukarıda belirtilen çalışmaların hepsinde spesifite %88-98 gibi yüksek değerde olmasına rağmen sensitivite %49-89 arasında değişmektedir. Çalışmamızda elde edilen sensitivite ve spesifite sonuçları literatür değerleri ile uyumlu bulunmuştur. Pozitif ve negatif test sonuçlarını ayıran cut-off değeri hesaplanacağı zaman genellikle sensitivite ve spesifite arasında biri-

nin zararına diğerinin yararına şeklinde bir ilişki mevcuttur. ELISA'da spesifite kullanılan antijene bağlıdır. Ham antijenlerle yapılan geniş serili çalışmalarda spesifite %97-98 olarak bildirilmiştir. Pürifiye antijenlerle ise bu değer % 100'e ulaşabilmektedir.

ELISA testinin yararlılığını saptayabilmek için hastalığın tahmini prevalansına dayanılarak hesaplanan prediktif değerler kullanılmalıdır. TB prevalansı çok yüksek ülkede bir tanı testi için yüksek pozitif prediktif değer, çok yararlı olacağı halde; düşük negatif prediktif değer pek bir anlamı olmayacaktır. Oysa düşük prevalanslı bir ülkede negatif test sonucu tanıdan uzaklaşmak için çok değerli olmasına rağmen pozitif test sonucu, TB tanısı konmasında çok fazla yardımcı olmayacaktır. Ülkemizde TB prevalansının yüksek olması dolayısıyla 0,9 OD cut-off değeri için % 99 olarak elde edilen pozitif prediktif değer literatürde belirtildiği gibi anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda Grup 1 olan aktif akciğer TB'lu 486 olgumuzun 309'unda (%64) ARB (direkt yayma ve kültür) pozitifliğini saptadık. 257 (% 53) olguda IgG (+), 229 (% 47) olguda ise IgG (-)'ti. Ort. IgG OD değeri 1,248±0,99 idi. ARB (+)'liği % 64 oranındayken, IgG (+) 'liği %53 'tü. Burada % 11'lik bir yanılma payı mevcuttu.

Grup 1'deki ARB (+) ve ARB (-) olgular IgG düzeyi açısından karşılaştırıldığında, ARB pozitif olan olgularda IgG (+)'liği ARB (-) olan olgulara göre daha yüksek bulundu. Grup 1'deki ARB (-) olan 177 olguda ise (aktif akciğer tüberkülozlu olguların %36'sı), IgG (+) 'liği %53'lere çıkmaktadır. Bu bulgu, ARB (-) aktif akciğer tüberkülozlu olgularda IgG serodiagnozunun önemini kanıtlamaktadır.

Grup I 'de ARB (+) olgularda IgG (+) 'liği yüzdesinin ARB(-) olgulara göre yüksek saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunu da çalışmamıza aldığımız Grup I olgularının çoğunun yeni vaka olmasına, semptomlarının 3 aydan kısa ve lezyonlarının da sıklıkla yaygın olmamasına bağladık. Ji-Sook Lee ve arkadaşları TB tedavinin ilk 2 ayından sonra IgG antikor titresinin yükselmeye başladığını bildirmişlerdir.²⁰ Bu bulgu da sonuçlarımız ile uyumluydu.

Imaz ve arkadaşları ARB (-) 60 aktif TB'lu hastanın 27'sinde (%45) IgG antikor pozitifliği saptamışlardır.²¹ Brian'ın çalışmasında ise ARB (-) aktif TB'lu hastalarda sensitivite %62, spesifite ise %88 olarak rapor edilmiştir.²² Her iki çalışmanın da sonuçları bulgularımızla uyumlu bulunmuştur.

Yorgancıoğlu ve arkadaşları ARB (+) ve (-) aktif hastalar üzerinde yaptığı çalışmada aktif grupta humoral immünitinin belirgin arttığını, ARB (-) grupta IgG değerinin ise aktif akciğer tüberkülozlu gruptan düşük ancak sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu göstermişlerdir.²³

Bazı yazarlar; tüberküloz hastalığının yaygınlığı veya basil yükü ile ELISA sonuçlarının uyumlu olduğunu savunmuştur. Chan ve arkadaşları da minimal akciğer tüberkülozunda Ag5 ile yapılan serolojik tanıda sensitivitenin düşük olduğunu rapor etmişlerdir.²⁴ Demkow ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akciğer TB olgularında radyolojik olarak lezyonların yaygınlığı ile IgG antikor cevabı arasında anlamlı ilişki bulunmuşlardır.²⁵ Yorgancıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; radyolojik lezyon yaygınlığına göre aktif grupta "moderate" ve "far advanced" gruplar arasında anlamlı IgG farklılığı bulunmamıştır.²³

Serolojik çalışmalarda önemli sorunlardan biri de yalancı pozitif reaksiyondur. Çalışmamızda 0,9 cut-off değeri alındığında tek bir yalancı pozitiflik bulunurken, 0,632 alındığında toplam 8 olguda yalancı pozitiflik saptadık. Bu olgular incelendiğinde aktif akciğer TB'u bulgularına rastlanmadı. İnsanlar devamlı olarak çevresel mikobakterilerle temas halindedirler. Bu da düşük seviyede de olsa bir immüno sensitizasyon oluşturur. Bu olguların sıklığı ve dolaşan antikorların düzeyi endemi bölgelerinde artar. Kullanılan mikobakteriel antijenlerin birçok epitop içermeleri nedeni ile çevresel maruziyete uğranılan mikobakteri vb. bazı mikroorganizmalarla çapraz reaksiyonlar oluşturduğu ve testin spesifitesinde azalmaya neden olduğu bildi-

rilmektedir. Maes sağlıklı kişilerde görülen seropozitifliği tüberkülozlarla temasa bağlamıştır.²⁶

Yalancı negatif reaksiyonların sebebi arasında en çok üzerinde durulan, immüno komplekslerin oluşumudur. Yaygın tüberküloz olgularında, basil yükünün fazla olması nedeni ile, mikobakteriyel antijenlerin salınımı; immüno kompleks oluşumuna yol açabilir, oluşan immüno kompleksler serumda spesifik antikor azalmasına neden olurlar.

Çalışmamızın amaçlarından biri de, PPD testi ile antikor cevabı arasındaki ilişkiyi saptamaktır. PPD pozitif olgularımızın ortalama IgG düzeyi 1.065 ± 1.06 idi ve PPD negatiflerin, ortalama IgG düzeyinden (0.587 ± 0.659) anlamlı olarak yüksekti. ($p=0.0003$). Sonuçlarımız Kardjito ve ark. ın sonuçları ile uyumlu idi.²⁷

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerilerine göre; altın standart olan bakteriyolojik kültürün yerine kullanılacak bir serolojik testin duyarlılığının en az % 80, özgüllüğünün ise bunun üzerinde olması gerekmektedir (DSÖ 1997). Bu kriterler dikkate alındığında, kullanımda olan serolojik testlerin TB'un standart tanısında kullanılan yöntemlerin yerini alması mümkün değildir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre, ARB (-) veya balgam çıkaramayan olgularda; daha ileri invaziv işleme gereksinim duyulmadan, 38 kDa antijen ile uygulanan ELISA testi ile IgG ölçümünün kolay uygulanabilir ve ucuz olması da göz önünde bulundurularak yüksek spesifite ile yardımcı tanı aracı olarak kullanılabilirliği görülmüştür.

Ayrıca bu konuda literatürde en geniş olgu sayısına sahip çalışmalardan biri olması nedeni ile bu çalışmanın; klinik pratikte serumda IgG ölçümünün uygulanmasına kayda değer bir katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Global tuberculosis Global Tuberculosis Control World Health Organization WHO Report 2010:Geneve
2. Drowart A, Huygen K, De Bruyn J. Antibody levels to whole culture filtrate antigens and to purified p32 during treatment or smear positive tuberculosis. *Chest* 1991;100:685-687
3. Roya AN, Maliheh M, Ebrahim A, Hassan M. Patho-TB test for the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *JRMJ* 2009; 14:301-307
4. Chiang IH, Suo J, Bai KJ, Lin TP, Luh KT, Yu CJ et al. Serodiagnosis of tuberculosis: A study comparing three specific mycobacterial antigens. *Am J Resir Crit Care Med* 1997;156: 906-11
5. Bothamley GH. Serological diagnosis of tuberculosis. *Eur Respir J(Suppl)*1995; 20:676-688
6. Gennaro ML. Immunologic diagnosis of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 243-46
7. Hendrickson RC, Douglass JF, Reynolds LD, McNeill PD, Carter D. Mass spectrometric identification of mtb81, a novel serological marker for tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2354-61
8. Mısırlıgil Z. Tüberküloz İmmünolojisi. Kocabaş A (ed). Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana: Çukurova Ün. Basımevi; 1991. p.73-5
9. Apan TZ, Aksoy A, Kuyumcu G, Çanga Ö, Kocamaz H, Özarı M. Klinik ve Radyolojik Olarak Tüberküloz Ön Tanısı Konulan Hastalarda Direkt Mikroskopi ve Kültür Yöntemlerinin ELISA Sonuçları İle Kıyaslanması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2004;18:433-439
10. Xueqiong W, Yourong Y, Zhang J, Bangying L, Yan L, Chuiying Z. Humoral Immune Responses against the Mycobacterium tuberculosis 38-kilodalton, MTB48, and CFP-10/ESAT-6 Antigens in Tuberculosis. *Clinical and Vaccine Immunology Mach* 2010; 17:372-375
11. Öztürk R. Tüberküloz Tanımı ve Bu Alandaki Yenilikler. *Türkiye Hastane Tıp Derg* 1998; 52:67-68
12. Omega Diagnostics Limited." TB or not TB " Omega Diagnostics, Product Insert. Review 1994; 63:2-10
13. Karen RS, Megan H, Suman L, Philip CH, Andrew R. Commercial Serological Antibody Detection Tests for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. A Systematic Review. *PLOS Med* 2007; 4:202
14. Zeiss CR, Kalish SB, Erlich KS. IgG antibody to purified protein derivate by enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis of pulmoner tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:845
15. Muz M H, Turgut T, Devenci T, Öz O. Tüberküloz tanısında A 60 Antijeninin yeri. *Solumun* 2002; 4:386-390
16. Daniel TM. ELISA Using mycobacterium tuberculosis. Antigen 5 and PPD for the serodiagnosis of Tuberculosis. *Chest* 1988; 3:292-368
17. Verbon A, Weverlign GJ, Kujper S, Speelman P, Jansan H.M, Kokla A.H.S. Evaluation of different tests for the serodiagnosis of tuberculosis and the use of likelihood rations in serology. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:378-84
18. Balestriono EA, Daniel TM. Serodiagnosis of pulmonary tuberculosis in Argentina by ELISA of IgG WHO 1984
19. Grubek JH, Zwolska Z. Serum and bronkoalveolar IgG against AGÖ and 38 kDa antigens in the diagnosis of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 1997; 1:556-62
20. Ji Sook Lee , Jo EK, Noh YK, Shin AR, Shin DM, Son JW et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis using MTB12 and 38-kDa antigens. *Respirology* 2008; 13:432-437
21. Imaz MS, Schmelling MF, Kaempfer S, Spallek R and Singh M. Evaluation of Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kits for Detection of Tuberculosis in Argentinean Population. *J Clin Microbiol* . 2004; 884-88
22. Brian A, Danial TM, Evaluation of the Potential Role of Serodiagnosis of tuberculosis in a clinic in Bolivia by Decision Analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:713-16
23. Yorgancıoğlu A, Kılınç Ö, Kalenci D. Tüberküloz Aktivitesinde Nonspesifik İmmunglobulinlerin Değeri. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 1995; 1:21-25
24. Chan SL, Reggiardo Z, Daniel TM, Girling DJ, Mitchison DA. Serodiagnosis of tuberculosis using an ELISA with antigen 56 and a hemagglutination assay with glycolipid antigens. Results in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis ranging in extent of disease from minimal to extensive. *Am Rev Respir Dis* 1991; 125:720-23
25. Demkow U, Filewska M, Michalowska-Mitczuk D, Kus J, Jagodzinski J, Zielonka T et al. Heterogeneity of Antibody Response to Mycobacterial Antigens in Different Clinical Manifestations of Pulmonary Tuberculosis .*Journal of Physiology and Pharmacology* 2007; 58: (Suppl) 5,117-127
26. Maes R, Hamosson JP .Development of an Enzyme Immunoassay for the Serodiagnosis of Tuberculosis and Mycobacteriores. *Med Microbiol Immunol* 1989; 178:323-35
27. Kardijito T. Diagnosis of Active Tuberculosis by Immunological methods. The Effect of Tuberculin Reactivity and Previous BCG Vaccination on the Antibody Levels. *ELISA, Tubercle* 1982; 63:69-74
28. Ivanys J, Krambouvitis E. Evaluation of a monoclonal antibody (TB72) based serological test for tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 1983;54:337-45
29. Ahmad A, Afghan S, Raykundalia C, Catty D. Diagnosis of tuberculosis by using ELISA to detect 38kDa Mycobacterial antigen in the patients. *Journal of Islamic Academy of Sciences* 1995; 8:7-13
30. Pottumarthy S, Wella VC, Morris AJ. A Comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2227-31
31. Demkow U, Zielonko TM, Nowak-Misiak M, Filewska M, Bialas B, Strzalkowski J et al. Humoral immune response against 38-kDa mycobacterial antigens in bone and joint tuberculosis. *Int J Tuber Lung Dis* 2002; 6:1023-8
32. Bhatia AS, Kumar S, Harinath B.C. Immunodiagnosis of tuberculosis: an uptade *Indian Journal of Clinical Bio Chemistry* 2003; 18:1-5
33. Julian E, Mates L, Alcaide J, Luquin M. Comparison of antibody response to a potential combination of specific glycolipids and proteins for test sensitivity improvement in tuberculosis serodiagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11:70-76
- Araujo Z, Waard JH, Larrea CF, Lopez D,

34. Fandino C, Maldonado A et al. Study of the Antibody Response against Mycobacterium tuberculosis Antigens in Warao Amerindian Children in Venezuela. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004; 99:517-524
35. Butt T, Malik HS, Abbasi SA, Ahmed RN, Mahmood A, Karamat KA et al. Genus and species-specific IgG and IgM antibodies for pulmonary tuberculosis. J Coll Physicians Jurg Pak 2004; 14:105-7
36. Şenol G, Erer O.F, Y.A.Yalçın, M.Coşkun, A.T.Gündüz, C.Bıçmen et al. Humoral immune response against 38-kDa and 16-kDa mycobacterial antigens in tuberculosis. Eur. Respir J 2007; 29: 143-148
37. de Waard Jacobus H. Evaluacione dos pruebas comerciales para el serodiagnosics de la tuberculosis pulmonar. Rev Chil Infect 2008; 25:37-40
38. Öz T, Çavuşoğlu C, Yangın E, Aydoğan Ö, Korkmaz M, Bacakoğlu F ve ark. Akciğer Tüberkülozunda Mycobacterium tuberculosis antijen fraksiyonlarına karşı serolojik yanıtın western blot yöntemiyle değerlendirilmesi. Ege Tıp dergisi(Ege Journal of Medicine) 2009; 48: 153-158
39. Ben Selma W, Harizi H, Marzouk M, Ben Kahla, F Ben Lazreg, A Ferjeni et al. Rapid detection of immunoglobulin G against Mycobacterium tuberculosis antigens by two commercial ELISA kits. Int J Tubec Lung Dis 2010; 14: 841-6

INHALED CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF
CHRONIC EOSINOPHILIC PNEUMONIA

KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ TEDAVİSİNDE
İNHALE KORTİKOSTEROİDLER

Dr. Aydın YILMAZ^a,
Dr. Leyla Yılmaz AYDIN^b,
Dr. Yurdanur ERDOĞAN^a,
Dr. Çiğdem BİBER^a,
Dr. Ülkü Yılmaz TURAY^a,
Dr. Pınar ERGÜN^a,
Dr. Bülent ÇİFTÇİ^a,
Dr. Gülen Ece TOPALOĞLU^a

^a Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs,
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği,
ANKARA

^b Düzce Üniversitesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği,
DÜZCE

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Aydın Yılmaz

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs

Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

Göğüs Hastalıkları Kliniği,

ANKARA

e mail: aydnyilmaz@yahoo.com

ABSTRACT: Chronic eosinophilic pneumonia (CEP) is a rare disease which responds favourably to corticosteroid (CS) treatment. However, there is no consensus regarding the initial CS dose and duration of treatment. The major complication is the relapse of the disease upon tapering or discontinuation of CS treatment. The role of inhaled corticosteroids in CEP patients has not been evaluated, although a decreased frequency of relapse has been previously reported in CEP patients with asthma receiving inhaled corticosteroids.

We decided to administer oral plus inhaled CS therapy in seven patients with CEP in whom relapse occurred during long-term follow-up.

Inhaled CS treatment resulted in a reduced need for oral CS without causing an increase in relapse rate or obstructive lung function defect.

By using inhaled and oral CS combination, the lowest dose of oral CS should be determined individually, and a long-term follow up should be planned in relapses.

Key words: Chronic eosinophilic pneumonia, treatment, inhaled corticosteroids

ÖZET: Kronik eozinofilik pnömoni (KEP) kortikosteroidlere iyi cevap veren nadir görülen bir hastalıktır. Bununla birlikte kortikosteroid (KS) başlangıç dozları ve tedavi süresini belirleyen ortak görüş yoktur. En önemli komplikasyon ks dozu azaltılırken veya kesildiğinde gelişen nükslerdir. KEP ile birlikte astımı olduğu için inhale KS alan hastalarda nüks sıklığının daha az olduğu bildirilmekle birlikte KEP hastalarında inhale KS'lerin rolü belli değildir.

Uzun süreli takipte relaps gelişen 7 KEP hastasına oral KS ile beraber inhale KS verilmesi planlandı.

İnhale KS tedavisi nüksleri ve obstrüktif solunum fonksiyon bozukluğunu artırmadan oral KS ihtiyacını azaltmıştır.

İnhale ve oral KS'ler birlikte kullanılarak en düşük oral KS dozu kullanılabilir ve nükslerde uzun dönem izlem planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik eozinofilik pnömoni, tedavi, inhale kortikosteroidler

Turkish Medical Journal 2010;4(2):55-60

INTRODUCTION

Chronic eosinophilic pneumonia (CEP) is a rare disease of unknown etiology.¹ The diagnosis is usually based on the following: i) presence of respiratory and systemic symptoms lasting more than 2 weeks; ii) alveolar and/or blood eosinophilia; iii) characteristic peripheral pulmonary infiltrations in the chest X-ray; and iv) exclusion of other causes that are associated with eosinophilic lung disease.² A dramatic response to oral corticosteroids along with clinical and radiological findings allows the diagnosis of chronic eosinophilic pneumonia (CEP) without histopathological examination.^{1,3} The actual prevalence of CEP is not known.² Although all age groups can be affected, CEP is rare in pediatric patients³⁻⁶. Female to male ratio of the disease is 2:1.^{3,4,7} One third to one half of the patients have a history of asthma^{1,7-10}, with less than 10% of the cases being current smokers.^{3,4,7} The major complication during the course of CEP is the occurrence of relapses which usually develop following the discontinuation or dose reduction of CS. Most patients require long term steroid treatment.^{7,8,11}

METHODS

Between 1997 and 2007, a diagnosis of CEP was made in seven patients (four males, three females) attending to our clinic with respiratory and systemic symptoms lasting more than 2 weeks in addition to characteristic peripheral pulmonary infiltrations, and alveolar and/or blood eosinophilia. The diagnosis was further confirmed by observation of a dramatic response to oral CS.

RESULTS

None of the patients had a history of medication use or parasitic infection that may result in blood eosinophilia. Also, there were no clinical signs suggestive of vasculitis, and no patients were tested positive for antinuclear cytoplasmic antibody (ANCA). Radiological examination showed no bronchiectasis, skin and serologic tests for *aspergillus fumigatus* were negative. Clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. The mean age at presentation was 33.7 years (range 19-52), with no current smokers, and only one patient had a past history of smoking (patient no. 4). Four patients had a prior history of asthma, and the remaining three patients did not develop asthma during the follow-up. The presenting

complaints were as follows: dry cough, weight loss and dyspnea (five patients), wheezing (four patients), chest pain and productive cough (one patient). Clinical signs at the time of diagnosis included wheezing, crepitations and rhonchi.

Histopathological examination of lung parenchyma was done in three patients. Samples were obtained by open lung biopsy in two patients and by transbronchial biopsy in one. Microscopically, eosinophilic infiltration was detected in the interstitium and alveolar lumen of these three patients.

Biological Features

Data are summarized in Table 1. All patients had a raised absolute eosinophil count at the time of diagnosis (mean: 2527/mm³; range: 1300-4200/mm³). Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was elevated in four patients. Serum Ig E levels were elevated in four out of seven patients (range: 16- 1100 KIU/L). Three of these patients had asthma prior to the onset of CEP. Bronchoalveolar lavage (BAL) was done in two cases.

Radiological Features

A postero-anterior chest radiograph was obtained in all patients at the time of diagnosis. Five patients had characteristic peripheral opacities, while atypical opacities were observed in one patient. Chest radiograph was normal in the remaining one patient. Chest computed tomography (CT) scan was performed in all patients, which showed ground glass opacities in 3 patients, consolidation in 2 patients, and a combination of the two in the remaining two patients (Figure 1). In five patients, the lesions were located peripherally, while they were widespread and extensive in the other two patients. Lesions were bilaterally located in all cases. Mediastinal lymph nodes and concentric subpleural lines were present in one patient.

Lung Function Tests

Five of our patients with CEP had abnormal lung function test results, with a restrictive pattern in one patient, and obstructive pattern in four patients with a history of asthma and atopy. Corticosteroid treatment alleviated these ventilatory abnormalities.

Table 1. Epidemiological, clinical and biological characteristics of patients.

Patient No.	Age	Sex	Initial symptom	Previous asthma	Eosinophil count (mm ³)	ESR (mm/h)	Method of diagnosis	Serum IgE (KUI/L)
1	49	F	DC, WL, P	No	2800	80	Open lung biopsy	1100
2	34	F	DC, D, WL	Yes (5 years)	1480	90	Open lung biopsy	222
3	52	M	W,D, PC,WL	Yes (2years)	3300	60	Transbronchial biopsy, Clinical, radiological	234
4	32	M	W,WL, DC, D	Yes (6 months)	1300	50	Clinical, radiological, BAL eosinophilia	32
5	19	F	DC	No	2110	26	Clinical, radiological, BAL eosinophilia	16
6	23	M	WL, DC, D,W	No	2500	10	Clinical, radiological	48
7	27	M	D,W	Yes (2 years)	4200	4	Clinical, radiological	385

M: male; F: female; DC: dry cough; WL: weight loss; P: chest pain; D: dyspnea; W: wheezing; PC: productive cough.

Treatment and Follow-up

The first detailed description of CEP was presented by Carrington et al, and since that time, oral corticosteroids have been the mainstay of treatment in CEP. All of our patients showed a rapid improvement in symptoms, blood eosinophilia, and radiographic infiltrates with oral corticosteroid therapy (OCST).

Follow-up data are summarized in Table 2. At follow-up, all patients were well, with six receiving combined oral and inhaled steroids as the maintenance

treatment (5 patients 5 mg prednisolone every other day and 1000 mg/day inhaled fluticasone, and one patient 10 mg/day prednisolone and 1000 mg/day inhaled fluticasone) and one receiving 1000 mg/day inhaled fluticasone only. The latter received OCST for 15 months and had no relapse during follow-up, where the patient was maintained with inhaled steroids only. However a relapse occurred in the other six. In two cases, relapse was observed after OCST had been discontinued, and in four relapse occurred during the dose reduction phase. A relapse was de-

Table 2: Follow-up data

Patient no	"Initial dose* (mg)"	"Initial Evoluton"	"Dose at Relaps (mg)"	"Relapse Number"	"Time between treatment and relapse (months)"	"Duration of initial treatment (months)"	Maintenance steroid		Duration of follow-up (months)
							Oral (Mg)	Inhaler fluticasone (Mg)	
1	65	DI	-	1	33	36	5†	1000	146
2	50	DI	5 5	2	-	12 22	5†	1000	86
3	50	DI	-	-	-	15	-	1000	62
4	40	DI	10 10	2	-	4 6	10‡	1000	18
5	40	DI	5	1	-	8	5†	1000	22
6	40	DI	-	1	2	14	5†	1000	24
7	40	DI	10 10 5	3	-	4 15 6	5†	1000	50

Pt: Patient DI.drammatic improvement

* initial prednisolone dose †: every other day ‡: day

defined as the recurrence of clinical and radiological signs. In patients with a relapse, the original initial OCST doses were commenced. Three patients had only one relapse, while two had two relapses, and one had three relapses. In the first case, relapse occurred 33 months after a prolonged course of (36 months) OCST. The treatment was re-initiated with inhaled steroid and OCST. In patient no 6, two months after the completion of the initial treatment of 14 months, a relapse developed. This patient was also given a combination of oral and inhaled steroids. In other four cases (no 2, 4, 5, and 7) relapse occurred upon the reduction in oral steroid dose, and following the second relapse, oral and inhaled steroids were given concurrently. Apart from the case no. 7 with compliance problems, no further relapses were observed during the maintenance treatment of these patients with oral plus inhaler steroids. And a third course of combined treatment was commenced in case no. 7 with controlled disease activity for approximately two years.

DISCUSSION

Chronic eosinophilic pneumonia (CEP) was first described by Carrington et al. in 1969 in a series involving 9 patients.¹ Although a favourable early course has been reported for CEP^{1, 4, 10, 12}, long-term outcome remains relatively unclear. Pearson and Rosenow¹⁰, Jederlinic et al.⁴, Naughton et al.⁷, Durieu et al.¹¹, and Marchand et al.³ followed 8, 19, 12, 19, and 46 patients for an average duration of 6, 4, 10.2, 4, and 6.2 years, respectively. However, until now no definite consensus has been reached over the initial dose and duration of OCST, the role of continued treatment, the value of adding inhaled steroids to OCST, and the comparative efficacy of the combination in maintenance and in preventing relapses.^{3, 4, 7, 10, 11} On the other hand, these studies clearly demonstrate a positive association between the relapse incidence and the duration of follow up with relapse rates of 47%, 69%, and 83% in the studies by Durieu, Marchand, and Naughton, respectively. Notably, these authors do hold the view that CEP not only affects the alveoli and interstitium, but also the airways. In CEP patients with a history of atopy and/or asthma using inhaled steroids, a lower relapse rate has been observed.⁸ In our study, based on these observations we evaluated the role of inhaled steroids in the long-term follow-up

and treatment of seven patients with CEP.

