

Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences

❧ **Total Ekstra-Peritoneal Hernioplasti Olgularımızda Balonsuz Diseksiyon Deneyimlerimiz**

❧ **Meme Kanseri Tanısı ile Ameliyat Edilen Hastalarda Gail Risk Tahmin Modelinin Prediktif Gücünün Retrospektif Değerlendirmesi**

❧ **Torasik Rayoterapi Sonrası Gelişen Radyasyon Pnömoniti Hastalarında Prognostik ve Prediktif Faktörlerin Analizi: Retrospektif Tek Merkez Deneyimi**

❧ **A Rare Cause of Trigeminal Trophic Syndrome: Ischemic Cranial Neuropathy**

❧ **Evaluations on the Article 'Effect of Statin on Anticardiolipin Antibody Levels in Coronary Artery Bypass Surgery'**

Ege Tıp Bilimleri Dergisi

Aegean Journal of Medical Sciences

● Cilt: 7 ● Sayı: 2 ● Yıl: 2024

ISSN: 2636-851X

Baş Editörler

Bariş Sevinç

Ali Yavuz Karahan

Editör Yardımcıları

Okan Ekinci
Sertaç Ketenci

Ender Salbaş

Mizanpaj Editörü
Ender Salbaş

Son Okuyucu
Sertaç Ketenci

Temel Bilimler Alan Editörleri
Aynur Çiçekcibaşı

Dâhili Tıp Bilimleri Alan Editörleri
Ali Yavuz Karahan
Sibel Akın

Cerrahi Tıp Bilimleri Alan Editörleri
Ömer Karahan

Diş Hekimliği Alan Editörleri
Aydan Kanlı
Halil Tolga Yüksel

İstatistik Editörleri
Merve Akdede

Danışma Kurulu

Prof. Dr. Çetin Çam
Prof. Dr. Erden Erol Ünlüer
Prof. Dr. İlker Seçkiner
Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir
Prof. Dr. Mine Karagülle
Prof. Dr. Nilay Şahin
Prof. Dr. Suat Şahinler
Doç. Dr. Banu Ordahan
Doç. Dr. Cüneyt Evren
Doç. Dr. Emine Berrin Yüksel
Doç. Dr. Kemal Erol

Doç. Dr. Kıvanç Yalın
Doç. Dr. Murat Çakır
Doç. Dr. Rahşan