All of our patients met the diagnostic criteria of CEP as defined by Carrington et al.¹ with respiratory and systemic symptoms (wheeze, dyspnea, weight loss) lasting more than 2 weeks. Additionally, classical hematologic and radiographic findings were observed. For instance, peripheral blood eosinophilia was present in all patients while the ESR was markedly elevated in four. Furthermore, chest radiographs at the time of diagnosis showed the characteristic fluffy opacities at the lung periphery.¹³ Three of our patients showed ground glass opacities without clear consolidation on CT. This pattern probably reflects relatively discrete eosinophilic alveolitis.³ Bilateral infiltrates were present on CT in all patients. A striking feature is the absence of bronchiectasis in CEP, in contrast to allergic bronchopulmonary aspergillosis, another disease with migratory pulmonary infiltrates associated with blood and alveolar eosinophilia.¹⁴ Interestingly, a history of asthma was present in four of 7 patients. While there is an association between pre-existing asthma and CEP, an atopic history or existing asthma is not a prerequisite for the development of CEP¹⁵. In addition, serum IgE level was elevated in four patients, three of whom had a history of asthma.

A dramatic response to OCST was observed in all of our CEP patients, with prompt improvement in clinical and radiological findings. Following the re-admission of our first case with relapse that occurred 33 months after the completion of the initial 3 years of treatment, we re-assessed the long-term treatment protocol in our clinic and decided to attempt discontinuation of OCST in the remaining patients. When relapse occurred in patient no.1 and no.6, we commenced treatment with 1000 mg of fluticasone in addition to original OCST doses that were administered at the time of the diagnosis. These two patients still receive 1000 mg of fluticasone daily and 5 mg of OCST every other day. Therefore, our initial policy was to administer the original OCST dose if a relapse occurred during gradual tapering and to re-attempt discontinuation thereafter. However, in these patients relapse occurred again and original OCST dose was combined with inhaled steroid treatment. In one patient with asthma (patient no.3), who is on inhaled steroids, no relapse occurred during 4 years of follow

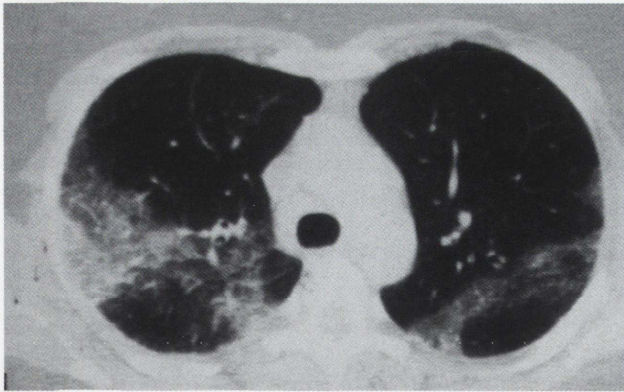


Figure 1: Consolidation and ground glass opacities in periphery of upper lobes, bilaterally.

up. In other 6 patients inhaled steroid dose was not altered during the maintenance, but lower doses of OCST were sufficient to prevent the relapses during follow-up.

In patients with CEP, there is no consensus over the optimal treatment of relapses, and some questions still remain unanswered regarding the initial dose of OCST, dose to be administered at re-initiation of OCST, role of high dose of inhaled steroids in combination with stable doses of OCST, or use of short-term oral steroid (1 mg/kg/day) combined with high dose inhaled steroids.

Current data indicate a high relapse rate (over 80%) in patients discontinuing OCST⁷, suggesting the need for long-term treatment.^{7, 8, 11, 15} But, the long term steroid use is definitely associated with its own risks, and no prospective studies have assessed this issue in patients with CEP, except for a case report by Lavandier and Carre concerning long-term treatment with inhaled steroids in a single patient.¹⁶ Interestingly, an attempt to reduce the dose of OCST was made on five different occasions, all ending up with relapses, and after detecting new opacities in the chest x-ray after the sixth attempt, this patient was put on high dose inhaled steroids combined with OCST, which resulted in disease control. During a one-week period, OCST was discontinued, and the patient had no further relapses with high-dose inhaled steroid alone. On the

other hand, when the investigators attempted to reduce the dose of inhaled steroid, exacerbations occurred in three different occasions which were treated again with high dose inhaled steroids and short-term use of 40 mg/day OCST. In a review by Alam and Burki, CEP patients receiving inhaled steroids alone for maintenance treatment up to 8 years have been described.¹⁵ In the study by Naughton, in only two of the 12 patients no relapse occurred in the long-term after steroid was discontinued. Additional inhaled steroids were given to five patients, three of whom required reduced maintenance doses.⁷ In another study, long-term treatment with inhaled steroids in CEP patients with asthma resulted in a lower relapse rate (56% vs. 23%) and reduced number of annual relapses (median 0.24 vs. 0). These findings suggest the presence of a strong interaction between CEP and asthma with a reduced relapse rate in patients receiving inhaled steroids. Another interesting observation in that study was the association between CEP and severe and worsening asthma, and the need for long-term OCST treatment in more than one third of the patients.⁸

In conclusion, inhaled steroids appear to suppress the disease activity, allow reduced maintenance steroid doses without increasing the relapse rate, and help to prevent airway obstruction in patients with CEP. However in these patients relapses can occur years after the initial treatment. In patients receiving combined oral and inhaled steroids, long-term follow up, as in our patients, is warranted to fully appreciate the role of this treatment modality in CEP.

The questions that remain unresolved in the treatment of CEP are as follows:

- Should we administer a combination of oral and inhaler steroids at the initiation of treatment?
- Should we continue inhaled steroids after OCST is discontinued?
- How should the relapses be treated?
- Do inhaled steroids suffice for maintenance treatment? Or should they be combined with OCST?

REFERENCES

1. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969; 280: 787-798
2. Marchand E, Cordier JF. Review Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 11
3. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF: Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 299-312
4. Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988, 67: 154-162
5. Rao M, Steiner P, Rose JS, Kassner EG, Kottmeier P, Steiner M: Chronic eosinophilic pneumonia in a one-year-old child. *Chest* 1975; 68: 118-120
6. Wubbel C, Fulmer D, Sherman J. Chronic eosinophilic pneumonia: a case report and national survey. *Chest* 2003; 123: 1763-1766
7. Naughton M, Fahy J, Fitzgerald MX: Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest* 1993; 103: 162-165
8. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P, Cordier JF. The Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *Eur Respir J* 2003; 22: 8-13
9. Gaensler EA, Carrington CB: Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: the photographic negative of pulmonary edema. *AJR Am J Roentgenol* 1977, 128: 1-13
10. Pearson DL, Rosenow EC 3rd: Chronic eosinophilic pneumonia (Carrington's): a follow-up study. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 73-78
11. Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB and Groupe d'Étude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1997; 10(2): 286-291
12. Fox B, Seed WA: Chronic eosinophilic pneumonia. *Thorax* 1980; 35: 570-580
13. Gaensler EA, Carrington CB. Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: the photographic negative of pulmonary edema. *AJR* 1977; 128: 1-13
14. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and fungoses. *Clin Chest Med* 1988; 9: 599-608
15. Alam M, Burki NK. Chronic eosinophilic pneumonia: A review. *South Med J* 2007; 100(1): 49-53
16. Lavandier M, Carré P. Effectiveness of inhaled high-dose corticosteroid therapy in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1994; 105(6): 1913-1914

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN VÜCUT ISISINA ETKİSİ

THE EFFECT OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING ON BODY TEMPERATURE

Dr. Özgür TOSUN,
Dr. Karabekir ERCAN,
Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Kliniği
ANKARA

Yazışma Adresi / Correspondence:
Dr. Özgür TOSUN,
Mustafa Kemal Mah.
Barış Sitesi 2091. Sok
No:11 Bilkent ANKARA
Tel: 05054383290,
e-posta: ztosun@yahoo.com

ÖZET: Manyetik rezonans (MR) inceleme esnasında hastalar statik, gradyan ve radyofrekans (RF) elektromanyetik alanlara maruz kalırlar. Radyofrekans enerjisinin absorpsiyonunun doku ısısı artışlarına neden olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada 1.5 T MR görüntüleme esnasında vücut ısısında oluşabilecek değişikliklerin saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya 21 ile 62 yaşları arasında (ortalama yaş 39±11.6 yıl) 34 kadın, 30 erkek toplam 64 hasta alınmıştır. Hastanın koltuk altı ısuları dijital termometre kullanılarak çekim öncesi ve sonrasında ölçülmüştür.

Hastaların çekim öncesi koltuk altı ısuları ortalama 36.0±0.5 (34.8-37.1) 0C iken, çekim sonrası ölçülen koltuk altı ısuları ortalama 36.4±0.5 (35.4-37.3) 0C olarak bulunmuştur. Ortalama vücut ısısı artışı; 0.4 ±0.3 (0.0-1.4) 0C ve ortalama vücut ısısı artışı yüzdesi %1.1±0.8 (0.0-3.8) olarak saptanmıştır. Vücut ısılarında saptanan bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0.001).

Sonuçlarımız özellikle termoregulasyonun etkilendiği düşünülen hastalarda MR görüntülemeleri sırasında dikkatli olmak gerektiğini düşündürmektedir. Yüksek alan gücüne sahip MR görüntüleme yöntemlerinin termofizyolojik etkilerini inceleyen ileri çalışmaların yürütülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Manyetik Rezonans Görüntüleme, radyofrekans enerjisi, vücut ısısı

ABSTRACT: Patients are exposed to static, gradient and radiofrequency (RF) electromagnetic fields during magnetic resonance (MR) imaging. RF energy is believed to lead increases in tissue temperatures.

This study aimed to determine the alterations in body temperature during 1.5 T MR imagings. A total of 64 patients of whom 34 were females and 30 were males aged between 21-62 (mean age 39±11.6 years) were included in the study. Armpit temperatures were measured by using a digital thermometer before and after imagings.

Mean armpit temperatures of the patients before imaging was 36.0±0.5 (34.8-37.1) 0C, while it was found as 36.4±0.5 (35.4-37.3) 0C after imaging. Mean body temperature rise was 0.4 ±0.3 (0.0-1.4) 0C and mean body temperature rise percent was 1.1±0.8% (0.0-3.8). The detected rise in body temperature was statistically significant (p<0.001).

Our results suggest that it is necessary to be careful during MR imaging especially in patients in whom thermoregulation is believed to be affected. We assume that further studies evaluating thermophysiological effects of higher magnetic field MR imaging procedures should be conducted

Key words: Magnetic resonance imaging, radiofrequency energy, body temperature

Turkish Medical Journal 2010;4(2):61-64

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi MR Ünitesine başvuran 21 ile 62 yaşları arasında (ortalama yaş 39 ± 11.6 yıl) 34 kadın, 30 erkek toplam 64 hasta dahil edildi. Çalışma için lokal etik kurul onayı alındı. Çalışma öncesi hastalar bilgilendirildi ve imzalı onam formu alındı. Bütün hastalar kalp pilleri veya anevrizma klipsleri gibi MR uyumsuz materyalleri olmadığına emin olunduktan sonra incelemeye alındılar. Çekimler esnasında magnet odasının ısı 20 ± 1 °C arasında tutuldu. Bütün hastaların çekim esnasında aynı tip hastane önlüğü giymeleri sağlandı. Hastaların vücut ısıları dijital termometre ile ölçüldü. Ölçüm için; termometre, koltuk altında 1 dakika tutuldu. Hastanın koltuk altı ısı magnet odasının dışında ölçüldükten sonra hastalar hemen çekime alındılar. Çekim bittikten hemen sonra ise magnet odası dışına alınarak koltuk altı vücut ısıları tekrar ölçüldü. Ölçümler hastalar oturur vaziyette iken yapıldı. Çalışmada; MR görüntüleme için 64 MHz'de çalışan 1.5 T (İntera, Philips Medical Sistemleri, Hollanda) süper iletken magnet kullanıldı. İnceleme süreleri 3 dk ile 44 dk arasında değişmekteydi. İncelemeler için 4 farklı koil kullanıldı. MR görüntülemenin yapıldığı bölgeler Tablo 1'de verilmiştir. İstatistiksel değerlendirme SPSS Windows 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. MR görüntülemeye girmeden

önce ve girdikten sonra alınan ölçümler, "eşleştirilmiş örneklerde t-testi" ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

İncelemeye toplam 64 hasta alındı. Hastaların ortalama çekimde kalma süreleri 15.1 ± 6.8 dakika idi (minimum 3 dk, maksimum 44 dk). Hastaların çekime girmeden önce ölçülen koltuk altı ısıları ortalama 36.0 ± 0.5 ($34.8-37.1$) °C, çekimden sonra ölçülen koltuk altı ısıları ortalama 36.4 ± 0.5 ($35.4-37.3$) °C idi (Şekil 1). Çekim öncesi veya sonrası hiçbir hastada yüksek ateş izlenmedi. Hastaların ortalama vücut ısı artışı; 0.4 ± 0.3 ($0.0-1.4$) °C ve ortalama vücut ısı artışı yüzdesi 1.1 ± 0.8 ($0.0-3.8$) olarak bulundu. Vücut ısılarında saptanan bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$). Farklı tetkikler ayrı ayrı değerlendirildiğinde beyin, lomber vertebra ve servikal vertebra çekimlerine giren hastaların koltuk altı ısılarında anlamlı artış olduğu görüldü ($p < 0.001$). Diğer tetkiklerde ısı artışları istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamadı. Hastaların çekim odalarında geçirdikleri çekim sürelerinin vücut ısı artışı ile ilişkisi olmadığı görüldü ($p = 0.457$). Şekil 1'de çekim süresi ile vücut ısı değişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir.

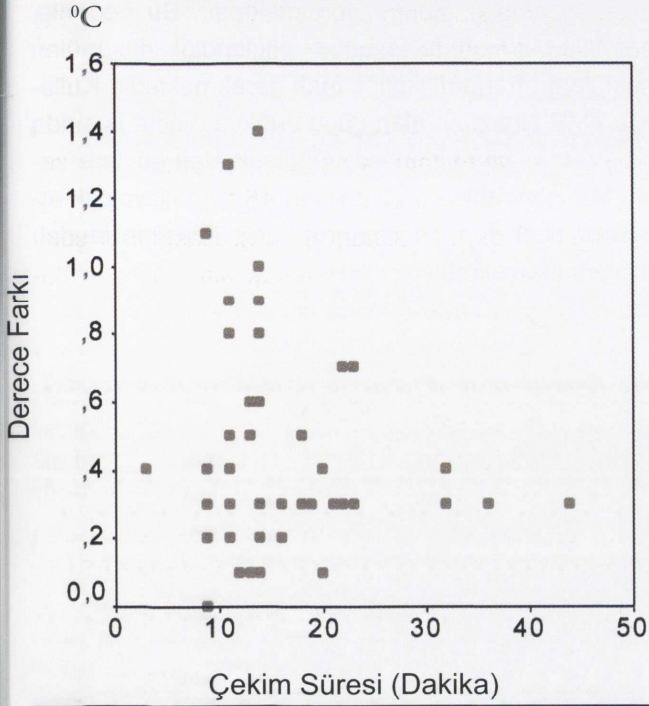
TARTIŞMA

MR görüntüleme ve spektroskopisi esnasında iletilen RF enerjisinin çoğunluğu, rezistif kayıplar neticesinde hastanın dokusunda ısı enerjisine çevrilir.^{3,4} RF yayılmasına maruz kalmak ile ilişkili esas biyolojik etkiler, elektromanyetik alanın termojenik etkileri ile bağlantılıdır.³⁻¹⁴ MR işleminin ısı ile ilişkili olan termofizyolojik yanıtları birçok fiziksel, fizyolojik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Bu faktörler maruziyet süresi, depo edilen enerjinin oranı, hastanın termoregülatuar sisteminin durumu ve MR sisteminin içerisindeki çevresel faktörlerdir.

Termoregülatuar sistemi inceleyecek olursak, termal bir olay ile karşı karşıya kalındığında, insan vücudu ısıyı konveksiyon, iletim, radyasyon ve buharlaşma yolu ile kaybeder. Bu mekanizmaların her biri, vücudun normal ısı dengesini sürdürmesi için ısının dağılmasından değişik derecelerde sorumludur.^{3,4,14,15} Eğer termoregülatuar sistem ısıyı dağıtmak için yeterli olmazsa ısı birikmeye başlayacaktır. Bu da lokal yada tüm doku ısısının yükselmesine neden olacaktır.^{3,13,14} MR sistemi içinde ve yakınındaki çevresel

Tablo 1. Hastalarda görüntülemenin yapıldığı bölgeler

Görüntüleme Bölgesi	Hasta Sayısı
Beyin	24
Lomber vertebra	14
Servikal vertebra	7
Koksiks	1
Diz	3
Ayak bileği	1
Ekstremiteler	1
Omuz	2
Temporomandibuler eklem	1
Orbita	2
Üst abdomen	1
Sürrrenal	1
Hipofiz	1
Beyin MR anjiyografi	1
Mediasten	1
Beyin+lomber vertebra	2
Lomber+servikal vertebra	1
TOPLAM	64



Şekil 1. Çekim süreleri ile vücut ısısı değişiklikleri arasındaki ilişki

faktörler; RF ile tetiklenen doku ısındaki değişiklikleri etkileyecektir. Bu faktörler magnet odasının ısı, nemi ve hava akımıdır.¹

MR uygulaması esnasında RF radyasyon ile indüklenen termal cevaba yönelik insanlarla ilişkili ilk çalışmalar Schafer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Isı değişiklikleri ve fizyolojik parametreler rölatif olarak yüksek, tüm vücuda olan ortalama sinyal absorpsiyon oranı (SAR) gönüllü olgularda çalışılmıştır. RF radyasyona uğrayan bu grupta aşırı ısı yükselmesi veya diğer rahatsız edici fizyolojik durumların gözlenmediğini belirtmişlerdir.¹⁶ Fantomda ve in vivo olarak RF enerjisi kaynaklı ısı değişimlerinin incelendiği bir diğer çalışmada da, ölçülebilir in vivo ısı değişiklikleri olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Yapılan diğer çalışmalarda ise vücut ısısındaki artışın oldukça düşük olduğu (ortalama 0.6 °C) ve bu artış değerinin herhangi önemli bir patofizyolojik sonuca neden olmadığı belirtilmiştir.⁵⁻¹² Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalarımızın vücut ısısının ortalama 0.4°C (±1°C) yükseldiği görülmüştür ve bu ısı artışlarının herhangi rahatsız edici bir duruma yol açmamıştır. Bununla birlikte, çalışmaya alınan hastalarımızın hiçbirinde çekim öncesi veya sonrasında yüksek ateş bulunmamaktaydı. Çekim öncesi yüksek ateşi olan hastaların belirlenmesi ve

takibi, patofizyolojik sonuçların saptanabilmesi ve önlenmesine katkı sağlayacaktır.

Günümüzde kullanılan birçok MR sistemi 0,2 ile 3 Tesla arasında çalışmaktadır. Şu an hali hazırda dünyada birkaç tane 8T, 7T, 4T ve 200'den fazla 3T statik manyetik alan gücünde çalışan MR sistemleri bulunmaktadır. Dünyada, insanda çekim yapılan en güçlü sistem 9.4 teslada çalışmaktadır.^{16,18} Deneysel çalışmalarda kullanılan bazı cihazların alan gücü ise 16 T'ya ulaşmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Uygulamaları (FDA) merkezinin son kılavuzuna göre 8 teslaya kadar olan MR sistemlerinin yetişkin hastalar için önemsiz riskleri olduğu düşünülmüştür. Daha yüksek teslalı cihazlar ile MR çekimi yapılacak hastalar için araştırma protokolünün Eğitim Planlama Kurulu tarafından onaylanması ve hastadan bilgilendirilmiş olur formunun alınması gerektiği vurgulanmıştır. Çok yüksek alan gücüne sahip bu sistemler 1.5T MR sistemlerine göre çok daha fazla RF enerjisinin depolanmasına neden olacaktır. Örneğin alan gücünün ikiye katlanması (ör. 1,5T ile 3T), aynı puls sekansında 4 kat daha fazla RF enerjisinin depolanmasına neden olacaktır.¹ Sedasyon altında beyin MR görüntülemesi yapılan çocuklarda vücut ısısı değişikliklerini değerlendiren bir çalışmada 1.5 T MR ile ortalama 0.2 derecelik, 3 T MR ile 0.5 derecelik ısı artışları olduğu saptanmıştır.¹⁹ Daha yüksek alan gücüne sahip cihazlarla oluşabilecek termojenik yanıtı belirleyebilecek bir çalışma şu an için elimizde bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu tür güçlü MR cihazlarını kullanmakla ilişkili oluşabilecek termojenik zararları belirleyebilmek için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Kardiovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, ileri yaş ve obezite gibi rahatsızlıklar, termoregülatuar sistemi etkileyerek bireyin alınan ısı ile baş etme yeteneğini değiştirebilir. Bunun yanı sıra diüretikler, β-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, amfetaminler, kas gevşeticiler ve sedatifler gibi ilaçlar ısı yüklenmesine karşı olan termoregülatuar yanıtı büyük ölçüde etkileyecektir. Eğer ısınma nedeni özellikle RF yayılma ile karşı karşıya kalma ise, belli ilaçlar doku ısınması yönünden sinerjistik etki yapabilir.^{20,21} Sedasyon altında MR görüntülemesine alınan çocuklarda da hipertermi veya hipotermi riski mevcuttur.¹⁹ Çalışmamızda tespit edilen vücut ısısındaki 0.4 °C'lik ortalama artış çalışma grubumuzda herhangi bir rahatsızlığa yol açmamıştır,

ancak kardiovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, ileri yaş ve obezite gibi rahatsızlıkları olan bireyler, yüksek ateşle seyreden hastalıkları olanlar, çocuk hastalar ve yukarıda belirtilen ilaçları kullanan hastaların MR incelemeye girmeden önce belirlenmesi ve yakından takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, MR görüntüleme sonrasında vücut

ısısında artışlar olduğu görülmektedir. Bu nedenle, özellikle termoregulasyonun etkilendiği düşünülen hastalarda daha dikkatli olmak gerekmektedir. Kullanılan MR cihazının alan gücü arttıkça, vücut ısısında artış daha fazla olmaktadır. Yüksek alan gücüne sahip MR görüntüleme yöntemlerinin termofizyolojik etkilerini inceleyen çalışmaların yürütülmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Shellock FG, Crues JV. MR Procedures: Biologic Effects, Safety, and Patient Care. *Radiology* 2004;232:635-652
2. Shellock FG, Crues FV. Temperature changes Caused by MR imaging of the brain with a head coil. *AJNR* 1988;9: 287-29
3. Schaefer DJ. Safety aspects of radiofrequency power deposition in magnetic resonance. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1998; 6:775-789
4. Shellock FG. Radiofrequency energy-induced heating during MR procedures: a review. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12:30-36
5. Morvan D, Leroy-Willig A, Jehenson P, Cuenod CA, Syrota A. Temperature changes induced in human muscle by radiofrequency H-1 coupling: measurement with an MR imaging diffusion technique. *Radiology* 1992; 185:871- 874
6. Shellock FG, Crues JV. Temperature, heart rate, and blood pressure changes associated with clinical MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1987; 163:259-262
7. Shellock FG, Crues JV. Temperature changes caused by clinical MR imaging of the brain at 1.5 tesla using a head coil. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9:287- 291
8. Shellock FG, Rothman B, Sarti D. Heating of the scrotum by high-field-strength MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:1229-1232
9. Shellock FG, Schatz CJ. Increases in corneal temperature caused by MR imaging of the eye with a dedicated local coil. *Radiology* 1992;185:697-699
10. Shellock FG, Schaefer DJ, Crues JV. Alterations in body and skin temperatures caused by MR imaging: is the recommended exposure for radiofrequency radiation too conservative? *Br J Radiol* 1989;62:904-909
11. Kangarlu A, Shellock FG, Chakeres D. 8.0-tesla MR system: temperature changes associated with radiofrequency-induced heating of a head phantom. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:220-226
12. Shellock FG, Schaefer DJ, Kanal E. Physiologic responses to MR imaging performed at an SAR level of 6.0 W/kg. *Radiology* 1994;192:865-868
13. Schaefer DJ. Health effects and safety of radiofrequency power deposition associated with magnetic resonance procedures. In: Shellock FG, eds. *Magnetic resonance procedures: health effects and safety*. Boca Raton, Fla: CRC, 2001; 55-74
14. Shellock FG, Schaefer DJ. Radiofrequency energy-induced heating during magnetic resonance procedures: laboratory and clinical experiences. In: Shellock FG, eds. *Magnetic resonance procedures: health effects and safety*. Boca Raton, Fla: CRC; 2001. p.75-96
15. Gordon CJ. Normalizing the thermal effects of radiofrequency radiation: body mass versus total body surface area. *Bioelectromagnetics* 1987;8:111-118
16. Schaefer DJ, Barber BJ, Gordon CJ. Thermal effects of magnetic resonance imaging (abstr) In: *Book of abstracts: Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1985. Berkeley, Calif: Society of Magnetic Resonance in Medicine;1985. p.925
17. Oh S, Webb AG, Neuberger T, Park B, Collins CM. Experimental and numerical assessment of MRI-induced temperature change and SAR distributions in phantoms and in vivo. *Magn Reson Med* 2010;63:218-23
18. Atkinson IC, Renteria L, Burd H, Pliskin NH, Thulborn KR. Safety of human MRI at static fields above the FDA 8-T guideline: sodium imaging at 9.4 T does not affect vital signs or cognitive ability. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1222-7
19. Machata AM, Willschke H, Kabon B, Prayer D, Marhofer P. Effect of brain magnetic resonance imaging on body core temperature in sedated infants and children. *Br J Anaesth* 2009;102:385-9
20. Rowell LB. Cardiovascular aspects of human thermoregulation. *Circ Res* 1983; 52:367-379
21. Drinkwater BL, Horvath SM. Heat tolerance and aging. *Med Sci Sports* 1979;11:48-55

PRİMER GÖĞÜS DUVARI TÜMÖRLERİ

PRIMARY CHEST WALL TUMORS

Dr. Nazan ÇILEDAG^a,
Dr. Kemal ARDA^a,
Dr. Elif AKTAŞ^a,
Dr. Bilgin Kadri ARIBAŞ^a,

^a Onkoloji Eğitim ve,
Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Bölümü,
ANKARA

Yazışma Adresi / Correspondence:
Kemal ARDA,
Onkoloji Eğitim ve,
Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Bölümü,
ANKARA
Tel: 312-3360909/1395
E-mail: kemalarda@yahoo.com

ÖZET: Vücudun tüm primer tümörlerinin % 2'sini, toraksa ait tümörlerin ise yalnızca % 5'ini oluşturan primer göğüs duvarı tümörleri yumuşak dokular, kıkırdak veya kemik yapılardan köken alan nadir kitlelerdir. Bu kitlelerde malignite oranı yaklaşık % 60-80 civarındadır. Primer göğüs duvarı tümörü tanısı almış 36 olgunun radyolojik bulgularını gözden geçirmek, primer göğüs duvarı kitlelerinin demografik dağılımını ve bu kitlelere yaklaşımı ortaya koymak amaçlanmıştır.

Ocak 2007 ve Mart 2010 yılları arasında primer göğüs duvarı tümörü tanısı alan 36 olgunun görüntüleme bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Otuz altı olgunun 19'u kadın, 17'si erkek, yaşları 16 ile 77 arasında, ortalama 47.5 ± 16.5 idi. Tüm olgulara bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans değerlendirmeyi takiben lezyonlardan histopatolojik tanı amacıyla biyopsi yapıldı. Olguların 6'sı kondrosarkom, 4'ü dermatofibrosarkom protüberans, 3'ü plazmasitom, 3'ü osteokondrom, 2'si fibröz displazi, 2'si Ewing sarkomu, 2'si primitif nöroektodermal tümör, 3'ü desmoid tümör, 2'si elastofibrom, 2'si Hodgkin lenfoma, diğerleri birer olgu olarak rabdomiyosarkom, malign fibröz histiyositom, osteosarkom, enkondrom, nörofibrom, andiferansiye malign tümör ve dev hücreli tümör tanısı aldı.

Çalışmamızda primer göğüs duvarı tümörü saptanan 36 olgunun klinik ve radyolojik bulguları, demografik dağılımını ve bu kitlelere yaklaşım literatür bilgileri ışığında değerlendirilmiştir. Klinik bulgularla birlikte MRG ve BT bulgularının değerlendirilmesi, primer göğüs duvarı kitlelerinde malignitenin ekarte edilebilmesinde ve kitlelerin ayırıcı tanısında yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Göğüs duvarı tümörleri; toraks BT; toraks MR; göğüs duvarı rezeksiyonu

ABSTRACT: Primary chest wall tumor is rare that represents about 2% of all primary malignancies and 5% of all thoracic neoplasms. It encompasses tumors of various origins, including bone and cartilage, soft tissue such as muscle, vessel, and nerve. 60%-80 of primary chest wall masses is malignant. The aim of this study is to analyze the demographic presentation and the management of 36 primary chest wall tumors

From January 2007 to March 2010 imaging findings of 36 patients with the diagnosis of primary chest wall tumors were retrospectively evaluated. Nineteen of 36 patients were female, 17 of them were male, age ranges from 16 to 77 (mean 47.5±16.5). All patients underwent biopsy and histopathologic diagnoses were made following computed tomography and magnetic resonance imaging.

The diagnoses of six of the 36 cases were chondrosarcoma, 4 were dermatofibrosarcoma protuberance, 3 were plasmacytoma, 2 were fibrous dysplasia, 2 were Ewing's sarcoma, 2 were primitive neuroectodermal tumor, 3 were desmoid tumor, 2 were elastofibroma, 2 were Hodgkin's lymphoma, other tumors as one case was rhabdomyosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, osteosarcoma, enchondroma, neurofibroma, undifferentiated malignant tumor and giant cell tumor.

Herein, the clinical, pathologic, and radiological findings of primary chest wall tumors were investigated in the light of literature. Both clinical findings and CT, MR findings may help to exclude a diagnosis of malignancy in primary chest wall tumors and also in differential diagnosis of the masses.

Key words: Thoracic wall tumors; thorax CT; thorax MRI; chest wall resection

Turkish Medical Journal 2010;4(2):65-70

GİRİŞ

Vücudun tüm primer tümörlerinin %2'sini, toraksa ait tümörlerin ise yalnızca %5'ini oluşturan primer göğüs duvarı tümörleri yumuşak dokular, kıkırdak veya kemik yapılardan köken alan nadir kitlelerdir.¹⁻⁵ Primer kemik tümörlerinin sadece %8'i göğüs duvarında görülür.⁶

Göğüs duvarı tümörleri pek çok deneyimli klinisyeni bile şüphede bırakan geniş bir spektrum içerir ve olguların klinik prezentasyonları nonspesifiktir. Bu nedenle, histopatolojik inceleme öncesi yapılan görüntüleme yöntemleri ile primer göğüs duvarı tümörlerinin, göğüs duvarına invaze olmuş akciğer, plevra, mediasten ve meme tümörlerinden ayırıcı tanısı güçtür.

Malign primer toraks duvarı tümörlerinin majör kaynağı kemik tümörlerinden daha çok yumuşak dokulardır. Göğüs duvarı tümörleri genellikle yavaş büyüyen tümörlerdir. Tanı dikkatli anamnez, fizik muayene, radyolojik görüntülemeler ve biyopsi ile konur.

Bu çalışmada, Ocak 2007 ve Mart 2010 yılları arasında primer göğüs duvarı tümörü tanısı alan 36 olgunun bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları retrospektif olarak değerlendirilerek, primer göğüs duvarı kitlelerinin demografik dağılımını ve bu kitlelere yaklaşımı ortaya koymak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007 ve Mart 2010 yılları arasında primer göğüs duvarı tümörü tanısı alan 36 olgunun BT ve MRG bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Toraksın destek yumuşak dokuları, kıkırdak ve kemik yapılardan köken alan tümörler primer göğüs duvarı tümörü olarak kabul edildi. Çalışmamıza, göğüs duvarına metastaz yapan tümörler, lipoma, göğüs duvarı enfeksiyonu (Mikobakterium tüberkülozis soğuk apsesi gibi) ve enflamasyonları (Tietze's sendromu gibi) ile göğüs duvarına invazyon yapan intratorasik tümörler (akciğer kanseri ve mezotelyoma gibi) dahil edilmedi.

Bu olguların yaş, cinsiyet, klinik bulguları, tümör lokalizasyonu, görüntüleme bulguları (direkt grafi, BT ve MRG bulguları) ve histopatolojik tanıları değerlendirildi.

Tüm olgulara cerrahi öncesi multidedektör BT ile toraks duvarı değerlendirme, ince kesit kontrastsız kemik penceresinde ve kontrast madde enjeksiyonunu takiben ince kesit mediasten penceresinde elde edilen imajlar üzerinden yapıldı. Magnetik rezonans değerlendirme 1.5 tesla MR cihazı ile yapıldı. Tüm olgularda kontrastlı MR değerlendirme ile kitlelerin kontrastlanma paternleri değerlendirildi.

Olgularda histopatolojik tanı amacıyla insizyonel biyopsi veya eksizyonel biyopsi uygulandı. Beş santimetreden büyük tümörlerde insizyonel, küçük tümörlerde ise eksizyonel biyopsi tercih edildi. Bu şekilde tümörlerin benign-malign ayrımı yapılarak tedavi planlandı.

BULGULAR

Tablo 1 ve 2, 36 primer göğüs duvarı tümör olgusunun demografik bilgilerini ve yakınmalarını özetlemektedir. Otuz altı olgunun 19'u kadın, 17'si erkek, yaşları 16 ile 77 arasında, ortalama 47.5 ± 16.5 idi. En sık rastlanan klinik bulgu ağrı (% 39) ve şişlikti (% 36) (Tablo 2). Tümörlerin radyolojik değerlendirme ile ortalama en geniş çapı 7.8 ± 6.5 cm idi.

Tablo 1. 33 Primer göğüs duvarı tümör olgusunun demografik bilgileri

Cinsiyet (kadın/erkek)	19/17
Yaş	47.5 ± 16.5 yıl
Tümör boyutu	7.8 ± 6.5 cm

Tablo 2. 33 hastanın klinik bulgularının sayısal ve yüzde dağılımı

Hasta bulguları	n	Yüzde (%)
Ağrı	13	39
Şişlik	12	36
Ağrı+Şişlik	5	15
Öksürük	4	12
Dispne	2	6
Aseptomatik	1	3

Anterior ve posterior aksiller hatlar arası yan duvar, anterior aksiller hattın önü ön duvar ve posterior aksiller hattın arkası arka duvar olarak kabul edildi. Tümörün en sık yerleşim yeri ön duvar iken (% 41), bunu sırasıyla arka duvar (% 38) ve yan duvar (% 19) yerleşimi izlemekteydi.

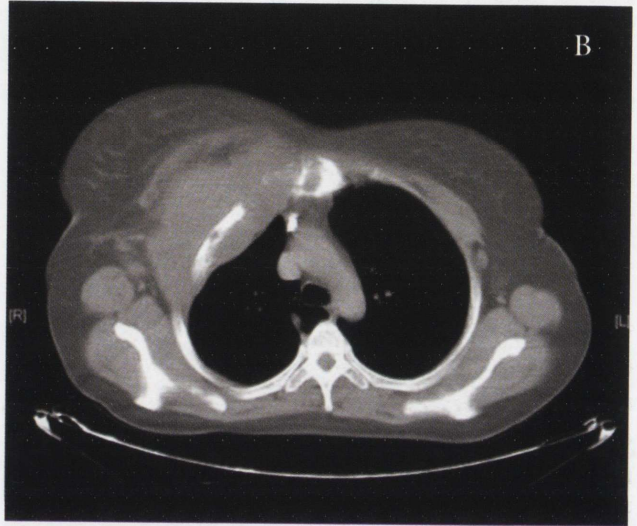
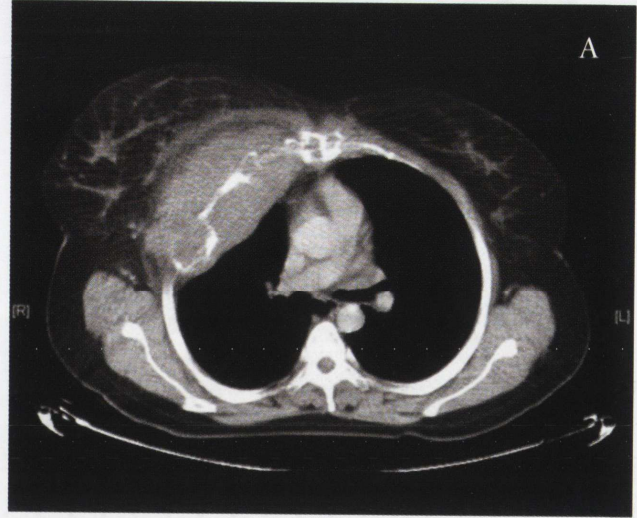


Resim 1: Kontrastlı BT kesitinde skapulada destrüksiyona neden olan, milimetrik kalsifikasyonlar ve çevre kas planları ile konturları seçilemeyen yaklaşık 8x5 cm boyutlarında hipodens özellikte kitle lezyonu (siyah ok). Yapılan biyopsi sonucu skapulada kondrosarkom tanısı almıştır.

Biyopsi seçiminde temel kriter olarak BT ve MRG ile elde edilen tümör boyutu kullanıldı. Tüm olgulara BT ve MRG değerlendirmeyi takiben histopatolojik tanı amacıyla biyopsi yapıldı. Tümör 10 (% 27) olguda benign, 26 (% 72) olguda maligndi. Olguların 6'sı kondrosarkom (Resim 1), 4'ü dermatofibrosarkom protuberans, 3'ü plazmasitom, 3'ü osteokondrom, 2'si fibröz displazi, 2'si Ewing sarkomu, 3'ü desmoid tümör, 2'si elastofibrom, 2'si Hodgkin lenfoma (Resim 2a ve 2b), 2'si primitif nöroektodermal tümör (Resim 3a-3b-3c), diğerleri birer olgu olarak rabdomiyosarkom, malign fibröz histiyositom, osteosarkom, enkondrom, nörofibrom, andiferansiye malign tümör, dev hücreli tümör tanısı (Resim 4) aldı.

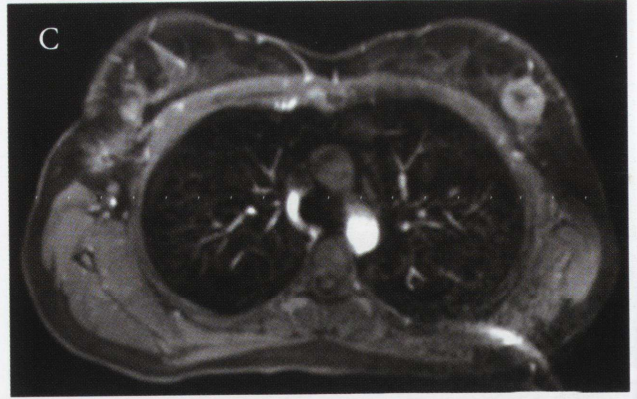
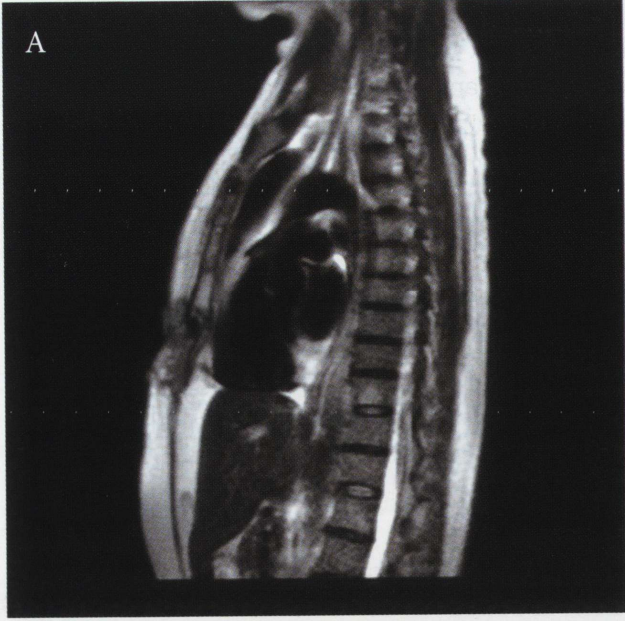
Desmoid tümör tanısı alan olguların ikisinde geçirilmiş trafik kazası ve fraktür öyküsü varken bir olguda travma öyküsü yoktu.

Kondrosarkom saptanan olguların 2'si göğüs ön duvarı, 2'si yan duvar, 2'si sternum yerleşimli idi. Bu olguların BT ve MR'sinde kemikte destrüksiyona neden olan yer yer kondroid kalsifikasyon içeren ve kontrastlanan yumuşak doku kitlesi görüldü. İki arka kot, biri göğüs yan duvarında kot kaynaklı 3 plazmasitom tanısı alan olgu BT ve MR'de kotlarda litik-destrüktif lezyona eşlik eden ve kontrastlanan yumuşak doku kitlesi görüldü. Osteokondrom saptan 3 olguda kot kaynaklı egzofitik, pediküllü, yoğun kalsifikasyon içeren, düzensiz konturlu kitle lezyonu görüldü. BT ve MR değerlendirmede, fibröz displazi tanısı alan olgulardan biri sternum biri kot yerleşimli, enkondrom ve

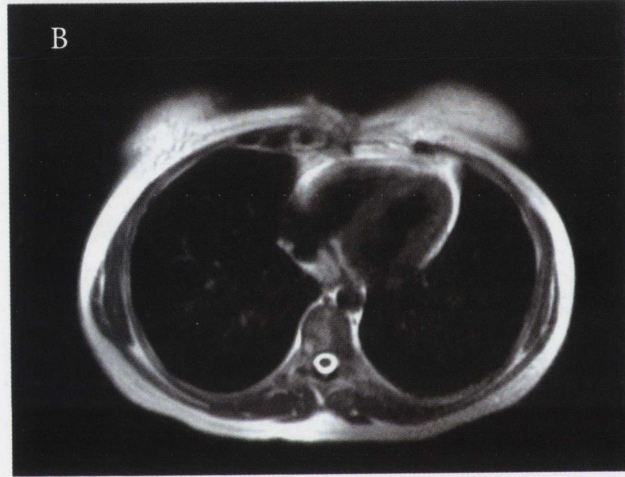


Resim 2a-2b. Mediasten ve kemik penceresinde BT görüntülerinde sağ 4-8. kotlarda ve sternumda 13x7 cm boyutlarında litik, destrüktif özellikte, yumuşak doku kitlesinin eşlik ettiği lezyonu (siyah ok) ve bu lezyon komşuluğunda sağ aksiler bölgede büyüğü 2x1 cm boyutunda lenfadenopati izlenmektedir (beyaz ok). Yapılan biyopsi sonucu histolojik tanı nodüller sklerozan tip primer non-Hodgkin lenfoma olarak değerlendirilmiştir.

dev hücreli tümör tanısı alan olgularda kot yerleşimli litik ekspansil kemik lezyonu görüldü. Ewing sarkomu, osteosarkom ve tanısı alan olgularda BT ve MR'de litik destrüktif kemik lezyonuna eşlik eden heterojen karakterde, heterojen kontrastlanan yumuşak doku kitlesi görüldü. Primitif nöroektodermal tümör saptanan olgularda heterojen karakterde, düzensiz lobule spiküle konturlu, heterojen kontrastlanan yumuşak doku kitleleri komşuluğunda kot ve sternumda milimetrik destrüksiyonlar izlendi. Hodgkin lenfoma tanısı alan olgulardan biri sternum ve üst ön kottan kaynaklanan, biri alt arka kot kaynaklı ekspansil karakter-



Resim 3a-3b-3c. Sagittal ve aksiyal yağ baskılı T2 ağırlıklı MR kesitlerinde sternumda 2x2.5 cm boyutlarında düzensiz sınırlı heterojen hipodens özellikte kitle lezyonu (beyaz ok) ve aksiyal kontrastlı MR kesitinde sol meme ve sağ aksiler bölgede büyüğü 3 cm'e ulaşan lenfadenopatiler (siyah ok) izlenmektedir. Sternumdaki kitlenin histopatolojik değerlendirmesi sonrası primitif nöroektodermal tümör tanısı almıştır.



de litik-destrüktif kemik lezyonuna eşlik eden, kontrast tutulumu gösteren yumuşak doku kitlesi ile aksiler ve mediastinel lenfadenopatiler saptandı. Malign fibröz histiyositom, rabdomyosarkom, dermatofibrosarkom protüberans, desmoid tümör tanısı alan olguların BT ve MR değerlendirmesinde heterojen karakterde iyi sınırlı, heterojen kontrastlanan yumuşak doku kitlesi görülürken; elastofibrom, nörofibrom tanısı alan olgular ise BT ve MR'de nispeten homojen, komşu dokular ile benzer dansite ve intensitede ve kontrastlanan yumuşak doku kitleleri olarak görüldü. Andifferensiyel malign tümör saptanan olgunun BT ve MR değerlendirmesinde göğüs arka duvarı kaynaklı, sınırları net seçilemeyen, yer yer nekrotik komponentleri olan, heterojen kontrastlanan kitle lezyonu saptandı.

Tanıyı takiben olguları tümüne küratif rezeksiyon

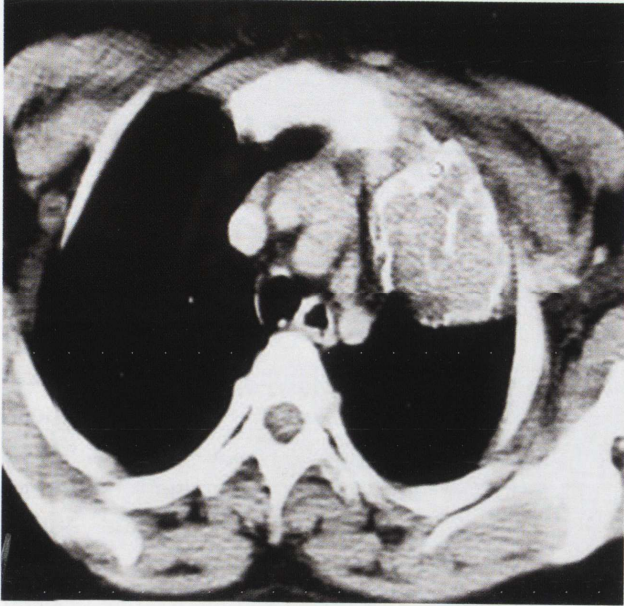
yapıldı. Malign tümörlü olguların tümüne rezekte edilen tümör dokusunun en az 4cm uzağından ekizyon yapıldı. Ön duvar yerleşimli 15 olgudan sternum rezeksiyonu yapılan 2 olguya, ve anterior ve anterolateralde 5cm'den geniş göğüs duvarı rezeksiyonu yapılan 16 olguya sentetik materyal ile rekonstrüksiyon uygulandı. Göğüs arka duvar yerleşimli olgulardan hiçbirinde 10 cm'den geniş rezeksiyon uygulanmadığı için rekonstrüksiyon gerekmedi. Olguların hiç birinde intraoperatif, erken ve geç postoperatif mortalite olmadı.

Malign tümör saptanan olgular cerrahiye takiben kondrosarkom saptanan 6 olgu takipte tutulurken, diğer olgulara kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Takip süresi 1 ay ile 38 ay arasında değişmekte olup, ortalama 11 ay idi. Olgularımızın hiçbirinde takipte nüks gelişmedi.

TARTIŞMA

Primer göğüs duvarı tümörleri göğüs kafesinin kemik, kıkırdak ve yumuşak dokularından köken alan nadir tümörlerdir.^{7, 8, 9, 10} Primer göğüs duvarı tümörleri tüm primer tümörlerin yaklaşık %1-1.5'in oluşturur.¹¹

Malign primer göğüs duvarı tümörlerinin üçte ikisini yumuşak doku tümörleri oluşturur.¹² Burt M'nin 40 yıllık deneyimini sunduğu primer göğüs duvarı tümörleri konulu seride ise primer göğüs duvarı tümörlerinin %45'inin yumuşak dokulardan, %55'inin ise kemik ya-



Resim 4. Sol 1-2. ön kotlarda sternokostal eklem komşuluğunda 3x4 cm boyutlarında litik, ekspansil, yumuşak doku komponenti bulunan kemik lezyonu (siyah ok), histopatolojik değerlendirme sonrası dev hücreli tümör tanısı almıştır.

pılardan kaynaklandığı bildirilmiştir.¹³ Bizim serimizde ise primer göğüs duvarı tümörlerinin %50'si yumuşak dokulardan köken alırken, %50'si kemik dokulardan köken almaktaydı. Bizim serimizdeki en sık kemik tümörü kondrosarkom (%17) iken, en sık yumuşak doku tümörü dermatofibrosarkom protüberans (%11) idi.

Özçelik ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kemik kaynaklı primer göğüs duvarı tümörlerinin %70'inin kostalardan, %10'unun skapuladan, %10'unun sternum ve %10'unun da klavikuladan köken aldığı bildirilmiştir.⁷ Bizim serimizde primer kemik kaynaklı göğüs duvarı tümörlerinin %61'i kostalardan, %27'si sternum ve %11'i skapula kaynaklı idi.

Göğüs duvarının primer tümörlerinin % 60'ünün malign olduğu bildirilmektedir.^{9, 10, 11} Bizim serimizde ise olguların % 27'si benign, % 72'si ise maligndi.

Olguların klinik bulguları asemptomatik tablodan, görülebilen veya palpe edilebilen kitle, ağrı, ülsere lezyon ve enfeksiyona kadar ilerleyebilir. Bizim serimizde ise olguların %3'ü asemptomatik iken, %39'unda ağrı, %36'sında şişlik, %15'inde ağrı ve şişlik, %12'sinde öksürük, %6'sında dispne yakınması vardı.

Primer göğüs duvarı tümörlerinin ayırıcı tanısında anamnez ve fizik muayeneyi takiben yapılacak

konvansiyonel radyyografiler ve BT değerlendirme tümörün kemik yada yumuşak doku kaynaklı oluşunu ortaya koymanın yanı sıra, malign tümörlerde tümör çapı, kortikal destrüksiyonun varlığı, lokal invazyon ve varsa uzak metastazların ortaya konmasını sağlar. Özellikle yumuşak doku tümörlerinin daha ayrıntılı incelenebilmesi, komşu vasküler yapılar ve yumuşak dokuların invazyonunun ortaya konabilmesi açısından MR değerlendirme büyük önem taşır. Tedavinin planlamasında lezyon çapı, derinliği, komşu dokulara invazyon varlığı, kemik yapıda destrüksiyon veya kalsifikasyon varlığı, eşlik eden lenfadenopati varlığı gibi bulgular tedavi planlaması açısından büyük önem taşır. Cerrahi sonrası olguların takibinde BT ve MR incelemeleri kullanılır.

Bilgisayarlı tomografik değerlendirmede yumuşak doku kitlesine eşlik eden kemik destrüksiyonu veya kalsifikasyon ve kemik deformitesi varlığının görülmesi, göğüs duvarı tutulumunun mutlak göstergesidir, ancak bu bulgular malignite açısından tanısal değildir. Kot destrüksiyonu bulunmayan hastalarda, ekstraplevral yağ planlarındaki değişiklikler, göğüs duvarı ile tümör arasındaki temas açısı, göğüs duvarında asimetric kalınlaşma varlığı göğüs duvarı invazyonu bulgusu olarak değerlendirilebilir, ancak bu bulgular kemik destrüksiyonu kadar güvenilir olmayıp nonspesifiktir.^{14, 15} Ekstraplevral yağlı planlarının BT ile değerlendirmesi sınırlı olduğundan bu olgularda MR değerlendirme büyük önem taşır.¹⁵ Akciğer tümöründen göğüs duvarına uzanan anormal fokal yüksek sinyalli alan, yüksek sinyalli göğüs duvarı kalınlaşması ve göğüs duvarında kalınlaşma veya sınır veren kitle lezyonu olmamasına rağmen göğüs duvarını oluşturan yumuşak dokular içindeki sinyal artışı ve kontrastlanma saptanması göğüs duvarı invazyonunun MRG'deki bulgusu olabilir. Hemanjiomdaki vasküler tutulum ve flebolit varlığı, nörofibromlardaki "hedef-benzeri" (target-like) görüntü, fibröz displazideki fuziform, ekspansil ve buzlu cam matris yapısı, veya anevrizmal kemik kisti ile dev hücreli tümörlerdeki sıvı-sıvı seviyelenmesi içeren ekspansil osteolitik lezyonlar, veya osteosarkomdaki kortikomedüller devam eden lezyon varlığının tipik görüntüleme bulguları ile tanı açısından önemli ip ucu verir.^{16, 17} Ancak tüm bu görüntüleme bulgularına rağmen halen benign göğüs duvarı kitlelerinin malign göğüs duvarı tümörlerinden ayırıcı tanısı oldukça zordur.

Birçok göğüs duvarı tümöründe tanı amaçlı eksizyonel biyopsi önerilmektedir. Toraks duvar tümörlerinde primer tedavi cerrahi eksizyondur. Ewing sarkomu ve plasmositomda esas tedavi kemoterapi ve radyoterapidir.⁷

İnsizyonel biyopsi veya eksizyonel biyopsi tanı için çoğu zaman yeterli olur. 5 cm.'den küçük tümörlerde eksizyonel, büyük tümörlere biopsi insizyonel tercih edilmelidir.^{7, 13}

Benign lezyonlarda kitlenin cerrahi eksizyonu yeterli iken malign lezyonlarda cerrahi sınırdan 4-5 cm uzaklıkta geniş eksizyon uygulanmalıdır.⁷ Ancak King ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal doku sınırından 2 ve 4 cm uzaklıkta rezeksiyon yapılan primer göğüs duvarı malign tümörlü iki grubun survi açısından farklılık saptanmadığı bildirilmiştir.¹² Bizim olgularımızda da malign primer göğüs duvarı tümörlü

olguların tümünde normal doku sınırının en az 4cm uzağından tümör rezeksiyonu yapıldı. Göğüs ön ve yan duvarı yerleşimli 5cm'den geniş göğüs duvarı rezeksiyonu yapılan 19 olguya sentetik materyal ile rekonstrüksiyon uygulandı. Göğüs arka duvar yerleşimli olgulardan hiçbirinde 10 cm'den geniş rezeksiyon uygulanmadığı için rekonstrüksiyon gerekmedi.

Primer göğüs duvarı tümörlerinin erken tanı ve cerrahi rezeksiyonu, tedavide anahtar rol oynar. Ayrıntılı anamnez ve dikkatli bir fizik muayeneyi takiben yapılacak BT ve MRG bulgularının değerlendirilmesi, primer göğüs duvarı kitlelerinde ayırıcı tanıda, malignitenin ekarte edilebilmesinde ve yapılacak cerrahinin planlamasında önem taşır. Bu nedenle biz de yaptığımız çalışmada, hastanemizde 2007-2010 yılları arasında tanı konup, cerrahi uygulanan ve takip edilen primer göğüs duvarı kitlesi saptanan 36 olgunun klinik, patolojik ve radyolojik bulgularını sunduk.

KAYNAKLAR

1. Graeber GM, Snyder RJ, Fleming AW, Head HD, Lough FC, Parker JS, et al. Initial and long-term results in the management of primary chest wall neoplasms. *Ann Thorac Surg* 1982;34:664-73
2. Threlkel JB, Adkins RB. Primary chest wall tumors. *Ann Thorac Surg* 1971;11:450-9
3. Incarbone M, Pastorino U. Surgical treatment of chest wall tumors. *World J Surg* 2001;25:218-30
4. Anderson BO, Burt ME. Chest wall neoplasms and their management *Ann Thorac Surg* 1994;58:1774-81
5. Pairolero PC, Arnold PG. Chest wall tumors experience with 100 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:367-72
6. Teitelbaum SL. Twenty years' experience with intrinsic tumors of the bone thorax at a large institution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;63:776-82
7. Özçelik C, İnci İ, Nizam Ö, Toprak M, Eren N, Özgen G. Toraks duvar tümörleri: 13 yıllık deneyim. *GKD Cer Derg.* 1994; 2: 354-357
8. Demirbağ H, Aydemir B, Yıldırım M, Okay T, Yaşaroğlu M, İmamoğlu OU, et al. Primer göğüs duvarı tümörleri. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;11:110-113
9. Pairolero PC. Chest wall tumors. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, eds. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 589-98
10. Pairolero PC. Chest wall reconstruction. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, eds. *General Thoracic Surgery Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000:599-608*
11. Kayırcangir A, Şahin E, Kutlay H, Özdemir N, Güngör A, Kavukçu Ş, et al. Primer malign toraks duvarı tümörü "37 olgunun retrospektif analizi". *Tüberküloz toraks dergisi* 2001; 49: (3) 386-389
12. King RM, Pairolero PC, Trastek VF, Piehler JM, Payne WS, Bernatz PE. Primary chest wall tumors: Factors affecting survival. *Ann Thorac Surg* 1986; 41 (6):5 97-601
13. Burt M. Primary malignant tumors of the chest wall. *Chest Surg Clin North Am* 4(1):137-154, 1994
14. Sabanathan S, Shah R, Mearns AJ. Surgical treatment of primary malignant chest wall tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:1011-6
15. Briccoli A, De Paolis M, Campanacci L, Mercuri M, Bertoni F, Lari S, et al. Chondrosarcoma of the chest wall: a clinical analysis. *Surg Today* 2002;32:291-6
16. Tateishi U, Gladish GW, Kusumoto M, Hasegawa T, Yokoyama R, Tsuchiya R, Moriyama N. Chest wall tumors: radiologic findings and pathologic correlation. Part 1: Benign tumors. *Radiographics* 2003;23:1477-90
17. Tateishi U, Gladish GW, Kusumoto M, Hasegawa T, Yokoyama R, Tsuchiya R, Moriyama N. Chest wall tumors: radiologic findings and pathologic correlation. Part 2: Malignant tumors. *Radiographics* 2003;23:1491-508

EL PARMAĞINDA TENDON KILIFINDAN KÖKEN ALAN SİNOVYAL HEMANJİOM

SYNOVIAL HAEMANGIOMA ORIGINATING FROM THE TENDON SHEATH OF HAND FINGER

Dr. Nadir YALÇIN^a,
Dr. Kasım KILIÇARSLAN^a,
Dr. Hakan ÇİÇEK^a,
Dr. Özgür EZDEŞİR^b,
Dr. İsmail ÇELİK^c,
Dr. Metin DOĞAN^c,

^aAtatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
3. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,
ANKARA

^bDevlet Hastanesi, ŞANLIURFA

^cAtatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,
ANKARA

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Nadir YALÇIN
Çukurambar Mah. 475. Sokak
20/18 Balgat ANKARA
Tel: 0 312 291 25 25 / 4764
Fax: 0 312 291 27 05
E-mail: drnmnyalcin@yahoo.com

ÖZET: Sinovyal hemanjiom, sinovya dokusundan köken alan, zaman zaman lokal agresif davranabilen, benin, vasküler tümörlerdir. El parmağında tendon kılıfından köken alan sinovyal hemanjiom, oldukça nadir görülür. Sol el 3. parmak ekstansör tendon üzerinde kitle sebebiyle başvuran 17 yaşındaki bayan hastayı sunduk. Yapılan USG'de dev hücreli tümör olarak rapor edilen kitlenin, eksizyon sonrası histopatolojik incelemesinde tenosinovyal hemanjiom tespit edildi. Parmakta kitle ile gelen hastalarda nadir gözükten sebepler de ayırıcı tanıda düşünülmeli, erken cerrahi sonrası lokal invazyonlar engellenmelidir. Erken dönemde cerrahi olarak tamamen temizlenen sinovyal hemanjiomlar tekrarlamaz.

Anahtar Kelimeler: sinovya, hemanjiom, tendon kılıfı, tenosinovyum

ABSTRACT: Synovial haemangiomas are benign vascular lesions that originate from any synovial tissue which may behave like locally aggressive. Synovial haemangioma from the tendon sheath of the hand finger is extremely rare. We report a 17 year-old woman applied for a mass on her left third finger, above the extensor tendon. Her USG was reported as giant cell tumor. After excision, the histopathologic analysis demonstrated tenosynovial haemangioma. The rare causes of finger masses should be considered also during the differential diagnosis. Local invasions may be prevented by early surgical treatment. Synovial haemangiomas treated with early surgical excision do not recur.

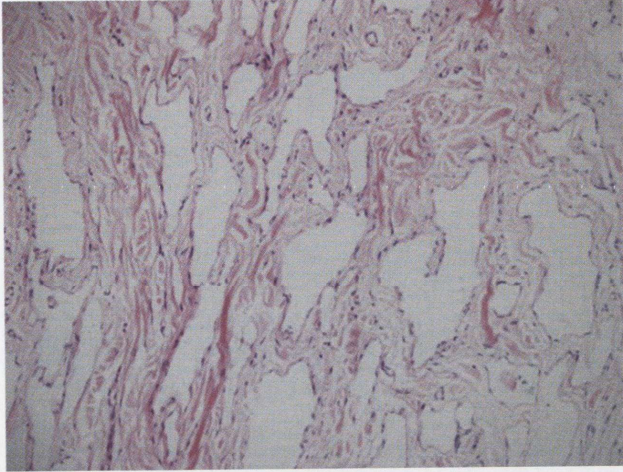
Key words: synovium, haemangioma, tendon sheath, tenosynovium

Turkish Medical Journal 2010;4(2):71-73

Sinovyal hemanjiom, sinovya dokusundan köken alan eklem içi, bursal boşluklar veya tendon kılıfında görülebilen benin karakterli vasküler lezyonlardır.¹ En sık diz ekleminde, ardından sırasıyla dirsek ve ayak bileğinde görülür.² Stack ve ark.'ının, elde görülen 300 tümör vakasını inceledikleri çalışmalarında sadece 6 hemanjiom vakası tespit edilmiş ve bunların hiçbirinde tendon veya tenosinovyal doku ile bağlantı tespit edilememiştir.³

Elde, parmaklarda tenosinovyal kılıftan köken alan sinovyal hemanjiom, oldukça seyrek görülür. Bildiğimiz kadarı ile literatürde sadece dört vaka tanımlanmıştır.⁴⁻⁷ Bunlardan ikisi komşu tendona invazyon göstermiştir^{4,7}, ikisi de fleksör tendon kılıfı üzerindedir.^{5,7} Bizim vakamız gibi, parmakta, ekstansör tendon üzerinde, lokal invazyon göstermeyen sinovyal hemanjiom olgusu tanımlanmamıştır.

Yazımızda, oldukça seyrek gözükten, kesin tanısı ancak histopatolojik inceleme ile konabilen, bazen lokal invazif karakter gösteren, el parmağındaki tenosinovyal dokudan köken alan hemanjiom olgusunu sunduk.



Resim 1: Fibröz doku içinde genişlemiş, ince duvarlı vasküler kanallar; kavernöz hemanjiom (x200 HE)

OLGU SUNUMU

17 yaşındaki bayan hasta, sol el (dominant olmayan taraf) 3. parmaktaki şişlik şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Hikayesinde son bir senedir oluşan şişliğin, son dönemlerde büyüdüğü, zaman zaman ağrı yaptığı ama günlük hareketlerini kısıtlamadığı öğrenildi. Lokal muayenesinde, sol el 3. parmak orta falanks distalinde, ekstansör tendon üzerinde 1x1,5 cm çaplı, hareketli, yarı sert kitle tespit edildi. Nörovasküler defisit yoktu. Röntgenleri normal olan hastanın yapılan yüzeysel USG'si ekstansör tendon kılıfından köken alan solid kitle, dev hücreli tümör olarak rapor edildi. İleri tetkike gerek duyulmayarak cerrahi eksizyon planlandı.

Cerrahi sırasında, kitle üzerinden Z insizyonla girilerek cilt, cilt altı geçildi. Kitlenin vasküler karakterde olduğu, ekstansör tendon üzerinden medial ve laterale uzanım gösterdiği ve alttan tendon dorsalindeki tenosinovium ile sıkı bağlantısı olduğu tespit edildi. Tendon kılıfı ile kitlenin, tendona yapışık olduğu ancak tendon dokusunu invaze etmediği görülerek, kitle blok halinde çıkarıldı, patolojiye gönderildi.

Materyalin histopatolojisinde fibröz doku içinde genişlemiş, ince duvarlı vasküler kanallar tespit edilerek, kavernöz sinovyal hemanjiom tanısı kondu. Sitolojik atipi tespit edilmedi (Resim 1). Hasta patoloji hakkında bilgilendirildi, takibe alındı.

Hastanın 3. yıl kontrolünde eklem hareketleri tamdı, tekrarlayan kitle tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Hemanjiomlar, ekstremitelerde yumuşak doku içerisinde sık olarak görülse de, gerçekte sinovya kökenli hemanjiomlara oldukça nadir rastlanır. Sinovyal hemanjiomlar, vücutta sinovya dokusu ile kaplı herhangi bir dokuda görülebilen benin vasküler lezyonlardır.^{8,9} %90'ı diz ve dirsek ekleminde görülür, erkeklerde, çocuk ve genç erişkinlerde daha sıktır.¹

Elde ise bu tümörler sıklıkla sinir dokusu, kas dokusu bağlantılı olarak karşımıza çıkarken^{10,11}, tendon kılıfından köken alanlar oldukça seyrek görülür. Bu sebeple tendon patolojilerinin ayırıcı tanısında pek akla gelmezler. Sinovyal hemanjiom tanısı koymak, özgün klinik ve radyolojik bulguların olmaması nedeniyle oldukça zordur. Devaney ve ark. çalışmasında, %22 olguda ancak klinik olarak tanı konabilmiş, ilk patolojik değerlendirmede ise ancak %67 olgu tanı alabilmiştir.¹ Bizim vakamızda olduğu gibi, sıklıkla daha sık gözükken dev hücreli tümörler ile karıştırılır. Ayırıcı tanıda, büyük eklemlerde nonspesifik sinovit, pigmentte villonodüler sinovit, nodüler sinovit veya organize kanama düşünülebilirken, parmakta dev hücreli tümör akla gelmelidir.¹

Radyolojik olarak röntgenogramlarda yumuşak doku gölgesi dışında bulgu yoktur.^{12,13} USG, ayırıcı tanıda çok yardımcı olmaz, vakamızda olduğu gibi hatalı sonuç verebilir. MR'da hemanjiyom, sıklıkla sınırları tam belirgin olmayan, kitle etkisi oluşturmayan, karakteristik sinyal yoğunluğu gösteren kitle olarak görülebilir. T1 ağırlıklı kesitlerde, orta derecede sinyal yoğunluğu tespit edilirken; T2 ağırlıklı kesitlerde, vasküler boşluklarda kanın göllenmesine bağlı olarak, yüksek yoğunluklu (parlak) sinyal alınabilir.^{12,13} Elde ise en sık görülen kitle olan dev hücreli tümörlerden (MR'da T1 ve T2 kesitlerde düşük sinyal yoğunluğu ve artmış kontrast tutulumu görülür) ancak histopatolojik inceleme ile kesin olarak ayırt edilebilir.

Sinovyal hemanjiomlar, benin karakterli tümörler olsalar da lokal invazyon gösterebilirler. Eksizyon sonrası tekrarlama ihtimalleri vardır. Bu yüzden kitlenin invazyon yapmadan tespiti ve blok halinde çıkarılması oldukça önemlidir. Talwalkar ve ark.'ının sundukları vakada, sublimis tendonu ve A2 kılıfının kitle tarafından invazyonu sebebiyle geniş eksizyon uygulanmış, parmak fonksiyonel olarak değerlendirilse de hareket

kısıtlılığı baki kalmıştır.⁷ Hemanjiom ön tanısının akılda olması, cerrahın kitleye o gözle bakarak önlemine almasına sebep olur, tekrarlayan ameliyat veya daha agresif eksizyon girişimine gerek kalmasını engeller.

Elde kitle sebebiyle başvuran hastalarda ayırıcı tanıda, seyrek gözüke de sinovyal hemanjiom da düşünülmalıdır. Ayırıcı tanıya MR görüntüleme yardımcı olabilir. Kesin tanı histopatolojik inceleme sonrası konur. Erken eksizyon ile lokal invazyon önlenir.

KAYNAKLAR

1. Devaney K, Vinh TN, Sweet DE. Synovial hemangioma: a report of 20 cases with differential diagnostic considerations. *Hum Pathol* 1993;24:737-745
2. Price NJ, Cundy PJ. Synovial hemangioma of the knee. *J Pediatr Orthop* 1997;17:74-7
3. Stack HG. Tumors of the hand. *Br Med J* 1960;5177:919-922
4. Waddell GF. A haemangioma involving tendons. *J Bone Joint Surg* 1967;49-B:138-141
5. Rico AA, Holguin PH, Gonzalez IG, Coba JM. Flexor tendon synovial sheath haemangioma mimicking subacute tenosynovitis. *J Hand Surg* 1994;19-B:704-705
6. Spinner M, Moon S, Young L. Recurrent cavernous haemangioma of the extensor tendons of the hand. *Hand* 1983;15:223-227
7. Talwalkar S, Hayton M, Stilwell J, Temperley D, Freemont A. Tenosynovial haemangioma of the finger. *Acta Orthop Belg* 2005;71:618-621
8. O'Connell JX. Pathology of the synovium. *Am J Clin Pathol* 2000;114:773-784
9. Enzinger F, Weiss S. Benign tumours and tumour-like lesions of blood vessels. In: Goldblum J, Weiss S (eds). *Soft Tissue Tumours*. Mosby, St Louis, 1988. pp 489-532
10. Nagay L, McCabe SJ, Wolff TW. Haemangioma of the digital nerve : a case report. *J Hand Surg* 1990;15-B:487-488
11. Chen VT. Haemangioma of adductor pollicis. *Hand* 1977;9:187-194
12. Cotten A, Flipo RM, Herbaux B, Jacobs JE, Wayne Lee F. Synovial haemangioma of the knee : a frequently misdiagnosed lesion. *Skeletal Radiol* 1995;24:257-261
13. Greenspan A, Azouz EM, Matthews J, Decarie JC. Synovial hemangioma : imaging features in eight histologically proven cases, review of the literature, and differential diagnosis. *Skeletal Radiol* 1995;24:583-590

PERİREKTAL KİTLE İLE PREZENTE OLAN
BURKİTT LENFOMA: OLGU SUNUMU

BURKİTT LYMPHOMA PRESENTING WITH
PERIRECTAL MASS: CASE REPORT

Dr. Kemal ARDA ^a
Dr. Nazan ÇİLEDAĞ ^a
Dr. Elif AKTAŞ ^a
Dr. Bilgin Kadri ARIBAŞ ^a

^a Onkoloji Eğitim ve,
Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Bölümü
ANKARA

ÖZET: Burkitt lenfoma genellikle çocukluk çağında görülen, klinik ve histokimyasal özellikleri iyi bilinen agresif seyirli lenfomadır. Afrika tipinde mandibula tutulumu izlenirken, Amerika tipinde klasik abdominopelvik bölge veya diğer bölge lenf nodları tutulur ve radyolojik olarak diğer lenfoproliferatif hastalıklardan ayırımı güçleşebilir. Burkitt lenfoma lokalize veya dissemine olabilir ve buna bağlı olarak farklı radyolojik görüntümler ile ortaya çıkabilir. Bu yazıda Burkitt lenfomalı 31 yaşındaki olguda dev pelvik kitlenin görüntüleme bulguları literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Burkitt lenfoma

ABSTRACT: Burkitt lymphoma that mostly occur in children, has been well known clinical and immunohistochemical aggressive progress. In African type Burkitt lymphoma mandible involvement is typical and in American type abdominopelvic or other regional lymph node involvement is classically seen. Due to lymph node involvement, radiologically differential diagnosis of American type Burkitt lymphoma from other lymphoproliferative diseases is difficult. Burkitt lymphoma may be observed with various radiologic features according to localized or disseminated disease.

Key words: Burkitt lymphoma

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Kemal ARDA,
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Bölümü,
Demetevler / Ankara
Tel: 312-3360909 / 1395
E-mail: kemalarda@yahoo.com

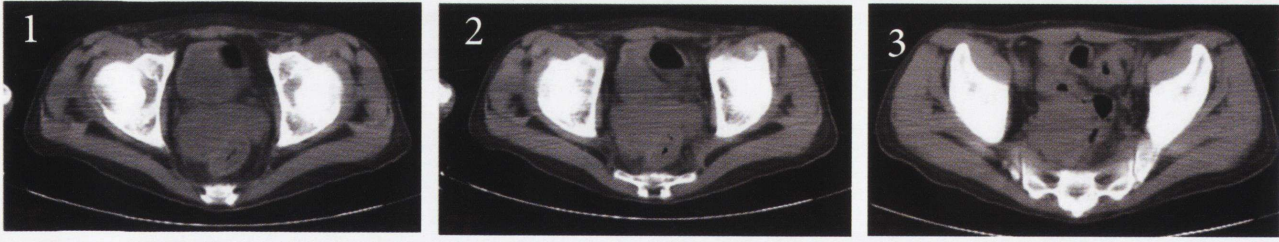
Turkish Medical Journal 2010;4(2):74-76

GİRİŞ

Burkitt lenfoma tipi Non-Hodgkin lenfomalar tüm kanserlerin yaklaşık %4'ünü, oluşturmaktadır.^{1, 2} Çocukluk çağı malignitelerinin %12'sini lenfomalar, bunların %40'ını Hodgkin lenfomalar, %60'ını Non-Hodgkin lenfomalar, Non-Hodgkin lenfomaların da %40-50'sini Burkitt lenfomalar oluşturur.³⁻⁶ B-lenfositlerin neoplastik proliferasyonu sonucu oluşan Burkitt lenfoma, ilk kez 1958 yılında Afrikalı çocuklarda, özellikle çenede görülen, oldukça hızlı gelişen, hemen daima ölümcül seyredabilen bir lenfoma türü olarak, "Denis Burkitt" tarafından tanımlanmıştır.³ Erkek/kadın oranı 2:1 ile 3:1 arasında değişmektedir.³

OLGU SUNUMU

Otuz bir yaşında erkek olgu son bir aydır süren karın ağrısı ve kabızlık yakınması ile hastanemize başvurdu. Olgunun ultrasonografik değerlendirilmesinde pelviste, mesane posteriorunda yaklaşık 7,5x5 cm boyutlarında heterojen, hipoekoik özellikte distal rektal segmentleri basılayan kitle lezyonu ile paraaortik alanda büyüğü 1cm çapında olmak üzere milimetrik boyutlu birkaç adet lenf nodu izlendi. Multidedektör kontrastlı bilgisayarlı tomografik (BT) değerlendirmede presakral bölgede, perirektal bölge sağında, düzensiz sınırlı, prostat bezi ve mesane posterioru ile ara yağ planları seçilmeyen yaklaşık



Resim 1 ve 2. Multidedektör bilgisayarlı tomografik değerlendirmede presakral bölgede, perirektal bölge sağında, düzensiz sınırlı, prostat bezi ve mesane posterioru ile ara yağ planları seçilmeyen yaklaşık 7.5x5 cm boyutunda heterojen, hipodens özellikte, komşu rektosigmoid kolon segmentini basılayan kitle lezyonu izlenmektedir.

Resim 3. Multidedektör bilgisayarlı tomografik değerlendirmede pelvik kitle lezyonu komşuluğunda büyüğü 1 cm çapında lenf nodları izlenmektedir.

7.5x5 cm boyutunda heterojen, hipodens özellikte kitle lezyonu saptandı (Resim 1 ve 2). Aortikokaval ve paraaortik alanda büyüğü 1 cm çapında lenf nodları izlendi (Resim 3). Pelvik kitle lezyonundan yapılan biyopsi sonucu Burkitt lenfoma olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü lenfoid neoplazi sınıflamasında son derece agresif olarak tanımlanan Burkitt lenfomanın, endemik, sporadik ve immün yetmezlikle ilişkili klinik varyantları vardır. Endemik formu tropikal ülkelerde ve Afrika'nın bazı bölgelerinde görülen en sık çocukluk çağı malignitesi olup, ortalama 7 yaşında pik yapar.^{3,5,7,8} Bu olguların büyük bölümünde Epstein-Barr virüs etiyolojide sorumlu ajandır.⁸ Hastalığın en çok görüldüğü bölge mandibula olup, hastaların %55'inde yüz tutulumu vardır. İkinci en sık tutulan bölge karın olup, sıklıkla overler, periton, mezenter, ilioçekal bölge, dalak, karaciğerde "Bulky" hastalık şeklinde tutulum görülürken, periferik lenf nodu ve kemik iliği tutulumu nadir görülür.

Sporadik Burkitt lenfomalar, çocukluk çağı grubunda 10-11 yaşlarında pik yaparken, Amerika'da genellikle Afrika'dakine oranla daha ileri yaşlarda ve çok nadiren 50-60'lı yaşlarda görülür.⁵ Hastaların 1/3'ünden fazlası 15 yaş üstünde iken, 13 yaş altı olgularda erkek kadın oranı 3:1, 13 yaş ve üstünde bu oran eşittir. Sporadik Burkitt lenfoma genellikle abdominal (başta ilioçekal valv olmak üzere sindirim sistemi organları, özellikle overler olmak üzere genitoüriner sistem organları, mezenter, periton ve abdominal lenf nodları) tutulumla ortaya çıkarken, bu olgularda nadiren Epstein-Barr virüs etiyolojide sorumlu ajandır.³ Bu olgularda aynı zamanda kemik iliği, kan, plevra veya periferik lenf nodu tutulumu da sık görülür. Burkitt len-

fomanın baş boyun bölgesinde (çene, nazofarinks ve tonsiller başta olmak üzere) görülme oranı %10-15 arasında değişirken, bu hastaların %10-15'inde santiral sinir sistemi tutulumu mevcuttur. Sporadik Burkitt lenfoma daha nadiren meme, yüz dışındaki kemikler veya toraks yerleşimli olabilir. Sporadik Burkitt lenfoma olgularının %60-70'inde tanı anında ileri hastalık görülür.

Sporadik Burkitt lenfoma olgularında intraabdominal tutulum insidansı yüksek olduğundan bu olguların tedavi planlamasında BT görüntüleme önemli rol oynar. BT görüntülemenin en önemli avantajı, direkt olarak gastroentestinal ve genitoüriner sistem organlarının, retroperitoneal ve intraabdominal lenfomatöz kitlelerin tek bir modalite kullanılarak hızlı değerlendirilmesini sağlamasıdır.

İnfradiafragmatik Non-Hodgkin lenfomada BT lezyonları saptama ve tanımlamada ultrasonografiye göre daha üstün değerlendirme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografik değerlendirmede lenfomalar tipik olarak, tutulan lenf nodlarında homojen özellikte yumuşak doku dansitesinde büyüme ve konglomerasyon şeklinde görülür. Lenfomalarda tutulan lenf nodlarında nekroz, kalsifikasyon veya vasküler yapıların invazyonu nadir görülür.⁹ Lenfomalarda gelişen lenfadenopati genellikle vasküler yapıları sarma eğilimindedir. Hızla büyüyen, dev abdominal veya pelvik kitle lezyonlarının tedavilerinin planlanması açısından ayırıcı tanısında Burkitt lenfoma akılda tutulmalıdır.¹⁰ Bizim olgumuzda da sağ presakral alanda, rektum sağ lateral komşuluğunda homojen özellikte, yumuşak doku dansitesinde, lobule konturlu, komşu lenf nodları ile benzer özellikteki kitle lezyonu, sigmoid kolon ve sağ iliak vasküler yapılar ile yakın komşulukta idi.

Sonuç olarak, hızlı büyüyen kitleler ile prezente olan Burkitt lenfoma pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir malignitedir. Burkitt lenfomanın abdominopelvik tutulumunun geniş bir yel-

pazeye yayılan değişik görünümüne bir örnek daha eklenmesi bakımından, bu olgu ile perirektal Burkitt lenfomanın BT bulguları literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Örs F, Emi M, Yıldırım D, Sağlam M, Taşar M, Bozlar U. Burkitt lenfoma: aynı olguda karaciğer ve pelviste radyolojik benzerlik gösteren kitleler. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49: 262-263
2. Gregory W. Allen, Afshin Forouzannia, Howard H. Bailey, Steven P. Howard. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as a pelvic mass with elevated CA-125. *Gynecologic Oncology* 94(2004):811-813
3. Yavuz G, Burkitt lenfoması ve Türkiye, XII. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi, Yuvarlak hücreli tümörler, 22-25 Mayıs,2002, İstanbul, Kongre kitabı, 2002 s:42-49
4. Aziza S, Ian Magrath MBBS. Non-Hodgkin's lymphoma. *Ped Clin of North Am* 1997; 44: 863-891
5. Kumar V, Cotran RS, Robbins LS. *Pathologic Basis of Disease*, 6th ed. W. B. Saunders Company, California, 1999, 662-664
6. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4nd ed. London, 2000; 445-469
7. Krudy AG, Dunnick NR, Magrath T, Shaker T H, Doppma J L, Spiegel R. CT of American Burkitt Lymphoma. *AJR* 1981 136:747-754
8. Biko D M, Anupindi SA, Hernandez A, Ker-sun L, Bellah R. Childhood Burkitt lymphoma: Abdominal and pelvic imaging findings. *AJR* 2009; 192:1304-1315
9. Johnson KA, Tung K, Mead G, Sweetenham J. The imaging of Burkitt's and Burkitt-like lymphoma. *Clin Radiol* 1998; 53: 835-841
10. Çırpan T, Akercan F, Yıldız PS, İtil İ M, Özşener S, Yücebilgin S. Ovaryan Burkitt lenfoma: vaka takdimi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2005; 2(3):233-235

HEMODİYALİZ HASTASINDA GELİŞEN PİTÜİTER APOPLEKSİ

THE PITUITARY APOPLEXY IN A HAEMODYALISIS PATIENT

Dr. Gıyas AYBERK^a,
Dr. Timur YILDIRIM^a,
Dr. Mehmet Faik ÖZVEREN^b,
Dr. Mehmet Oguz KILINÇASLAN^b,

^aAtaturk Training and
Research Hospital,
Second Department of,
Neurosurgery,
ANKARA

^bKecioren Training and,
Research Hospital,
Department of Neurosurgery,
ANKARA

Yazışma Adresi / Correspondence:
Dr. Timur YILDIRIM
Ataturk Training and,
Research Hospital,
Second Department of Neurosurgery,
No:3 Bilkent/ANKARA TURKEY
Phone number:
+90-312-291 25 25
Fax number:+90-312-291 27 05
e-mail: mdtimur@hotmail.com

ÖZET: Pituitier apopleksi mevcut pituitier tümörün kanama veya enfarktüsüne bağlı spesifik klinik bulgularla karakterize bir klinik sendromdur. Bilinen pituitier hastalık hikayesi yokluğunda teşhisi zordur. Apopleksi ve kronik böbrek yetmezliği birlikteliği literatürde oldukça azdır.

Sunduğumuz olgu, 8 yıldır kronik böbrek yetmezliği sonucu diyaliz tedavisi görmekte olan hasta acil servise başağrısı, bulantı, kusma bilinçte kötüleşme şikayeti ile başvurarak pituitier apopleksi tanısı almıştır. Hasta konservatif olarak tedavi edilmiş ve 72 saat sonra exitus olmuştur.

Tedavinin cerrahi veya medikal olarak mı yapılacağı konusunda verilen kararda en önemli faktör görme keskinliğinin kaybıdır. Kronik böbrek yetmezliği multisistem bir hastalıktır ve zararlı etkileri santral ve periferik sinir sisteminde görülmektedir. Bize göre pituitier apopleksi ve kronik renal yetmezliğin bu nadir birlikteliği kötü pprognozu neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, pituitier apopleksi

ABSTRACT: The pituitary apoplexy is a clinical syndrome characterized with specific clinical findings due to hemorrhage or infarction of a pre-existing pituitary tumor. It is difficult to diagnose the patient in the absence of a pre-established history of pituitary disease.

The association of apoplexy and chronic renal failure is extremely rare in the literature. In this report, we presented a hemodialysis patient who suffered from chronic renal failure for 8 years, applied to our emergency department with acute headache, nausea, vomiting and depression in consciousness and diagnosed as pituitary apoplexy. The patient was treated with conservatively and died in 72 hours after her admission. The most important factor whether the treatment will be surgical or conservative is decided due to patient's visual acuity alterations.

Chronic renal failure is a multisystem disease, and its detrimental effects are observed in central and peripheral nervous system. We thought that this unique association of the pituitary apoplexy and chronic renal failure causes dismal prognosis.

Key words: pituitary apoplexy, chronic renal failure, renal dialysis

Turkish Medical Journal 2010;4(2):77-80

INTRODUCTION

Pituitary apoplexy is a clinical syndrome characterized with specific clinical findings due to hemorrhage or infarct of a pre-existing pituitary tumor. The term has also been used to describe spontaneous infarction and hemorrhage within a nontumorous pituitary gland.^{1,2} The incidence of the pituitary apoplexy in nontumorous pituitary gland is not known and most of the cases presented in the literature do not have any known pituitary adenoma before the onset of hemorrhage in 50% to 83% of the cases.^{3,4}

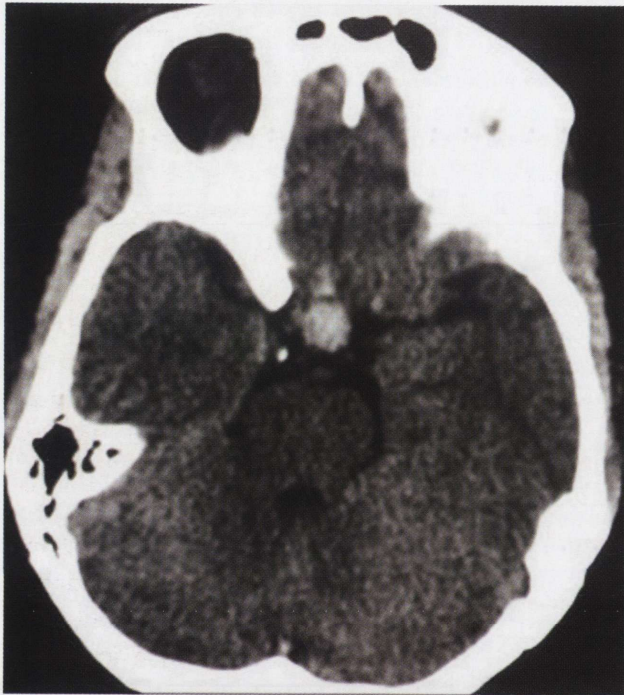


Figure 1: Direct cranial CT of the patient shows sellar and supra sellar blood accumulation around the suprasellar cisterns.

It is difficult to diagnose pituitary apoplexy in a patient who does not have pituitary adenoma before the event, and this causes dismal prognosis. There are many predisposing factors that facilitates the pituitary apoplexy, and these can be distinguished in 50% of the cases.⁵ Chronic renal failure or hemodialysis are described as the predisposing factors in the literature.⁴ In this report, we presented a hemodialysis patient suffering from chronic renal failure for 8 years who applied to our emergency department with acute headache, nausea, vomiting and depression in consciousness complaints and diagnosed as pituitary apoplexy.

CASE REPORT

Thirtyfour year-old female patient had been brought from a dialysis center to our emergency department due to serious headache, nausea, vomiting and depressed consciousness during dialysis. She did not have any known accompanying disease. Computerized tomography (CT) had been performed and revealed intrasellar and partly suprasellar hiperdens lesion compatible with blood (Figure 1). We did not perform contrast enhanced CT because of renal insufficiency. Plain skull graphies showed enlargement of the sella turcica and erosion of the dorsum sella (Figure 2). Glasgow coma scale was 9 points, and had neck stiffness (+). Although, she did not cooperate exactly, her eye movement and direct/indirect light reflexes were normal. Hypophyseal hormone levels and electrolyte status were normal except potassium elevation. Adrenocorticotropin hormone level was normal and cortisol level was found as 50 microgramm/deciliter. The patient was consulted with endocrinology and nephrology department, and dialysis was performed due to high level of urea and potassium. Due to the high levels of cortisol, steroid treatment was not recommended. Prednisolone was ordered in stress dose. Contrast enhanced CT and three dimensional CT angiography were performed after dialysis did not show vascular pathology. CT disclosed homogeneous enhancement in the sellar region after contrast administration. We did not perform surgical operation due to the absence of any clue for optic nerve compression and poor condition. The patient died after 72 hours as a result of her chronic renal failure.

DISCUSSION

The clinical findings of pituitary apoplexy can be related to expansion of the tumor, extravasation of blood to the subarachnoid space, and endocrinopathy.⁶ Expansion of the tumor causes obstruction of the trabecular artery at the edge of the diaphragma sella and bleeding.⁷ We thought that extravasation of blood into the subarachnoid space was responsible partly from the clinical condition of the patient because of the level of hypophyseal hormones in normal range and the absence of any restriction in ocular eye movements.

When central nervous system tumors was considered causing intracranial hemorrhage, the hypoph-



Figure 2: Plain skull graphies shows enlargement of the sella turcica and erosion of the dorsum sella

ypophyseal tumors are responsible from 25% whereas the glial tumors are 50% of the event.⁵ However, when pituitary tumors are evaluated together with incidence, it is determined that hypophyseal tumors bleed 4 or 5 times more than other glial tumors.³ Intrinsic vasculopathy in hypophyseal tumor has been blamed for this situation.⁶ Some characteristics of blood flow of the anterior hypophysis gland can additionally be responsible for pituitary apoplexy; hypothalamo-hypophyseal portal system receiving low pressure blood flow, and second degree the anterior inferior lobe receiving from the high pressure arterial system.⁸ As a result of growing of the pituitary tumor, intrasellar pressure increases and blood coming from the low pressure portal system is ceased at the edge of the diaphragma sella, and resulting with ischemia while continuity of the arterial blood flow causes the transformation of infarct to hemorrhage.⁸

Some predisposing factors facilitate apoplexy in hypophysis tumors, and these factors can be arranged as factors possibly affecting vascular integrity, hemostasis, or intravascular pressure, and conditions affecting endocrine activity of the pituitary.⁴ Predisposing factors are detected in 50% of the patients in pituitary apoplexy.⁵ The patients who have predisposing factors are usually younger, depression of consciousness and hypothyroidism are more prominent, and history of the apoplectic event is short than a day. Sudden changes in blood pressure and heparinisation during hemodialysis are the most important predis-

posing factors in a dialysis patient.^{9,10} Additionally, the vessels of the pituitary tumor are not mature accurately, and there are ruptures in basement membrane.⁶ They are depend on systemic pressure.⁶

Findings of nonenhanced CT are round or prominent edge, low or high density or soft tissue mass associated with acute hemorrhage.⁶ After contrast injection, partly or no peripheral ring enhancement can be seen.⁶ We detected blood located in sellar and in the some parts of the suprasellar region, in nonenhanced CT. There was homogeneous enhancement in the sellar region after contrast administration. The presence of blood in sellar and suprasellar region in non-enhanced CT helped to diagnose the pituitary apoplexy. Skull x-rays also help for diagnosis. Typical findings include enlargement of the pituitary fossa, thinning of dorsum sella, erosion at the base of the anterior clinoid process, and sellar invasion.⁶ We detected sellar enlargement and thinning of dorsum sella in plain x-ray skull graphies. The presence of aneurysm with pituitary adenoma has been reported as 7%.⁶ To exclude this possiblity we also performed three-dimensional CT angiography after the dialysis, and did not disclose any pathology like aneurysm causing subarachnoid hemorrhage.

Only in 10% of the patients the pituitary functions are maintained.⁴ We did not dedected any abnormalities of hypophyseal hormones in our patient, and prednisolon was ordered in a maintenance dose.

The treatment of pituitary apoplexy is controversial. Each patient is not a candidate for surgical therapy and spontaneous improvement may occur. The most important factor whether the treatment will be surgical or conservative is decided due to patient's visual acuity alterations. The presence of isolated ocular nerve palsy is not a surgical indication.⁴ It is reported that mortality rate in pituitary apoplexy is lower when the patients are treated with conservatily.⁴ We did not perform any surgical operation due to the lack of findings related to the optic nerve compression, but we ordered prednisolone in stress dose. Our patient has died after 72 hour of her admition as a result of her comorbid disease.

KAYNAKLAR

1. Conomy JP, Ferson JH, Brodkey JS, Mitsumoto H: Spontaneous infarction in pituitary tumors. Neurologic and therapeutic aspects. *Neurology* 1975;25:580-587
2. Reid RL, Quigley ME, Yen SSC: Pituitary apoplexy: a review. *Arch Neurol* 1985; 42:712-719
3. Das NK, Behari S, Banerji D. Pituitary apoplexy associated with acute cerebral infarct. *J Clin Neurosci* 2008;15:1418-1420
4. Russel SJ, Miller KK. Pituitary Apoplexy, In: Swearingen B, Biller BMK eds, *Diagnosis and Management of Pituitary Disorders* (Contemporary Endocrinology). Pa:Humana Press, 2008. p. 353-375
5. Verrees M, Arafah BM, Selman WR. Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment, and outcomes. *Neurosurg Focus* 2004;16: 1-6
6. Cardoso ER, Peterson EW. Pituitary apoplexy: a review. *Neurosurgery* 1984;14:363-387
7. Semple PL, Jane JA, Laws ER: Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 2007;61:956-962
8. Plotin M, Tampieri D, Rufenacht A, Mohr G, Garant M, Del Carpio R, Robert F, Delavelle J, Melason D. The various MRI patterns of pituitary apoplexy. *Eur Radiol* 1999;9:918-923
9. Biousse V, Newman NJ, Oyesiku NM: Precipitating factors in pituitary apoplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 71:542-545
10. De la Torre M, Alcazar R, Aguirre M, Ferreras I: The dialysis patient with headache and sudden hypotension: Consider pituitary apoplexy. *Nephrol Dial Transp* 1998;13: 787-788

SANTRAL NÖROSİTOMA: VAKA TAKDİMİ

CENTRAL NEUROCYTOMA: CASE REPORT

Dr. Ömer Faruk TÜRKOĞLU^a,
Dr. Salim ŞENTÜRK^a,
Dr. Barış SAYGILI^a,
Dr. Dinç SÜREN^b,
Dr. Özerk OKUTAN^a,
Dr. Etem BEŞKONAKLI^a

^a Atatürk Eğitim ve,
Araştırma Hastanesi,
1.Beyin Cerrahi Kliniği, ANKARA

^b Atatürk Eğitim ve,
Araştırma Hastanesi,
2.Patoloji Kliniği, ANKARA

Yazışma Adresi / Correspondence:
Dr. Salim ŞENTÜRK
Ankara Atatürk Eğitim ve,
Araştırma Hastanesi,
1.Beyin Cerrahi Kliniği,
ANKARA
e-mail:senturksalim@gmail.com

ÖZET: Ventrikül içi tümörler tüm intrakranial tümörlerin %2.5-5'ini oluşturur ve çoğunlukla ependim ve koroid pleksustan, nadiren nöronal hücrelerden köken alır. Nörositoma, periventriküler germinal matriksteki nöronal hücrelerden köken alan histopatolojik olarak benign bir tümördür. Genellikle foramen Monroe çevresinde yerleşir ve genç erişkinlerde çoğunlukla tıkayıcı hidro-sefali bulguları ile ortaya çıkarlar. Benign biyolojik davranışa sahip olan santral nörositomanın cerrahi olarak tam çıkarılması ile iyi prognoz elde edilmektedir. Histopatolojik tanıda ependimom ile oligodendrogliomdan immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel incelemelerle ayrılır. Kliniğimizde intraventriküler santral nörositom tanısı alan ve cerrahi olarak tümörü tamamen çıkarılan bir olguyu literatürü gözden geçirerek sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi, histoloji, ventrikül içi tümör, santral nörositoma

ABSTRACT: Intraventricular tumours account %2.5-5 of all intracranial tumours and generally originate from ependyma, choroid plexus and rarely from neuronal cells. Neurocytoma is a tumor that originates from neuronal precursors in the periventricular germinal matrix and benign as histopathological. Commonly, it is situated around the foramen of Monroe and is seen in young adults with obstructive hydrocephalus symptoms. This tumor which is rarely seen and which has good biological behaviour, has a good prognosis after total (or gross total) resection by surgery. In the histopathological diagnosis, it differs from ependymomas and oligodendrogliomas by further immunohistochemical and ultrastructural investigations. We present an intraventricular central neurocytoma that was evacuated gross totally by surgery.

Key words: Surgery, histology, intraventricular tumour, central neurocytoma

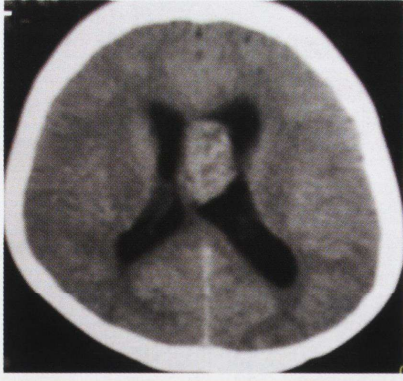
Turkish Medical Journal 2010;4(2):81-84

GİRİŞ

Ventrikül içi tümörler tüm intrakranial tümörlerin %2.5-5'ini oluşturur. Bu tümörlerin yaklaşık %10'u santral nörositomlardır.¹ Santral nörositom ilk kez Hassoun ve arkadaşları tarafından 1982'de tanımlanmıştır.² Ventrikül içi tümörler genellikle tıkayıcı hidro-sefali bulguları ile ortaya çıkarlar. İyi huylu biyolojik davranışa sahip olan santral nörositomonun cerrahi olarak tam çıkarılması ile iyi prognoz elde edilmektedir.

OLGU

42 yaşında bayan hasta 3 aydır devam eden baş ağrısı şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Hastanın nörolojik muayenesi normal bulundu.



Resim 1-A:Preop BBT: Sol lateral ventrikül içine doğru uzanan nonhomojen kitle.



Resim 1-B:Postop BBT: Kitle total olarak çıkartılmış.

Çekilen Bilgisayarlı Beyin Tomografisi'nde (BBT) sol lateral ventrikül içerisine uzanan 2x3x3cm boyutlarında homojen olmayan kitle tespit edildi. (Resim 1-A) Hastaya daha sonra kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) planlandı. Çekilen kranial MRG'sinde foramen Monroe lokalizasyonundan başlayıp sol lateral ventrikül gövde kısmını kısmen dolduran, septum pellucidum'u tutup sağ lateral ventriküle hafif uzanım gösteren yaklaşık 37x20x29mm boyutlarında T2A sekansta heterojen izointens, T1A sekansta heterojen orta sinyal yoğunluğunda kistik alanlar içeren kitle lezyonu saptandı (Resim 2-A), kontrast madde enjeksiyonu sonrasında orta düzeyde kontrast tutulumu görüldü. Her iki temporal horn ve sol lateral ventrikül gövdesinde hafif dilatasyon mevcuttu.

Hasta intraventriküler kitle nedeni ile opere edildi. Sol frontoparietal kranyotomiyi takiben sol frontoparietal transkortikal-transventriküler yaklaşım ile gri-pembe renkli jöle kıvamındaki kitle total olarak çıkarıldı. Postoperatif takiplerinde herhangi bir sorun ile karşılaşılmadı. Postoperatif 2. günde hastaya kontrol BBT çekildi. Kitlenin total olarak çıkmış olduğu görüldü (Resim 1-B).

NÖROPATOLOJİ

Patoloji kliniğine gönderilen cerrahi spesmen %10'luk formaldehitte fikse edildi rutin doku takibi sonrasında parafin bloğa gömüldü. 5 mm'lik kesimler hematoksilen-eozin ile boyandı. Mikroskopik incelemede tümörde farklı paternler dikkati çekti. Bunlar lineer dizilim gösteren kapiller boyuttaki damarlar ve bal peteği görünümüne sahip oligodendrogliom benzeri alanlar ile pineocytomalardaki irregüler rozetleri

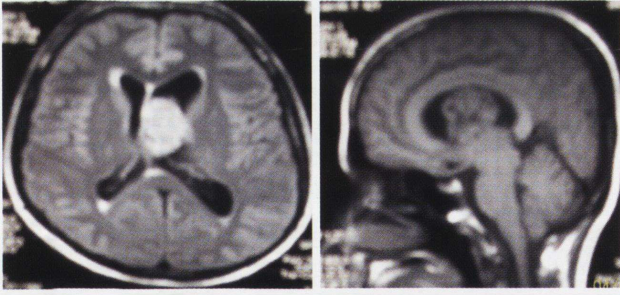
taklit eden geniş fibriler alanlar idi (Resim 3). Tümör hücreleri izomorfik, oval ya da yuvarlak nükleuslu ve ince kromatine sahip görünümdeydi. Anaplastik histolojik görünümün bulgusu olan artmış mitotik aktivite, nekroz, mikrovasküler proliferasyon izlenmedi.

Yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümör hücrelerinde ve nöropilde sinaptofizin ile diffüz boyanma izlendi. (Resim 4). Glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonu, sadece aradaki saçılmış astrositlerde izlendi. Tümör hücrelerinde GFAP ile boyanma görülmedi (Resim 5). Ki-67 proliferasyon indeksi 1%' in altındaydı.

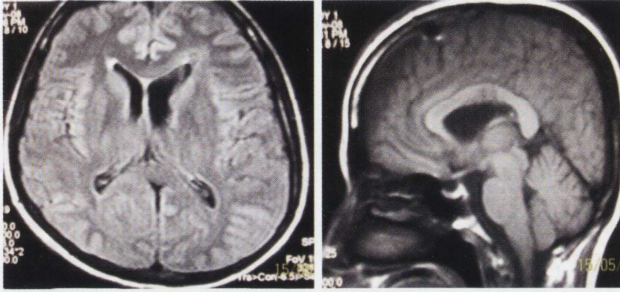
Histopatolojik görünüm santral nörositom (WHO grade II) ile uyumlu bulundu.

TARTIŞMA

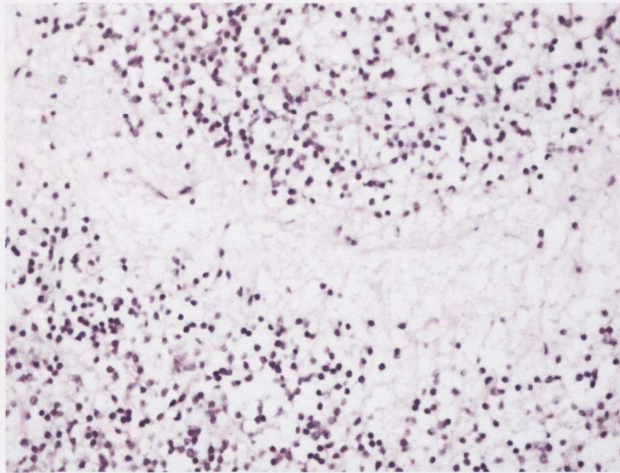
Santral nörositom ilk kez Hassoun ve arkadaşları tarafından 1982'de tanımlanmıştır.² Genellikle genç erişkinlerde görülür. Erkeklerde daha sıktır. Normal yerleşim yeri lateral ventrikül, foramen monroe yanı, septum pellucidum ya da ventrikül duvarıdır.³ Ventrikül dışında yerleşen nörositoma olguları ekstraventriküler nörositoma olarak tanımlanmıştır.^{4,5} Nadiren omurilik yerleşimli olgular da bildirilmiştir.⁶ Bizim olgumuz da tıkayıcı tip hidrosefali bulguları ile polikliniğe başvurdu ve yapılan tetkiklerinde foramen monroe lokalizasyonundan başlayıp sol lateral ventrikül gövde kısmını kısmen dolduran, septum pellucidum'u tutup sağ lateral ventriküle hafif uzanım gösteren kitle tespit edildi. Her iki temporal horn ve sol lateral ventrikül gövdesinde hafif dilatasyon saptandı.



Resim 2-A Preop MR: Foramen monroe lokalizasyonundan başlayıp sol lateral ventrikül gövde kısmını kısmen dolduran, septum pellucidum'u tutup sağ lateral ventriküle hafif uzanım gösteren yaklaşık 37x20x29mm boyutlarında T2A sekansta heterojen izointens, T1A sekansta heterojen intermediate sinyal yoğunluğunda kistik alanlar içeren IV paramanyetik ajan enjeksiyonu sonrasında orta düzeyde kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonu.



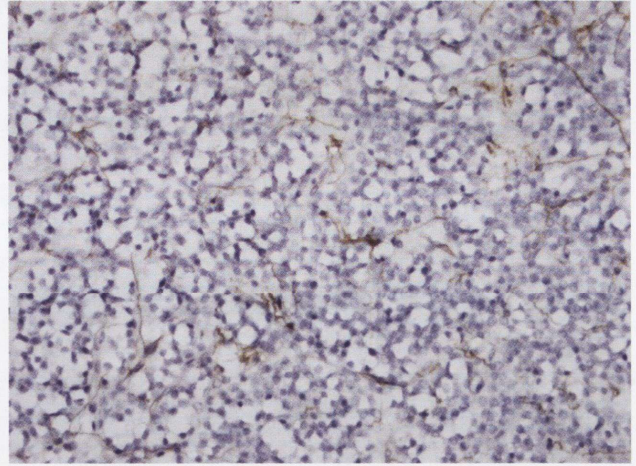
Resim 2-B Postop 2.YIL MRG: Rezidü nüks kitle raslanmadı.



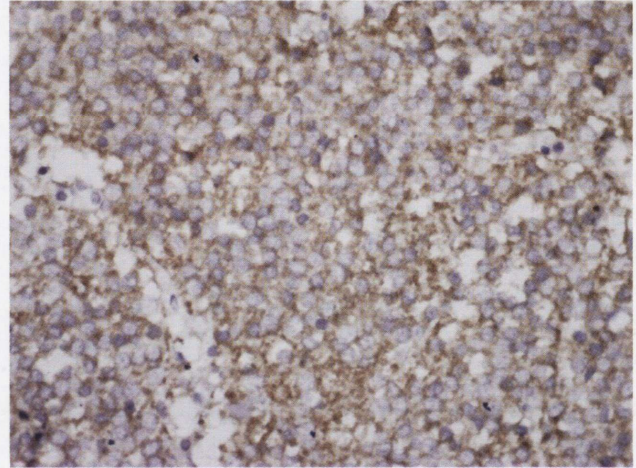
Resim 3: Hücre içermeyen nöropil alanları. (HE, x600)

Santral nörositoma tüm santral sinir sistemi tümörlerinin %0,25-0,50'sini oluşturur.¹ İntraventricüler tümörler içerisinde yaklaşık %10 oranında görülür. İntraventricüler tümörler çoğunlukla ependim ve korooid pleksustan, nadiren nöronal hücrelerden köken alır.

Klinik bulgular; aquadukt basısı veya foramen Monroe oklüzyonu sonucu gelişen hidrosefaliye bağlı



Resim 5: Tumor hücreleri GFAP ekspresye etmiyor (GFAP; x400).



Resim 4: Tumor hücrelerinde sinaptofizin ekspresyonu izleniyor (Sinaptofizin; x600).

ortaya çıkar. İlk klinik bulgu hastaların %88'inde ortaya çıkan baş ağrısıdır. Hastaların %1'inde baş ağrısı ile birlikte mide bulantısı ve kusma, %25,2'sinde görme bozuklukları, %2'sinde baş dönmesi, %10,9'unda mental bozukluk, %4,5'de nöbet geçirme, %19,8'inde motor defisit, %6,9'unda duyu defisiti ve %90,2'sinde papil ödem ortaya çıkar.^{6,7} Ender olarak intraventricüler hemorajiye bağlı ani ölüme neden olabilir.⁸

Histopatolojik olarak ependimom ve oligodendrogliomdan immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel incelemelerle ayrılır. Nörositomun ultrastrüktürel özellikleri nöronal farklılaşmayı gösteren çok sayıda nörosekretuar granüller ve mikrotubullardan oluşan nörotik proseslerdir.⁹ Patolojik incelemede mikrokalsifikasyon ya da mikrokistler, anaplastik histolojik görünümün bulgusu olan artmış mitotik aktivite ve nekroz izlenir. Mikrovasküler proliferasyon nadir görülür. Anaplastik

görünümüne sahip olgular da rapor edilmiştir.¹⁰ Patolojik olarak benign görünmesine rağmen ventriküler ve spinal yayılım gösteren olgular tanımlanmıştır.¹¹ Bizim olgumuzda anaplazi, ventriküler ve spinal yayılıma ait radyolojik bulgu saptanmamıştır.

Santral nörositom histopatolojik olarak iyi huyludur. İyi bir biyolojik davranışa sahip olan ve nadir görülen bu tümörün cerrahi yolla tam olarak çıkarılması ile iyi bir prognoz elde edilmektedir. Fakat cerrahi olarak tam çıkarılmış olmasına rağmen rekürren olan vakalar rapor edilmiştir.¹² Rezidü, rekürren kitlesi olan ve proliferasyon potansiyeli yüksek olan vakaların tedavisinde radyoterapi uygulanır.¹³ Ancak radyoterapiye bağlı beyaz madde demiyelinizasyonu, fokal radyasyon nekrozu ve ciddi beyin atrofi bildirilmiştir.¹⁴ Radyoterapiye bağlı komplikasyonları azaltmak için

fraksiyone stereotaktik radyoterapi ya da 3D konfirme radyoterapi iyi bir alternatif oluşturur.¹⁵⁻¹⁷ Ancak tedavide kullanılan fraksiyone stereotaktik radyocerrahinin uzun dönem takip sonuçlarına ihtiyaç vardır.^{18,19} Yayılımı olan rekürren vakaların tedavisinde kemoterapi kullanılır.²⁰ Postoperatif 2. yıla kadar yapılan takiplerde MRG'de herhangi bir rezidü veya rekürren patoloji izlenmeyen hastamızda ek bir tedavi uygulanmadı.

Nadir görülen ve iyi bir biyolojik davranışa sahip olan santral nörositomalar bizim vakamızda olduğu gibi ventrikül medial duvarından kaynaklanıyor ve cerrahi olarak total çıkarılabiliyor ise ek tedavi protokolüne gerek kalmadan izlenebilir. Santral nörositomada total rezeksiyonun klinik bulgu, yaşam süresi açısından oldukça önemli bir parametre olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Hassoun J, Söylemezoglu F, Gambarelli D, Fgarella-Branger D, Von Ammon K, Kleihues P et al. Centralneurocytoma: a synopsis of clinical and histological features. *Brain Pathol* 1993; 3: 297-306
2. Hassoun J, Gambarelli D, Grisoli F, Henric A, Toga M. Centralneurocytoma. An electron-microscopic study of two cases. *Acta Neuropathol* 1982; 56: 151-156
3. Resimarella-Branger D, Soylemezoglu F, Kleihues P, Hassoun J. Central neurocytoma In: Kleihues P Cavenee WK, editors. *Pathology and genetics of tumors of the central nervous system. World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon, 2000; p. 107-111*
4. Lee HY, Chuah KL, Chan LP. An intraventricular braintumor in a young woman. Part 1. Central neurocytoma. *Pathology* 2002; 34:185-188
5. Moller-Hartmann W, Krings T, Brunn A, Korinth M, Thron A. Proton magnetic resonance spectroscopy of neurocytoma outside the ventricular region. Case report and review of the literature. *Neuroradiology* 2002; 44: 230-234
6. Tatter SB, Borges LF, Louis DN. Central neurocytoma of the cervical spinal cord. Report of two cases. *J Neurosurg* 1994; 81: 288-293
7. Kulkarni V, Rajshekhar V, Haran RP, Chandi SM. Long-term outcome in patients with central neurocytoma following stereotactic biopsy and radiation therapy. *Br J Neurosurg* 2002; 16: 126-132
8. Elek G, Slowik K, Eross L. Central neurocytoma with malignant course. *Pathol Oncol Res* 1999; 5: 155-159
9. Nishio S, Tashima T, Takeshita I, Fukui M. Intraventricular neurocytoma: Clinicopathological features of six cases. *J Neurosurg* 1988; 68: 665-670
10. Maiuri F, Spaziant R, De Caro ML, Cappabianca P, Giamundo A, Iaconetta G. Central neurocytoma: clinico-pathological study of 5 cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97: 219-228
11. Eng DY, De Monte F, Ginsberg L, Fuller G, Jaekle K. Craniospinal dissemination of central neurocytoma. *J Neurosurg* 1997; 86: 547-552
12. Bertalanffy A, Roessler K, Koperek O, Gelpi E, Prayer D, Knosp E. Recurrent central neurocytomas. *Cancer* 2005; 104: 135-142
13. Pollock BE, Stafford SL. Stereotactic radiosurgery for recurrent central neurocytoma: case report. *Neurosurgery* 2001; 48: 441-443
14. Becker M, Schroth G, Zbaren P, Denavella J, Greiner R, Vock P et al. Long-term changes induced by high-dose irradiation of the head and neck region: imaging findings. *Radiographics* 1997; 17: 5-26
15. Kim CY, Paek SH, Kim DG. Linear accelerator radiosurgery for central neurocytoma: a case report. *J Neurooncol* 2003; 61: 249-254
16. Martin JM, Katati M, Lopez E, Ballejos JA, Arregui G, Busquier H et al. Linear accelerator radiosurgery in treatment of central neurocytomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145: 749-754 discussion 754
17. Moussa R, Abadjian G, Nader M, Rizk T, Samaha E, Nohra G et al. Central neurocytoma. Four patients. *Neurochirurgie* 2004; 50: 639-646
18. Leenstra JL, Rodriguez FJ, Frechette CM, Giannini C, Stafford SL, Pollock BE et al. Central neurocytoma: management recommendations based on a 35-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 67: 1145-1154
19. Rades D, Schild SE. Value of postoperative stereotactic radiosurgery and conventional radiotherapy for incompletely resected typical neurocytomas. *Cancer* 2006; 106: 1140-1143
20. Von Koch CS, Schmidt MH, Uyehara-Lock JH, Berger MS, Chang SM. The role of PCV chemotherapy in the treatment of central neurocytoma: illustration of a case and review of the literature. *Surg Neurol* 2003; 60: 560-565

PENİS KANSERİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ VE SÜNNET

CIRCUMCISION AND RISK FACTORS FOR
PENILE CANCER

Dr. Ahmet GÖKÇE^a,
Dr. Mevlana Derya BALBAY^b

^a M.D., Assistant Professor,
Department of Urology,
Mustafa Kemal University,
Tayfur Ata Sökmen Medical School,
ANTAKYA, HATAY, TURKEY

^b M.D., Professor,
Department of Urology,
Mustafa Kemal University,
Tayfur Ata Sökmen Medical School,
ANTAKYA, HATAY, TURKEY

Yazışma Adresi / Correspondence:
Ahmet GÖKÇE, M.D., Assistant Professor
Mustafa Kemal University,
Tayfur Ata Sökmen Medical School,
Department of Urology
31000 Serinyol, Antakya-Hatay, Turkey
E-mail: aagokce@yahoo.com
Phone: +90 326 2455114
Fax: +90 326 2455305

ÖZET Penis kanseri batı ülkelerinin çoğunda diğer ülkelere göre daha nadir görülür. Penis kanseri tanısı erken dönemde gözlenen ve semptoma yol açmayan lezyonların hastalar tarafından fazla önemsenmemesi ve dikakate alınmaması nedeniyle gecikebilir. Penis kanseri olgularının büyük çoğunluğu skuamöz hücreli kanserdir. Bazı risk faktörleri tanımlanmış olsa da penis kanserinin kesin sebebi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Fimozis penis kanserinin gelişiminde rol aldığı düşünülen konular içinde en fazla bahsi geçen durumlardan biridir. Yapılan bilimsel çalışmaların çoğundan elde edilen sonuçlar yenidoğan veya çocukluk çağında sünnet yapılması ile riskin azalması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yine yapılan çalışmaların çoğundaki sonuçlar, çocukluk çağında yapılan sünnetin koruyucu etkisinin fimozis ve balanitis gibi kötü genital hijyen ile ilgili inflamatuvar durumların ortadan kaldırılmasına bağlı olduğunu vurgulamaktadır. Sünnet olmamış kişilerde eğer genital bölge hijyeni kötü ise fimozis olmasa da bu bölgede mikroorganizmalar ve smegma birikimi meydana gelebilir. Birçok çalışmada sigara içiciliğinin de penil skuamöz hücreli kanser riskinde artış ile ilişkili olduğu sonucu elde edilmiştir. İster tedavi amaçlı olsun ister estetik amaçlı olsun ultraviyole radyasyona maruz kalmak da farklı derecelerde penil skuamöz hücreli kanser riskini artırabilir. Kronik irritasyon ve penil travma, kötü genital hijyenle eş zamanlı olarak uzun süreli olarak kimyasal bileşenlere maruz kalmak da penis kanserleri ile ilişkili durumlar olarak yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Penil tümörler; Sünnet; Fimozis

ABSTRACT: Penile carcinoma is relatively uncommon in most Western countries. The diagnosis of penile cancer may be delayed because many patients disregard early asymptomatic lesions. Majority of the cases are squamous cell carcinoma (SCC). Although several risk factors commonly are recognized, the exact cause of penis cancer is not definitely known. Phimosis is one of the most mentioned cause in the pathogenesis of penile SCC. Studies have consistently reported neonatal or childhood circumcision to be associated with reduced risk, which corresponds geographically with reduced rates of penile SCC in populations practicing neonatal circumcision. The protective effect of childhood circumcision seems to be attributable to the elimination of inflammatory conditions related to poor genital hygiene, such as phimosis and balanitis. Accordingly, an intact foreskin has been shown not to be associated with increased penile SCC risk in the absence of phimosis. Poor genital hygiene in uncircumcised men, even in the absence of phimosis, may also lead to the retention of microorganisms and secretions, including smegma. Tobacco smoking, particularly current smoking, has been reported in a number of studies to be linked to increased risk of penile SCC. Ultraviolet radiation exposure, either therapeutic or recreational, may increase the risk of penile SCC. Human papillomavirus has been implicated as a causal agent in penile cancer, suggesting that this cancer may be a sexually transmitted disease. Chronic irritation or trauma and prolonged exposure to chemical compounds together with poor hygiene have been reported in association with penile SCC.

Key words: Penile Neoplasms; Circumcision; Phimosis

Turkish Medical Journal 2010;4(2):85-89

Penile carcinoma is relatively uncommon in most Western countries.¹ The diagnosis of penil cancer may be delayed because many patients disregard early asymptomatic lesions. Penile cancer is, in the majority of cases, of squamous epithelial origin (squamous cell carcinoma [SCC]) and approximately half of the tumors are in situ (45%) and half are invasive (55%). In the Western world, SCC of the penis is a rare malignancy occurring mainly among elderly men above age 60 years and with a standardized annual incidence of <2 per 100,000 men.²⁻⁵ In the United States, penile cancer accounts for 0.3% to 0.6% of all cancers in men and 2% of male genital cancers, with mortality of <1% to 2%.⁶⁻⁷ The incidence is considerably higher, 10% to 20%, in some African, Asian, and South American countries, including Uganda, China, and India.^{6,8-11} Incidence may also differ among people who belong to the same ethnic group but who live in or move to different geographic areas, but whether these differences are related to social factors (poor living conditions) or to environmental factors (hot, humid climates) is unclear.¹²⁻¹³ In some instances, striking differences among different populations who live in the same geographic area, such as India or Indonesia, strictly depend on a varied cultural and religious background, since penile cancer is rare among those religious communities in which circumcision is practiced during the neonatal or prepubertal age, such as Muslims, Jews, and the Ibos of Nigeria, compared with those in which circumcision is not routinely performed, such as the Hindu.¹⁴⁻¹⁶

Although several risk factors commonly are recognized, the exact cause of penis cancer is not definitely known. Daling et al.⁵ reported that 3 risk factors were more important in the development of invasive than in situ penile cancer: a history of phimosis, lack of circumcision in childhood, and cigarette smoking. Phimosis is one of the most mentioned cause in the pathogenesis of penile SCC. It is frequently caused by collection of smegma that leads to inflammation and chronic irritation of the foreskin, with narrowing of the preputial sac and adhesions between glans and prepuce. Lack of personal hygiene may worsen the condition. Phimosis induces histologic changes in the epithelium of the preputial sac.¹⁷ Experimental studies in rabbits have shown that artificially induced phimosis and scarification are necessary to induce

tumor formation after topical application of a chemical carcinogen.¹⁸ Studies have consistently reported neonatal or childhood circumcision to be associated with reduced risk, which corresponds geographically with reduced rates of penile SCC in populations practicing neonatal circumcision.^{5,19-23} The protective effect of childhood circumcision seems to be attributable to the elimination of inflammatory conditions related to poor genital hygiene, such as phimosis and balanitis. Accordingly, an intact foreskin has been shown not to be associated with increased penile SCC risk in the absence of phimosis.^{3-5,20-21,24-28} Poor genital hygiene in uncircumcised men, even in the absence of phimosis, may also lead to the retention of microorganisms and secretions, including smegma.¹⁸ A high incidence of penile SCC is found in developing countries, such as Sri Lanka, Thailand, China, Latin America, and East Africa, where routine genital hygiene is a problem because many homes do not have running water. Low incidences are reported in Western countries (United States, Great Britain, and Sweden) with a high standard of sexual hygiene.¹² In Uganda, the incidence of penile SCC is lower in those tribes who have good hygienic habits, although they do not routinely practice circumcision.²⁹ Smegma derives from desquamation of epithelial cells in the preputial sac and it begins to form during the first days of life. *Mycobacterium smegmatis* converts the smegma sterols into carcinogenic compounds.^{18,30} The carcinogenic action of retained smegma has been proved in animals.³¹ Experiments on mice have demonstrated the induction of an SCC by transferring human smegma into the cervix.³²⁻³³ In horses, SCC of the penis occurs 10 times less frequently in stallions than in geldings, in whom the lack of erections implies a reduction of cleaning of the preputial sac.³⁴

Tobacco smoking, particularly current smoking, has been reported in a number of studies to be linked to increased risk of penile SCC.^{5,20,26,35} For instance, current smokers were at double risk of penile SCC compared with lifelong nonsmokers in the Seattle-based case-control study.⁵ However, not all studies are in support of tobacco smoking as an important etiologic factor. A case-control study in China failed to find support for a causal role of tobacco smoking, and researchers in Sweden reported only a weak, positive association with current consumption of >10

cigarettes per day.^{26,36} Ultraviolet radiation exposure, either therapeutic (psoralen plus ultraviolet A; ultraviolet B) or recreational, may increase the risk of penile SCC to a different degree, depending on genetic background and treatment schedules, lower daily doses being more carcinogenic than higher daily doses with rest periods.^{15,34,37,38} A 12-year follow-up study of 892 men in a cohort of patients who had been treated with oral methoxsalen (8-methoxypsoralen) and ultraviolet A photochemotherapy, reported a relative risk for penis cancer 286 times that of the general population. A 5-fold increased risk with ultraviolet B exposure was also detected.³⁹ For this reason, men who undergo ultraviolet exposure should have genital areas shielded.¹⁵

The importance of sexual behavior in the development of penile cancer remains unclear. Human papillomavirus (HPV) has been implicated as a causal agent in penile cancer, suggesting that this cancer may be a sexually transmitted disease.⁴⁰⁻⁴¹ HPV DNA sequences have been isolated from dysplastic lesions and carcinomas of the cervix and in carcinoma in situ and SCC of the penis.⁴²⁻⁴³ In human beings, HPV 6 and 11 are seldom found in penile benign lesions, whereas HPV 16 and 18 are often isolated in invasive and in situ carcinomas.^{42,44-45} HPV sequences have also been found in local and distant metastases of penile SCC.⁴⁶ Therefore HPV types have different biologic behaviors, which result in a variable clinical evolution and prognosis.⁴⁷ The oncogenic properties of some HPVs depend on the presence, in their genome, of transforming genes located in the E6 and E7 regions, which codify oncoproteins inducing proliferation and immortalization of keratinocytes by interaction with p53 and p105RB proteins.^{42,48-50} HPV infection alone is probably not sufficient to induce a carcinoma in an immunocompetent host. Chemical and physical factors affecting host cell genes in viral genome-carrying cells should play an important role in determining the actual risk of cancer development. This conclusion is suggested by the spontaneous regression of many HPV-induced warts and by the long time between initial infection and eventual malignant

conversion.⁵¹ Studies performed on the sexual partners of women with severe intraepithelial cervical neoplasia or cervical carcinoma have found an incidence of 32.8% of malignant or premalignant penile HPV lesions.⁵² There is no uniform agreement, however, about this correlation. Penile SCC has been observed in HIV-positive men and in transplant recipients, who carry a 36-fold increase of the risk of cancer development at any site, although the AIDS epidemic has not led to an increased incidence of penile carcinoma in areas such as Uganda, where HIV infection is widespread.⁵³⁻⁵⁵ However, there has been a significantly increased incidence of verrucous carcinoma among HIV patients, and immune suppression is considered a relevant predisposing factor to carcinoma.⁵⁶

Prolonged exposure to chemical compounds together with poor hygiene have been reported in association with penile SCC. Penile SCC has been reported in a farmer who claimed to be frequently exposed to different chemicals (insecticides and fertilizers, styrene, acrylonitrile) without practicing thorough hand washing. Penile SCC has also been reported in a Japanese man, circumcised in adulthood, who implanted two beads made from a plastic tooth-brush in the lateral aspect of the penis to increase coital excitation of his mate. It is not clear whether the SCC was caused by the chemical carcinogens (styrene, acrylonitrile), or the chronic irritation induced by the foreign body, or both.⁵⁷⁻⁵⁸ Chronic irritation or trauma may be important in the etiology of penile cancer. The association of pre-existing scars, burned areas, and draining sinuses with the subsequent development of squamous cell carcinoma in other parts of the body is well established.⁵⁹⁻⁶⁰ In the study by Madsen et al.² a history of penile trauma was not reported more frequently by penile SCC patients than controls. This is in contrast to findings in a case-control study in Western Washington/British Columbia, where researchers reported statistically significant ORs of 3.2 (95% CI, 1.5-6.8) and 5.2 (95% CI, 3.1-8.7) for penile injury and penile tear, respectively.⁵ The reason for this difference between studies is unclear.

KAYNAKLAR

1. Riveros M and Lebron RF. Geographical pathology of cancer of the penis. *Cancer* 1963;16:798-811
2. Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen HL, Wohlfahrt J and Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis--population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2683-91
3. Mosconi AM, Roila F, Gatta G and Theodore C. Cancer of the penis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:165-77
4. Maiche AG. Epidemiological aspects of cancer of the penis in Finland. *Eur J Cancer Prev* 1992;1:153-8
5. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005;116:606-16
6. Narayana AS, Olney LE, Loening SA, Weimar GW and Culp DA. Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. *Cancer* 1982;49:2185-91
7. Carver BS, Mata JA, Venable DD and Eastham JA. Squamous cell carcinoma of the penis: a retrospective review of forty-five patients in northwest Louisiana. *South Med J* 2002;95:822-5
8. Burgers JK, Badalament RA and Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 1992;19:247-56
9. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S and Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;189-93
10. Kamat MR, Kulkarni JN and Tongaonkar HB. Carcinoma of the penis: the Indian experience. *J Surg Oncol* 1993;52:50-5
11. Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, Ayala G and Riveros M. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:753-63
12. Persky L. Epidemiology of cancer of the penis. *Recent Results Cancer Res* 1977;97:109
13. Jensen MO. Cancer of the penis in Denmark 1942 to 1962 (511 cases). *Dan Med Bull* 1977;24:66-72
14. Boon ME, Susanti I, Tasche MJ and Kok LP. Human papillomavirus (HPV)-associated male and female genital carcinomas in a Hindu population. The male as vector and victim. *Cancer* 1989;64:559-65
15. Grossman HB. Premalignant and early carcinomas of the penis and scrotum. *Urol Clin North Am* 1992;19:221-6
16. Onuigbo WI. Carcinoma of skin of penis. *Br J Urol* 1985;57:465-6
17. Wiswell TE. Circumcision--an update. *Curr Probl Pediatr* 1992;22:424-31
18. Shabad AL. Some Aspects of Etiology and Prevention of Penile Cancer. *J Urol* 1964;92:696-702
19. Longombe AO and Lusi KM. Penile cancer in rural Zaire. *Trop Geogr Med* 1994;46:366-7
20. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T and Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:267-77
21. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL and Daling JR. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:19-24
22. Schoen EJ, Oehrli M, Colby C and Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatrics*. 2000;105:E36
23. Licklider S. Jewish penile carcinoma. *J Urol* 1961;86:98
24. Misra S, Chaturvedi A and Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004;5:240-7
25. Novara G, Galfano A, De Marco V, Artibani W and Ficarra V. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:140-6
26. Hellberg D, Valentin J, Eklund T and Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:1306-8
27. Pec J, Jr., Pec J, Sr., Plank L, Plank J, Lazarova Z and Kliment J. Squamous cell carcinoma of the penis. Analysis of 24 cases. *Int Urol Nephrol* 1992;24:193-200
28. Soria JC, Fizazi K, Piron D, Kramar A, Gerbaulet A, Haie-Meder C, Perrin JL, Court B, Wibault P and Theodore C. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. *Ann Oncol* 1997;8:1089-98
29. Kakinuma H, Miyakawa K, Baba S, Suzuki H, Kawada N and Takimoto Y. Penile cancer associated with an artificial penile nodule. *Acta Derm Venereol* 1994;74:412-3
30. Plaut A and Kohn-Speyer AC. The Carcinogenic Action of Smegma. *Science* 1947;105:391-2
31. Dennis EJ, Heins HC, Latham E, McIver FA and Pratt-Thomas HR. The carcinogenic effect of human smegma: an experimental study. I. Preliminary report. *Cancer* 1956;9:671-80
32. Heins HC, Jr., Dennis EJ and Prathomas HR. The possible role of smegma in carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1958;76:726-33;33-5
33. Reddy DG and Baruah IK. Carcinogenic action of human smegma. *Arch Pathol* 1963;75:414-20
34. Micali G, Innocenzi D, Nasca MR, Musumeci ML, Ferrau F and Greco M. Squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:432-51
35. Harish K and Ravi R. The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol* 1995;75:375-7
36. Brinton LA, Li JY, Rong SD, Huang S, Xiao BS, Shi BG, Zhu ZJ, Schiffman MH and Dawsey S. Risk factors for penile cancer: results from a case-control study in China. *Int J Cancer* 1991;47:504-9
37. Stern RS, Bagheri S and Nichols K. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:33-9
38. Henseler T, Christophers E, Honigsmann H and Wolff K. Skin tumors in the European PUVA Study. Eight-year follow-up of 1,643 patients treated with PUVA for psoriasis. *J*

39. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 1990;322:1093-7
40. McCance DJ, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Smith P and Doll R. Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. *Int J Cancer* 1986;37:55-9
41. Villa LL and Lopes A. Human papillomavirus DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. *Int J Cancer* 1986;37:853-5
42. Shah KV. Biology of genital tract human papillomaviruses. *Urol Clin North Am* 1992;19:63-9
43. Loning T, Riviere A, Henke RP, von Preyss S and Dorner A. Penile/anal condylomas and squamous cell cancer. A HPV DNA hybridization study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;413:491-8
44. Favre M, Kremsdorf D, Jablonska S, Obalek S, Pehau-Arnaudet G, Croissant O and Orth G. Two new human papillomavirus types (HPV54 and 55) characterized from genital tumours illustrate the plurality of genital HPVs. *Int J Cancer* 1990;45:40-6
45. Iwasawa A, Kumamoto Y and Fujinaga K. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in penile carcinoma by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *J Urol* 1993;149:59-63
46. Pfister H and Fuchs PG. Relation of papillomaviruses to anogenital cancer. *Dermatol Clin* 1991;9:267-76
47. Oriel JD. Natural history of genital warts. 1971. *Sex Transm Infect*. 2000;76 Suppl 1:S21
48. Werness BA, Levine AJ and Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990;248:76-9
49. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 2009;384:260-5
50. Barrasso R, De Brux J, Croissant O and Orth G. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987;317:916-23
51. zur Hausen H. The role of papillomaviruses in anogenital cancer. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;69:107-11
52. Hellberg D and Nilsson S. Genital cancer among wives of men with penile cancer. A study between 1958 and 1982. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:221-5
53. Previte SR, Karian S, Cho SI and Austen G, Jr. Penile carcinoma in renal transplant recipient. *Urology* 1979;13:298-9
54. Poblet E, Alfaro L, Fernander-Segoviano P, Jimenez-Reyes J and Salido EC. Human papillomavirus-associated penile squamous cell carcinoma in HIV-positive patients. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1119-23
55. Parkin DM, Wabinga H, Namboozee S and Wabwire-Mangen F. AIDS-related cancers in Africa: maturation of the epidemic in Uganda. *AIDS* 1999;13:2563-70
56. Piepkorn M, Kumasaka B, Krieger JN and Burner GC. Development of human papillomavirus-associated Buschke-Lowenstein penile carcinoma during cyclosporine therapy for generalized pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:321-5
57. Rogus BJ. Squamous cell carcinoma in a young circumcised man. *J Urol* 1987;138:861-2
58. Sasson IM, Haley NJ, Hoffmann D, Wynder EL, Hellberg D and Nilsson S. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus. *N Engl J Med* 1985;312:315-6
59. Cruickshank AH, McConnell EM and Miller DG. Malignancy in Scars, Chronic Ulcers, and Sinuses. *J Clin Pathol* 1963;16:573-80
60. Novick M, Gard DA, Hardy SB and Spira M. Burn scar carcinoma: a review and analysis of 46 cases. *J Trauma* 1977;17:809-17

SİSTEMİK SKLEROZDA OKSİDATİF STRES

OXIDATIVE STRESS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Dr. Şükran ERTEN^a,
Dr. Murat TURGAY^b

^a Atatürk Eğitim ve,
Araştırma Hastanesi,
Romatoloji Bölümü,
ANKARA

^b Ankara Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı,
ANKARA

Yazışma Adresi / Correspondence:
Uz. Dr. Şükran ERTEN,
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Romatoloji Bölümü
E-mail: sukranerten@yahoo.com

ÖZET: Sistemik skleroz (SSc), bağ dokusunun kan damarlarında, deride, sinoviumda, iskelet kasında ve gastrointestinal sistem, akciğerler, kalp ve böbrekler gibi bazı iç organlarda inflamasyon, fibrozis ve dejeneratif değişikliklere yol açan kronik bir hastalıdır. Sistemik sklerozun etyopatogenezi iyi bilinmemektedir ve başlangıç dönemindeki endotel hasarında oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir. Son 10 yıl içinde in vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda da, aşırı serbest radikal üretiminin, sistemik skleroz patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Endotel hücrelerinin fonksiyonel bozukluğu en çok hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar. İskeminin kendisi özellikle de hipoksiyle birlikteyse doku hasarına neden olabilir. Aktive olmuş oksijen türevleri, hasarı hem başlatıp her de ilerlemesine neden olurlar. Bunlar arasında hipoksantin-ksantin oksidaz sistemi, bozulmuş mitokondrial elektron transport sistemi, aktive olmuş polimorfonükleer lökositler(PMNL)'ler ve lipoksijenaz yoluyla araşidonik asit metabolizması vardır. Sistemik sklerozda Raynaud Fenomeni, proliferatif oklüzif vasküler hastalıkla ve sonuçta serbest oksijen radikallerinde artışla ve doku hasarıyla ilişkilidir. İnflamatuvar hücrelerin ve oksidatif hasar biyomarkırlarının aktivasyonu, iskemik atakların daha sık olduğu ve daha fazla sağlam dokunun bulunduğu, hastalığın erken döneminde daha fazladır. Vasküler hastalık, metabolik yolları uyararak oksidatif stresi artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, oksidatif stress, antioksidan.

ABSTRACT: SSc is a chronic disease of connective tissue causing inflammation, fibrosis and degenerative changes of blood vessels, skin, synovium, skeletal muscle and internal organs like gastrointestinal system, lungs, heart and the kidneys. Etiopathogenesis of the systemic sclerosis is not well known and oxidative stress has been thought to play a role on endothelial damage at early stages of the disease. It was also shown by in vivo and in vitro studies in last ten years that excess free radical production plays a role in pathophysiology of SSc. Functional dysfunction of endothelial cells is mostly seen at early stages of the disease. Ischemia can cause tissue damage especially when it is together with hypoxia. Activated oxygen derivatives both initiate and promote ischemic tissue damage. These include hypoxanthine-xanthin oxidase system, impaired mitochondrial electron transport system, activated PMNLs and arachidonic acid mechanism by lipoxygenase pathway. Raynaud phenomenon is associated with proliferative vascular occlusive disease and ultimately increase in oxygen free radicals and tissue damage. Activation of inflammatory cells and oxidative damage biomarkers is much more pronounced at early stages of the disease where there is more intact tissue. Vascular damage may accelerate oxidative stress by stimulating metabolic pathways.

Key words: Systemic sclerosis, oxidative stress, antioxidants

Turkish Medical Journal 2010;4(2):90-97

Sistemik Skleroz (SSc, skleroderma) vasküler hiperreaktivite, deri ve vasküler organlarda fibroz, ve immünolojik bozukluklarla karakterize olan, etyolojisi bilinmeyen bir bağ dokusu hastalığıdır.¹ Mikrovasküler endotel hasarı, vasodilatatör yanıtın yetersizliği ile giden vasospastik eğilim ve pıhtılaşma/fibrinolitik sistemin bozulması ve de mikrovasküler obstrüksiyona neden olan intimal hücre proliferasyonu gibi damarsal değişiklikler sistemik sklerozun erken döneminde ortaya çıkan primer olaylardır.² Vasküler sistemin modifikasyonu vasküler tonüsün kontrolünün bozulmasına (Raynaud Fenomeni, RF) neden olur.³ Hastalığın erken döneminde endotel hücre hasarı olduğu artmış plazma von Willebrand faktör düzeyi ile gösterilmiştir.⁴ İnflamasyona ve endotelin bozulmasına ve sonuçta hastalığın ilerlemesine neden olan faktörlerden biri serbest oksijen radikallerinin (SOR) ve reaktif nitrojen türevlerinin (RNT) endotel üzerinde yarattığı strestir. SOR ve RNT'nin oluşumunda inflamasyonun yanında ataklar halinde gelen reperfüzyon hasarı da rol oynar.⁵ Oksidatif stress inflamatuvar artritte eklem içindeki artmış basıncın hipoksiye neden olması gibi iskemi ile giden pek çok hastalığın patogenezinde rol oynar.^{6,7} Oksidatif stress bir ya da daha fazla çiftlenmiş elektron içeren serbest radikallerden kaynaklanmaktadır. Serbest radikaller fizyolojik koşullarda vücutta devamlı üretilmektedir; ancak normal şartlarda etkileri antioksidanlarla baskılanmaktadır.⁸ Son 10 yıl içinde in vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda, aşırı serbest radikal üretiminin sistemik skleroz patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir.⁹⁻¹⁸

SSc'da gelişen pulmoner komplikasyonlar (intersiyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon) en başta gelen ölüm nedenidir. Fagositlerce üretilen serbest radikallerin diffüz akciğer hastalıklarında ortaya çıkan doku hasarına katkıda buldukları düşünülmektedir.¹⁹ SSc'li hastaların %3-11'inde anti-Ro antikoları saptanmıştır ve bu antikoların varlığı sika semptomları, ciddi akciğer tutulumu ve ışığa hassasiyet ile ilişkilidir.²⁰

Son zamanlarda, oksidatif stresin direkt olarak intraselüler redoks dengesini bozarak ya da indirekt olarak redoks-duyarlı efektör yolları uyararak alveoler epitel hücrelerinde hasar, aktivasyon ve/veya alveoler epitel hücre apopitozuna neden oldukları gösterilmiştir.²¹ SSc'a bağlı fibrozan alveolit ve kriptomjen fibrozan

alveoliti hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarında F2 izoprostanların düzeylerinin arttığı gösterilmiştir; bu da sistemik skleroza bağlı akciğer hastalığında da oksidatif stresin rol oynayabileceğini gösterir.²²

Hastalık bütün organizmayı (deri, akciğer, böbrek ve barsak) ve küçük damarlar, immün sistem, fibroblastlar ve ekstrasellüler matriksi etkileyerek fibrozis oluşumuna neden olur. Patogenezinde vasküler fonksiyon bozukluğu ve hasar, immün sistem aktivasyonu ve fibroblastların kollajen sentezini artırması önemli rol oynar.²³ Hastalık, cilt tutulumunun derecesine göre iki alt gruba ayrılır: sınırlı ve diffüz kutanöz form. Sınırlı tutulumda derideki kalınlaşma, dirsek ve dizin distaline lokalizedir. Bu hastaların klinik seyri genellikle iyidir; fakat bazılarında, pulmoner hipertansiyon veya dijital iskemi ve amputasyonla giden şiddetli Raynaud fenomeni ortaya çıkabilir. Diffüz kutanöz formda dirsek ve dizin distali ile gövde derisi de tutulur. Bu hastalarda gastrointestinal sistem, kalp, akciğerler ve böbrekler gibi multipl iç organ tutulumu görülür. Bu hastalarda yaşam süresi de sınırlı forma göre azalmıştır.²⁴

Hastalığın klinik seyri ve organ tutulumu oldukça değişkendir. Akciğerlerde parankimal fibrozis ya da pulmoner hipertansiyon ile giden pulmoner tutulum sıklıkla karşımıza çıkar ve belirgin mortalite ve morbidite ile seyredir. Akciğer fibrozisi diffüz formda sıklıkla görülürken, pulmoner hipertansiyon sınırlı formun uzun süreli bir komplikasyonudur. Pulmoner tutulum bütün hastalarda gelişmemektedir ve geliştiğinde de klinik şiddeti değişkendir.²³

Organ tutulumunun ve klinik seyrin bu kadar değişken olması patogenezinde değişik faktörlerin rol oynamasından kaynaklanıyor olabilir. Vasküler tonus disfonksiyonunun ve doku ödeminin ön planda olduğu erken dönemde damarlar ana hedeftir. İmmün hücrelerin adezyonu ve pıhtılaşma/fibrinolitik sistemin bozulmasıyla sonuçlanan endotel inflamasyonu ve hasarından çeşitli faktörler sorumlu tutulmuştur. Bunlardan biri de serbest oksijen radikallerinin ve reaktif nitrojen türevlerinin endotel üzerinde yarattığı strestir. Buradan yola çıkılarak, serbest oksijen radikallerinin sistemik skleroz patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir.²⁵

SİSTEMİK SKLEROZDA OKSİDATİF STRESİN ORTAYA ÇIKMA NEDENLERİ

Vücutta aşırı miktarda serbest radikal oluştuğunda veya antioksidan eksikliğinde ya da her iki koşulun birlikteliğinde, serbest radikallerle antioksidanlar arasındaki denge bozularak oksidatif stres ortaya çıkar.⁸

SSc'da oksidatif stresin ortaya çıkma nedenleri şunlardır³:

1-İskemik reperfüzyon hasarı, 2-Lökosit aktivasyonu, 3-Endotel aktivasyonu/hasarı, 4-Kromozom kırıkları, 5-Otoantijen parçalanması, 6-Lipid peroksidasyonu ve 7- Toksinlerdir.

Serbest radikaller bir kez üretildiklerinde, değişik dokularda hasara neden olabilirler; ancak sistemik sklerozda en önemlileri:

- Endotel hücre membranlarının lipid peroksidasyonu yoluyla ortaya çıkan hücre hasarı,
- Çekirdek antijenlerinin parçalanması ile immün disfonksiyonun ortaya çıkmasıdır.¹⁶

Oksidatif stresi saptamak için, aşırı miktarda serbest radikal üretildiğini ve/veya antioksidan eksikliğini göstermek gerekir.

1-İskemik reperfüzyon hasarı:

Doku hasarı sadece iskemiye bağlı olarak değil, iskemik reperfüzyon sonrası da ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda, serbest radikal süperoksit ile süperoksit dismutazın iskemik dönemin sonunda ancak reperfüzyon ortaya çıkmadan verilmesiyle doku hasarının önlendiği gösterilmiştir.²⁶

İskemik dönemde ATP'den hipoksantin, xanthin dehidrogenazdan da xanthin oksidaz üretilir. Reperfüzyonla beraber oksijenizasyon olduğunda süperoksit oluşur. Tekrarlayan iskemi epizotları SSc'un belirgin bir özelliği olan Raynaud fenomeninin ortaya çıkmasına neden olur. Hastalık ilerledikçe, yapısal vasküler değişiklikler ortaya çıkar ve vazospazm epizotları zaten kronik olarak hasar görmüş damarları etkiler.³

2-Lökosit aktivasyonu:

İskemik reperfüzyon süresince üretilen ksantin oksidaz, adhezyon moleküllerinin artmasına neden olabilir.²⁷ Sistemik sklerozda iyi bilinen bu adhezyon molekülleri²⁸⁻³⁰, aktive olduklarında nötrofil aktivasyonu

nu ve sonuçta oksidanlar ve proteazların salınımına neden olabilirler. Sonuçta, nötrofillerden büyük miktarlarda reaktif oksijen türevleri (H₂O₂, süperoksit, hidroksil, peroksinitrit) salınarak endotel hasarına neden olabilirler.

3-Endotel aktivasyonu/hasarı:

Oksidatif stres ve ürünleri endotel aktivasyonu, hasarı ve ölümüne neden olarak fonksiyonlarını bozarlar. Adhezyon moleküllerinin artması, endotele lenfositlerin gelmesine, fibroblastlarla etkileşmelerine neden olur. Reaktif oksijen türevleri, direkt etki ile membran lipidlerini, proteinlerini, karbonhidratlarını ve DNA'yı modifiye ederek hücre hasarı ve ölümüne neden olurlar.³

Serbest radikal nitrik oksit (NO) bazı durumlarda, örneğin romatoid sinovyumda, indüklenebilir nitrik oksit sentetaz yoluyla aşırı miktarda üretilebilir.³¹ Daha sonra, süperoksitle reaksiyona girerek, oldukça reaktif peroksinitrit ve hidroksil radikallerinin üretimine ve doku hasarına neden olur. Sistemik sklerozda aşırı miktarda NO üretildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Periferik mononükleer hücrelerden NO salınımının arttığı^{32,33}, sklerotik deride endotel hücrelerinde NO ekspresyonunun arttığı ve serumda nitrat/nitrit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bundan dolayı vazodilatasyonda rol oynayan NO, paradoksal olarak diğer bir oksidatif stres nedeni olabilir.³

Endotel hücrelerinin, oksidatif strese adapte olabileceği bilinmektedir. Bir hipoteze göre sistemik sklerozda antioksidan savunma mekanizmalarının olmaması ya da tükenmesi nedeniyle endotel hücrelerinin oksidatif strese yanıtı bozulmuştur.³⁴

4-Kromozom kırıkları:

SSc'de yüksek oranda kromozom kırıkları tesbit edilmiştir.³⁵ Reaktif oksijen türevlerinin klastojenik aktivitelerinin olduğu ve kromozomal bozuklukları indükleyebileceği gösterilmiştir. SSc'li hastaların plazmalarında yüksek miktarlarda inozin 3 fosfat ve adenozin deaminazın bulunması, klastojenik aktivitenin yüksek olduğunu gösterir ve bunlar oksidatif stresin biyolojik göstergeleridir. Oksidatif stresin, kromozomlar üzerinde klastojenik aktivitesi olabilir ve sklerodermada gözlenen kromozomal kırılmaları indükleyebilir.¹⁴

5-Otoantijen parçalanması:

Hasar görmüş endotel hücrelerinin nükleer içeriklerinin açığa çıkması, çeşitli nükleer antijenlere karşı otoimmün bir yanıt ve otoantikörlerin oluşumuna neden olabilir. Sklerodermalı hastaların antijenleri, reaktif oksijen türevlerine oldukça duyarlıdır ve kolayca parçalanırlar. İskemik reperfüzyon süresince reaktif oksijen türevlerinin üretiminde artış, otoantijenlerin parçalanmasına neden olabilir. SOR'nin varlığını ve metal bağlanmayı gerektiren bir reaksiyonla, otoantijenler spesifik yerlerden parçalanırlar. Buna göre sistemik sklerozdaki otoantikörlerin, demir veya bakır gibi metallerin varlığında, iskemi-reperfüzyonun indüklediği bir reaksiyonla, proteinlerin yıkımı sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir.

Bu da parçalanmış otoantijenlere (Topoizomeraz I, NOR-90, U₁-70kD) spesifik otoantikörlerin üretimi ile sonuçlanır.¹⁶ Sonuçta, serbest radikaller sklerodermanın vasküler ve immünolojik anormallikleri arasında bir köprü görevi görürler.³⁶

6-Lipid peroksidasyonu:

Hücre membranının fizyolojik dengesinin bozulması, çeşitli sistemlerin fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Endotel hücrelerinin membranları, serbest radikallerle lipid peroksidasyonuna uğrar. Bu reaksiyon, membran fosfolipidlerini yıkan ve reperfüzyonun erken döneminde ortaya çıkan bir zincir reaksiyonudur. Hücre membranının fosfolipid zarının yıkımı, düzenleyici mekanizmaları bozarak geri dönüşümsüz hücre hasarına neden olur. Dahası hücre membranlarının lipid peroksidasyonu, hidrokarbonlar ve aldehytler gibi sitotoksik ve T hücreleri makrofaj etkileşimini bozan bazı maddelerin oluşumuna neden olur. Plazma LDL içindeki poliansatüre yağ asitleri, endotel hücreleri ve makrofajlarca okside olabilirler.

Hücre zarının temel yapı birimi olan LDL'nin oksidasyonunun, vasküler hastalığın özellikle aterosklerozun ilerlemesinde anahtar faktör olduğu düşünülmektedir.^{37,38} Ayrıca oksidatif stresin, lipid peroksidasyonu yoluyla, sistemik sklerozdaki eritrosit membranı yapısal ve fonksiyonel değişiklikleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Oksidize olmuş LDL, nativ LDL'ye göre daha immünojeniktir ve sklerodermalı hastalarda oksidize olmuş LDL'ye karşı otoantikörlerin artmış olduğu gösterilmiştir.^{23,39}

7-Toksinler:

Skleroderma ve benzeri tablolar vinil klorür, silika ve bleomisin gibi bazı çevresel toksinlere maruziyet sonucu da ortaya çıkabilmektedir. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı kimyasal maddelerin (ksenobiyotikler) etkilerini, serbest radikal üretimi ya da antioksidanların tüketilmesi gibi oksidatif stres yoluyla gösterdikleri görülmüştür ve bleomisin de bunlardan biridir.⁴⁰ Doku hasarının anilide bağlı oksidatif stres yoluyla olduğu toksik yağ (toxic oil) sendromu ile sistemik skleroz arasında benzerlik olması ilginçtir.⁴¹ Bundan dolayı, sistemik sklerozda da toksinlere bağlı oksidatif stres etkili olabilir.

ANTIOKSİDAN SAVUNMA MEKANİZMALARI

1. Enzimler:

Organizmaların çok sayıda antioksidan savunma sistemleri vardır. İnsan hücresi süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, mitokondrium içinde aktif manganaz bölgesi içerirken, sitozolde bakır ve çinko içeren süperoksit dismutaz vardır. Hidrojen peroksit, katalaz ile yıkılabilirken, insan hücrelerindeki hidrojen peroksiti yıkan en önemli enzim glutation peroksidazdır. Bu enzim okside redükte glutatyonu (GSH), okside glutatyon (GSSG) dönüştürür.⁴² Sülfür amino asiti içeren methionin ve thiol kaynağı olan prekürsörü sistin, antioksidan glutatyonun prekürsörleridir.

2. Metal İyon Sekestrasyonu:

Potansiyel reaktif oksijen türevleri içinde en toksik olan hidroksil radikalinin oluşumu, ferrik ve kuprik iyonları gibi transizyon metallerine bağlıdır. Diğer bir önemli antioksidan savunma mekanizması, demir ve bakır iyonlarının proteinlere bağlanması ve böylece fenton reaksiyonu yoluyla OH⁻ oluşumunun önlenmesidir. Hücre içinde demir apoferritine bağlanarak birikirken, hücre dışında transferin ya da laktoferine, damar içinde hemoglobine bağlanır. Bu proteinler, demir toksisitesine karşı koruyucu olmalarının yanı sıra, dokulara oksijen sunumunu kolaylaştırır ve enzimatik olaylarda demirin kontrollü salınımını sağlarlar.

Akut faz reaktanı serüloplazmin, kuprik iyonlara bağlanarak OH⁻ oluşumunu önler. Bu, özellikle ekstraselüler sıvıda önemlidir. Çünkü antioksidan enzimler SOD, katalaz ve glutation peroksidaz, ekstraselüler antioksidan savunmaya çok fazla katkı sağlamazlar. Metal iyonlarının sekestrasyondaki önemi, demirin transferini satüre ederek dolaşımda serbest radikal

reaksiyonlarını katalizlediği metal yükleme hastalıklarında önemlidir.⁴³

3. β-karoten ve biyosentetik ürünü retinol:

β-karoten, oksijen radikalleri gibi fagositlerden türemiş oksidanlara karşı en güçlü biyolojik savunmadır ve lipid peroksidasyonuna karşı önemli bir koruyucudur.

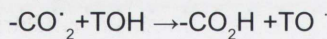
4. Askorbik Asit ve biyoaktif formu Vit C:

Total vitamin C içinde askorbik asit, dehidro askorbik asit, askorbik asitin redükte forma dönüştürülebilir okside formu ve dikotoglukonik asit vardır. Askorbik asit ve dehidroaskorbik asit, geri dönüşümlü bir okside redüktaz sistemini temsil ederler; askorbik asitin redoks özelliği serbest radikal reaksiyonlarında zincir sonlayıcısı olarak fonksiyon görmesini sağlar. Normal şartlarda dehidroaskorbik asit eritrositler içine difüze olarak askorbik asite dönüşür.

Askorbik asitin oksidasyon mekanizması, inflamasyon sırasında üretilen SOR ve hipoklorik asiti kapsar. Askorbik asit, plazmanın en önemli antioksidanıdır ve düşük plazma düzeyleri SOR'nin doku hasarını kolaylaştırır.⁴⁴

5. α-Tokoferol (Vitamin E):

Yağda çözünen bu vitamin, membranlarda ve lipoproteinlerde zincir kıran antioksidan olarak fonksiyon görür. Lipid peroksidasyonu sırasında peroksil radikalleri üretilirken, hidrojenlerini tokoferolün fenolik (-OH) grubundan alırlar.



Böylece peroksil radikalleri komşu yağ asidi zincirlerine veya proteinlerine saldırmaz ve zincir reaksiyonları sonlanır. Zincir kıran antioksidan adı buradan gelmektedir. α-tokoferol radikali çok reaktif değildir ve askorbik asit reaksiyonu yoluyla, α-tokoferole dönüşmek üzere membranların ya da lipoproteinlerin yüzeylerine göç eder. Sonuçta askorbik asit düzeyinin düşük olması, zincir kıran antioksidan olan vitamin E'nin fonksiyonunu bozabilir ve her iki vitamin düzeyi düşük olanlar bu reaksiyonları gerçekleştiremezler.⁴⁵ Askorbik asit, vit-E'yi yeniden üretir. Birlikte antioksidan etkilerini gösterirler.⁴⁶

6. Selenyum:

Selenyum, toksik hidrojen peroksitein yıkımını ka-

talizleyen glutatyon peroksidazın esansiyel bir parçasıdır. L-selenometiyonin formunda optimal biyoyararlanımı vardır. Selenyum eksikliği doku fibrozuna neden olur. Ayrıca inflamatuvar ve immün yanıtlarda rol oynar. Psöriatik artritte ve romatoid artritte serum Se konsantrasyonunun düşük olduğu bulunmuştur.⁴⁷

7. Ürat:

Ürat albüminle birlikte, plazma total antioksidan statüsüne katkıda bulunur ve biyolojik olarak anlamlı bir antioksidan olduğu düşünülmektedir. Serum askorbik asit ve sülfidril azaldığında, ürat önemli bir antioksidan rolü oynar⁴⁸. Düşük düzeyde askorbik asit ve serum sülfidrilinin aktif RA'de üratın oksidasyon ürünü olan allantoine hızlı dönüşümü bu hipotezi desteklemektedir.⁴⁶

8. Allopurinol:

Allopurinol, iskemi-reperfüzyon hasarını takiben oluşan serbest radikallerin kaynağı olan ksantin oksidazın önemli bir inhibitörüdür. Etkisini hipoksantin ve ksantinden ürik asit üretiminin son basamaklarında gösterir.⁴⁷

9. Nitrik Oksit (NO):

Nitrik oksit trombosit agregasyonunun, lökosit kemotaksisinin, adherens ve aktivasyonunun endojen bir inhibitörüdür. Aynı zamanda serbest radikallerin inaktivatörüdür. Bundan dolayı NO sentezi, oksidatif stresi azaltır. Özellikle, direkt olarak süperoksit anyonlarını yok ederek, sitotoksik hidroksil radikallerinin oluşumunu önler ve inflamatuvar medyatörleri, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve nötrofil endotel etkileşimini azaltır. Fakat NO, O₂⁻ ile hızla reaksiyona girerek oldukça reaktif peroksinitrit (ONOO⁻) radikalinin oluşumuna neden olur. Bu radikal, aynı zamanda mutajendir ve NO'nin sitotoksik aktivitesinden sorumludur.⁴⁷

Vasküler düz kasları gevşeten endotel kaynaklı NO radikali, normalde süperoksit radikal anyonuyla inaktive olur. Büyük miktarlarda NO radikalinin sitotoksik potansiyali varken, bu radikalın reaktif oksijen türevleriyle kombinasyonu iki maddenin miktarına veya çevresel faktörlere bağlı olarak sitoprotektif ya da sitotoksik etki gösterebilir.⁴⁹

10. Tamir sistemleri:

İnsan vücudunda, antioksidan savunma sistemleri

%100 etkin değildir ve bu nedenle serbest radikal hasarı gerçekleşir. Bu nedenle hücrelerin okside olmuş DNA'yı onarmak, serbest radikal hasarı görmüş proteinleri yıkmak ve hücre zarından lipid peroksidlerini uzaklaştırmak için lipolitik ve proteolitik enzimleri vardır (proteazlar, lipazlar, vs).⁴²

11. Probukol:

Hiperlipidemi tedavisi için kullanılan probukol, sentetik potent bir antioksidan olarak monosit adezyonunu inhibe eder ve monositler ve endotel hücreleri arasında hücre bağlanmasını baskılayarak, doza bağlı şekilde vasküler endotel hücreler üzerinde E-selektin ekspresyonunu azaltır⁵⁰. Hayvanlarda probukol LDL'nin oksidasyona direncini artırır, doku lipid peroksidasyonunu azaltır ve EDRF (endothelium-derived relaxing factor) etkisini korur.⁵¹

12. Melatonin:

Pineal bezde üretilen nörohormon melatoninin antioksidan özelliği olduğu son zamanlarda farkedilmiştir. Hidroksil radikali ve süperoksit anyonu gibi toksik oksijen radikallerini temizler, antioksidan enzimlerin mRNA'larını stimüle eder⁵². Yaşla birlikte melatonin düzeyleri düştüğünden, bu antioksidanın kaybı yaşlı hastalarda bazı hastalıklara eğilimi artırır.⁵³

13. Lazaroidler:

21-amino steroidler (Lazaroidler), lipid membranların peroksidasyonunu inhibe ederler ve SOR'nin yok edilmesini sağlarlar. Direkt antioksidan mekanizmayla, lipid peroksil radikallerin zincir reaksiyonlarını, vitamin E'ye benzer mekanizmayla bloke ederek ve hidroksil (OH) radikalleri ile etkileşerek, ayrıca hücre membranlarını stabilize edip membran akışkanlığını azaltarak, lipid peroksidasyonunu inhibe ederler.

Lazaroidler, lökosit adezyonunu inhibe ederek lökosit infiltrasyonunu önlerler. Glukokortikoid, mineralokortikoid ya da başka bir hormonal etkileri yoktur. Glukokortikoid reseptör aktiviteleri yoktur. Hücre membranını stabilize edip reaktif oksijen türevlerini yok ederler.⁵⁴

14. Resveratrol:

Resveratrol, kırmızı şarapta bulunan bir fitoaleksindir. LDL'yi peroksidasyondan korur; fakat ağız yoluyla alınan miktarın plazma konsantrasyonu, LDL'nin antioksidan koruması için yeterli değildir. Tyrphostin ailesinin diğer üyeleri gibi tirozin kinaz inhibitörü olduğundan, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM) ekspresyonunu, stimüle olmuş endotel hücreleri ve monosit ve nötrofillerin endotel hücrelere adezyonu yoluyla bloke eder. Nitrit salınımını artırarak, endotel hücrelerinden nitrik oksit sentezini uyarır, endotel hücrelerinin proliferasyonunu baskılar, COX-2 aktivitesini inhibe eder ve doza bağlı trombositlerin agregasyonunu ve araşidonik asitten eikosanoid sentezini doza bağlı olarak bloke eder.⁴⁷

15. Adaptasyon:

Uzamış iskemi ve hipoksi, azalmış antioksidan enzimlerle ilişkilidir; fakat kısa süreli iskemi, antioksidan enzimleri artırabilir.

SOR'lerine hücre adaptasyonun gelişmesi, glukoz 6-P dehidrogenaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve SOD gibi enzim aktivitelerindeki artışla ilişkilidir. Stresin toksik etkilerine karşı korunmak ve hücrelerin hayatta kalması için endotel hücreleri, oksidatif strese çeşitli oksidatif stresle indüklenebilir proteinler sentezleyerek ve antioksidatif enzimleri uyararak yanıt verirler. Adaptasyon uzun süreli bir olaydır. Başlangıç fazında çeşitli değişiklikler ortaya çıkar ve hücrelerin yeni proteinler sentezlemesine, membran lipidlerini modifiye etmesine ve çeşitli enzim aktivitelerinin düzenlenmesine izin verir. Antioksidan sistemler, oksidatif stresi azaltma ve karşı koyma konusunda yetersiz kaldığında, hücre savunma sisteminin son kaynağı hücre korunması veya hasarın tamiri için gerekli proteinlerin sentezine izin veren indüklenebilir bir yoldur. Stresin erken döneminde değişik genler hızla ve geçici olarak eksprese olurlar (ısı şok proteinleri, glukoz proteinleri, SOD, katalaz genleri ve proto-onkogenler). Oksidatif stres endotel hücrelerinde, iskemik hasara karşı koruyucu olan ısı şok proteini 70'i indükler.⁴⁷

KAYNAKLAR

1. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28: 1573-76
2. Matucci Cerinic M, Kahaleh BM, LeRoy EC. The vascular involvement in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic Sclerosis*. 2nd ed. Williams and Wilkins; Baltimore, 1996.p.153-74
3. Herrick AL, Matucci Cerinic M. The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:4-8
4. Marasini M, Cugno M, Bassani C, Stanzoni M, Bottasso B, Agostoni A. Tissue-type plasminogen activator and Von Willebrand Factor plasma levels as marker of endothelial involvement in patients with Raynaud's phenomenon. *Int Microcirc Clin Exp* 1992;11:375-82
5. Murrel DF. A radical proposal for the pathogenesis of scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:78-85
6. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in posts ischemic tissue injury. *Lancet* 1985;312:159-63
7. Blake DR, Merry P, Unsworth J. Hypoxic-reperfusion injury in the inflamed knee joint. *Lancet* 1989;1:289-93
8. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease. Curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1989;1:289-93
9. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Pomponio G, Santillo M, Avvedimento EV. Oxidative stress and the pathogenesis of scleroderma: the Murrell's hypothesis revisited. *Semin. Immunopathol.* 2008;30: 329-337
10. Devrim E, Erten S, Erguder IB, Namuslu M, Turgay M, Durak I. Malondialdehyde and nitric oxide levels in erythrocytes from patients with systemic sclerosis. *Med Princ Pract.* 2008;17(4):349-50
11. Sambo P, Jannino L, Candela M. Monocytes of patients with systemic sclerosis (scleroderma) spontaneously release in vitro increased amounts of superoxide anion. *J Invest Dermatol* 1999;112:78-84
12. Morita A, Minami H, Sakakiba N, Sato K, Tsuji T. Elevated plasma superoxide dismutase activity in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 1996;11:196-201
13. Cotton SA, Emerit I. Endothelial expression of nitric oxide synthases and nitrotyrosine in systemic sclerosis skin. *J Pathol* 1999; 189:273-8
14. Emerit I, Filipe P, Meunier P, Auclair C, Freitas J, Deroussent A, Gouyette A, Fernandes A. Clastogenic activity in plasma of scleroderma patients: a biomarker of oxidative stress. *Dermatology* 1997;194:140-6
15. Solans R, Motta C, Sola R. Abnormalities of erythrocyte membrane fluidity, lipid composition, and lipid peroxidation in systemic sclerosis:evidence of free radical mediated-injury. *Arthritis Rheum* 2000;43:894-900
16. Stein CM, Tanner SB, Award JA. Evidence of free radical mediated injury (isoprostane overproduction) in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1996;39:1146-50
17. Cracowski JL, Marpeau C, Carpentier PH. Enhanced in vivo lipid peroxidation in scleroderma spectrum disorders. *Arthritis Rheum* 2001;44:1143-8
18. Cracowski JL, Carpentier Ph, Imbert B. Increased urinary F2-isoprostanes in systemic sclerosis, but not in primary Raynaud's Phenomenon. *Arthritis Rheum* 2002;46:1319-23
19. Rottoli P, Magi B, Cianti R, Bargagli E, Vagaggini C, Nikiforakis N, et al. Carbonylated proteins in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics* 2005;5:2612-18
20. İyidir ÖT, Erten S. Bağ dokusu hastalıklarında otoantikorların klinikte kullanımı. Clinical evaluation of autoantibodies in connective tissue disorders. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27:236-246
21. Lau AT, He QY, Chiu JF. A proteome analysis of the arsenite response in cultured lung cells: evidence for in vitro oxidative stress-induced apoptosis. *Biochem. J.* 2004; 382:641-50
22. Montuschi P, Ciabattoni G, Paredi P. 8-isoprostane as a biomarker of oxidative stress in interstitial lung diseases. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1524-7
23. Caramaschi P, Martinelli N, Biasi D, Carletto A, Faccini G, Volpe A, et al. Homocysteine plasma concentration is related to lung impairment in scleroderma. *Journal of Rheumatology* 2003;30:298-304
24. Cope KA, Solga SF, Hummers LK, Wigley FM, Diehl AM, Risby TH. Abnormal exhaled ethane concentrations in scleroderma. *Bio-markers* 2006; 11(1):70-84
25. Simonini G, Cerinic MM, Generini S, Zoppi M, Anichini M, Cesaretti C, Pignone A, Falcini F, Lotti T, Cagnoni M. Oxidative stress in systemic sclerosis. *Mol Cell Biochem* 1999;196:85-91
26. Granger DN, Rutili G, Mccord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981;81:22-9
27. Bulkley GB. Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: Aberrant triggerin of reticuloendothelial function. *Lancet* 1994;344:934-6
28. Denton CP, Bickerstaff MCM, Shiwen X. Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:1048-54
29. Bland AD, Herrick A, Jayson MIV. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:814-9
30. Anderson GN, Caidahl K, Kazzam E. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1085-93
31. Mcinnes IB, Leung BP, Field M, Wei XO. Production of nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients. *J Exp Med* 1996;184:1519-24
32. Yamamoto T, Sawada Y, Katayama I, Nishioka K. Increased production of nitric oxide stimulated by interleukin-1b in peripheral blood mononuclear cells in patients with systemic sclerosis. *Br J Rheum* 1998;37:1123-5
33. Cavallo G, Sabadini L, Rollo L. Nitric oxide synthesis in peripheral blood mononuclear and polymorphonuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 1999;38:1301-4
34. Matucci Cerinic M, Generini S, Pignone A, Cagnoni M. From Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis (scleroderma). Lack or exhaustion of adaptation? *Ad Organ Biol* 1998;6:241-53

35. Housset E, Emerit I, Baulon A, De Grouchy J. Anomalies chromosomiques dans la sclerodermie generalisee. Etude de dix malades. *CR Acad Sci (Paris)* 1969;269:413-19
36. Peng SL, Fatenejad S, Craft J. Scleroderma: A disease related to damaged proteins? *Nature Med* 1997;3:276-8
37. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nut* 1993;57(suppl.):715-25
38. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidised low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-92
39. Herrick AL, Illingworth KJ, Hollis S, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ: Antibodies against oxidised low density lipoproteins in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(4):401-5
40. Ingrassia TS, Ryu JH, Trastek VF, Rosenow EC. Oxygen exacerbated bleomycin pulmonary toxicity. *Mayo Clin Proc* 1991;66:173-8
41. Yoshida SH, German JB, Fletcher MP, Gershwin ME. The toxic oil syndrome: A perspective on immunotoxicologic mechanisms. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994 Feb;19(1):60-79
42. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 2nd ed. Oxford:Clarendon press; 1989. p.89
43. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: where are now? *J Lab Clin Med* 1992;119:589-620
44. Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU, Barclay LRC, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the peroxy radical trapping capacity of human blood plasma. *Biochem Biophys Acta* 1987;924:408-19
45. Burton GW, Traber MG. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics and bioavailability. *Ann Rev Nutr* 1990;10:281-5
46. Halliwell B, Grootveld M. The measurement of free radical reactions in humans. Some thoughts for future experimentation. *FEBS Lett* 1987;213:9-14
47. Cranfield LM, Gollan JL, White AG, Dornandy TL. Serum antioxidant activity in normal and abnormal subjects. *Ann Clin Biochem* 1979 Nov;16(6):299-306
48. Mc Quaid KE, Keenan AK. Endothelial barrier dysfunction and oxidative stress: roles for nitric oxide? *Exp Physiol* 1997;82:369-76
49. Kaneko M, Hayashi J, Sato I, Miyasaka N. Probucol downregulates E-selectin expression on cultured human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1047-51
50. Keaney JF, Xu A, Cunningham D, Jackson T, Frei B, Vita JA. Dietary probucol deserves endothelial functions in cholesterol-fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation. *J Clin Invest* 1995;95:2520-9
51. Reither RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol* 1998;56:359-84
52. Reiter RJ, Tan DX, Cabrera J, et al. The oxidant/antioxidant network: role of melatonin. *Biol Signals Recept* 1999;8:56-63
53. Wayne MC, Hazel SJ, Coull BM. Lazaroids. *Drugs* 1995;50:863-971
54. Del Maestro RF, Thaw HH, Bjork J. Free radicals as mediators of tissue injury. *Acta Physiol Scand* 1980;492:43-57



Türk Tıp Dergisi

YAZARLARA

GENEL BİLGİLER

Türk Tıp Dergisi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin süreli bilimsel yayın organıdır ve yılda üç sayı olarak yayınlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, tıbbi kitap değerlendirmeleri, ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayınlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıp camiasına ulaşmayı hedefleyen bilimsel dergidir.

Dergi yayınladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. Editörler ve yayıncı, reklâm amacı ile verilen ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

Makale bilimsel değerlendirme için işleme alındıktan sonra, yayın hakları devir formunda belirtilmiş olan yazar isimleri ve sıralaması esas alınır.

BAŞVURU VE DEĞERLENDİRME

Türk Tıp Dergisi'ne makale göndermek için ;
www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd adresindeki "Online Makale Gönder" linkini tıklayınız (Yalnızca bu yolla gönderilen makaleler işleme alınmaktadır). Makalelerinizle ilgili tüm işlemleri de bu adresten takip edebilirsiniz.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır: -Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı, -Makaleyi yazmalı veya revize etmeli, -Son halini kabul etmelidir. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, insan ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.htm>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan bilgilendirilmiş rıza (informed consent) aldıklarını belirtmek zorundadır. Çalışmada "hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin GEREÇ

VE YÖNTEMLER bölümünde, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" alınmalıdır. Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

EPİDEMİYOLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Araştırma makaleleri dergiye gönderilmeden önce, biyoistatistik uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org.tr adresi ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Makaleyi, İngilizce yönünden değerlendiren, yazarlardan biri değil ise bu kişinin ismi makalenin sonunda bulunan TEŞEKKÜR (Acknowledgement) bölümünde belirtilmelidir.

Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

YAYIN HAKKI

Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd internet adresinden ulaşacakları "Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup, online olarak, www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd adresindeki "Online Makale Gönder" linkindeki bölümden, makale ile birlikte göndermelidirler. Makale yazarlarına, yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez.

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir;

Editöryel Yorum/Tartışma: Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Dergide makalelerden önce yayınlanır.

Orijinal Araştırma: Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.
Yapısı: Özet (Ortalama 200–250 kelime; Türkçe ve İngilizce)
Giriş- Gereç ve Yöntemler Bulgular- Tartışma-Sonuç-Teşekkür-Kaynaklar

Derleme: Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tip literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı: Kısa Özet (Ortalama 200–250 kelime, Türkçe ve İngilizce)- Konu ile ilgili başlıklar- Kaynaklar

Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı: Özet (ortalama 100–150 kelime; Türkçe ve İngilizce)- Giriş- Olgu Sunumu- Tartışma- Kaynaklar

Editöre Mektup: Son bir yıl içinde dergide yayınlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayınlanarak verilir.

Tıbbi Eğitim: Güncel tıbbi konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Yapısı: - Özet (ortalama 200–250 kelime, Türkçe ve İngilizce)- Konu ile ilgili başlıklar- Kaynaklar

Tıbbi Kitap Değerlendirmeleri: Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır:- Makale, PC uyumlu bilgisayarlar Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

EDİTÖRE SUNUM SAYFASI: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

KAPAK SAYFASI: Makalenin başlığı (makale dilinde hazırlanmalı), tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu, cep telefonu, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

ÖZETLER: YAZI ÇEŞİTLERİ bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER

En az 2 adet ve Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER:

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin altına açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

-Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer.jpg veya .gif dosyası olarak

(pixel boyutu yaklaşık 500*400,8cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak), sisteme eklenmelidir.

- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. — Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. — Resimler/fotoğraflar ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

TEŞEKKÜR: Eğer çıkar çatışması, finansal destek, başış ve diğer bütün editöryal (İstatiksel analiz, İngilizce /Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR: Makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Üst Simge" olarak belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp Türkçe kaynaklarda "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). **Kongre bildiri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez.** Kaynakların yazımı için örnekler (**Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz**):

Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, volüm, sayfa no'su belirtilmelidir.

Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in town with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006;79(1):89-91.

Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler) i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için: Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995:466-478.

Türkçe kitaplar için; Sözen TH, Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. s.636-42.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(lar)ın/ editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir. Örnek:

Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Türkçe kitaplar için;

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler. Biyoistatistik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 1998. s.76-156.

Sadece on-line yayınlar için;

DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

İletişim:

Adres: Türk Tıp Dergisi - Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi – Bilkent-06533Ankara /TÜRKİYE

E-posta : ttd@ataturkhastanesi.gov.tr

Web: www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd.aspx



Turkish Medical Journal

INFORMATION FOR AUTHORS

GENERAL INSTRUCTIONS

Turkish Medical Journal is an international, peer-reviewed journal of Ankara Ataturk Educational and Research hospital that aims to reach all medical institutions and staff 3 times for a year. The journal is dedicated to publishing the highest quality original research articles, case reports, brief communications, letters to the Editor, medical book reviews, reviews and editorials on all topics relevant to experimental, basic or clinical medical sciences. The official language of the Journal is Turkish and English.

Neither the Editor(s) nor the publisher guarantees, warrants or endorses any product or service advertised in this publication. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editor and two or more Turkish or foreign referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

EDITORIAL POLICIES

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should meet all of the following criteria's:

- Planned or performed the study,
- Wrote the paper or reviewed the versions,
- Approved the final version

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria's.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.htm>) and holds that all reported research involving "Human beings" conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the MATERIAL AND METHODS section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that INFORMED CONSENT was obtained from each participant. All papers reporting experiments using animals must include a statement in the MATERIAL AND METHODS section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethicalreviewboard.

- Case reports should be accompanied by INFORMED CONSENT whether the identity of the patient is disclosed or not. • If the proposed publication concerns any commercial product,

the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. • It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

EPIDEMIOLOGICAL AND STATISTICAL ANALYSIS

All manuscripts with statistical analysis are required to undergo biostatistical review to ensure appropriate study design, analysis, interpretation and reporting. The Journal requires that an individual with expertise in the field or a biostatistician review these manuscripts prior to submission. Manuscripts will undergo further biostatistical review as required by the Journal after submission. See "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical www.icmje.org Journals" for additional information on statistical methods.

LANGUAGE

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish Dictionary of Turkish Language Association or online dictionary which is in www.tdk.org.tr and also dictionaries which belongs to Turkish Medical Foundations must be taken into consideration in Turkish articles. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. And also, all writing and grammer mistakes in the articles, which are sent, are corrected by our redaction committee without changing the data presented.

COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).

All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" This form is in www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd.address.

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

Editorial Commentary/Discussion: Usually written by reviewers involved in the evaluation of a submitted manuscript, and published before the manuscripts.

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content: -Abstract (200-250 words; Turkish and English), Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References

Review Articles: The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content: -Abstract (200-250 words; Turkish and English), Titles on related topics, References

Letters to the Editor: Readers are encouraged to submit commentary on articles published in the Journal within the last year. It does not include a topic and abstract and it should

be no more than 500 words. The number of references should not exceed 5. Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end. Letters may be published together with a reply from the original author.

Case Reports: Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content: -Abstract (100-150 words; Turkish and English), Introduction, Case report, Discussion, References

Medical Education: Presentations of the latest basic or clinical investigations, which give a medical message to the readers.

Content: -Titles on related topics, References

Medical Book Reviews: Reviews and comments on current national and international medical books.

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material.

-The article should be written in IBM compatible computers with Microsoft Word.

ABBREVIATIONS: Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. For commonly accepted abbreviations and usage, please refer to Scientific Style and Format.

FIGURES, PHOTOS, TABLES AND GRAPHICS:

-All figures, pictures, photos, tables and graphics should be cited at the numbered and placed in relevant sections in the order of mentioning in the text and should be referred to at the end of the relevant sentence. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article. All figures, photos, tables and graphics should have explanatory legends. Tables should be self-explanatory and should supplement the text. Each table should be on a separate page with a brief title for each. Abbreviations used in the table should be defined at the bottom of the table.

-If the figures, pictures/photographs, tables and graphics to be included in the Word document are larger than 1 MB, they may be submitted as an additional .jpg or .gif file. In this case, the .jpg or .gif file should be numbered in accordance with the number of the figure, photo, table or graphic in the text.

- All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic. In the table should be defined at the bottom of the table.

- For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.

If an illustration has been previously published, it should be accompanied with permission from the original source and this should be mentioned in the legend.

-Pictures/Photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details

-Photos should be in good quality with good black-and-white contrast or color balance.

-**COVER LETTER:** Cover letter should include statements

about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.

TITLE PAGE: A concise, informative title (Turkish and English), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT: The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the "Categories of Articles" and placed in the article file.

KEY WORDS: Provide 2-5 key words in English and Turkish. Key words format should conform to that set forth in "Medical Subject Headings" (MESH). Please consult www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html Key words in Turkish should be the exact translation of MESH terms.

MINI-ABSTRACT: These should be prepared in accordance with the instructions in the "Categories of Articles" section. For original research articles and reviews only.

REFERENCES: References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first three and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis and web page addresses cannot be given as reference. Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number, and inclusive pages

Example:

Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksal N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006;79(1):89-91.

Format for books which have authors and editors more than one; last names and initials, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example:

Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management.* 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995:466-478.

Format for books which have single author and editor; author's/editor's last name and initial(s), book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example:

Em Mufti M. *Surgical Management of Hydatid Disease.* 1st ed. London: Butterworth; 1989. p.27-30.

Correspondence:

Address: Turkish Medical Journal-Ataturk Egitim ve Arastirma Hastanesi-Bilkent-06533 Ankara- Turkiye

E-mail: ttd@ataturkhastanesi.gov.tr

Web: www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd.aspx



Türk Tıp Dergisi

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Aşağıda imzası bulunan yazar(lar) olarak bu makalenin yazılması sırasında ve çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında etkin bir rol aldığımızı, makalenin etik kurallara uygun bir şekilde yapıldığını, orijinal olduğunu, yazının içeriğine ve sorumluluğuna katıldığımızı beyan ederiz.

Bu makale ya da bu makaleye benzer içerikte bir başka çalışma hiçbir dergi veya ortamda (bildiri özeti olarak yer almak dışında) yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi.

Aşağıda imzası bulunan yazar(lar) olarak makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Yazının Türk Tıp Dergisi editörleri tarafından da gözden geçirilmesi ve düzeltme yapılmasına izin veriyoruz.

Yayına kabul edilmesi durumunda yazının bütün yayın haklarını Türk Tıp Dergisi'ne devir etmeyi kabul etmekteyiz. (Yayın hakları yazının basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline/ online) veya benzer reproduksiyonları içermektedir.)

Araştırma için ilgili Etik Kurul izinleri alınmıştır, gerekmesi durumunda makale ilgili tüm verileri editörlere göndermeyi garanti ederiz.

Yazının başlığı

.....
.....

Yazar Adı

Tarih

Yazar İmzası

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

İletişimden Sorumlu Yazar Adı:

İletişim Adresi :

.....

Tel: Faks: e-posta

Bu form gerektiğinde fotokopi ile çoğaltılabilir.

344



Türk Tıp Dergisi

TRANSFER OF COPYRIGHT FORM

I (we) undersigned declare that I (we) took an active part in writing of the article, planning and execution of the study and analysis of the data.

I (we) undertake that the article submitted follows all the ethical norms and regulations, is original and that I (we) take all responsibility of the content of the article.

This article or any study similar thereof has never been published at any journal or media (with the exclusion of being a poster abstract) or has never been submitted to any journal to be published.

I (we) as the undersigned author(s) have checked the latest version of the article and given full consent for publication.

I (we) also give permission for the editors of the Turkish Medical Journal to revise and edit the article.

In case of acceptance of the article to be published; I (we) undertake to hand all registered copy rights over to Turkish Medical Journal (copy rights include printing, publishing, distribution of microfilms, electronic forms (offline/online) and similar reproductions of the article).

All liable ethical board permissions have been taken and if needed, I (we) guarantee to hand over all data of the study to the editors.

Topic of the Article

.....
.....

Author's name&surname

Date

Signature

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

Corresponding author's name:

Correspondence address :

.....

Phone: Fax: e-mailaddress.....

This form can be reproduced by photocopying if needed.

345



Türk Tıp Dergisi

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Aşağıda imzası bulunan yazar(lar) olarak bu makalenin yazılması sırasında ve çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında etkin bir rol aldığımızı, makalenin etik kurallara uygun bir şekilde yapıldığını, orijinal olduğunu, yazının içeriğine ve sorumluluğuna katıldığımızı beyan ederiz.

Bu makale ya da bu makaleye benzer içerikte bir başka çalışma hiçbir dergi veya ortamda (bildiri özeti olarak yer almak dışında) yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi.

Aşağıda imzası bulunan yazar(lar) olarak makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Yazının Türk Tıp Dergisi editörleri tarafından da gözden geçirilmesi ve düzeltme yapılmasına izin veriyoruz.

Yayına kabul edilmesi durumunda yazının bütün yayın haklarını Türk Tıp Dergisi'ne devir etmeyi kabul etmekteyiz. (Yayın hakları yazının basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline/ online) veya benzer reproduksiyonları içermektedir.)

Araştırma için ilgili Etik Kurul izinleri alınmıştır, gerekmesi durumunda makale ilgili tüm verileri editörlere göndermeyi garanti ederiz.

Yazının başlığı

.....
.....

Yazar Adı

Tarih

Yazar İmzası

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

İletişimden Sorumlu Yazar Adı:

İletişim Adresi :

.....

Tel: Faks: e-posta

Bu form gerektiğinde fotokopi ile çoğaltılabilir.

346

348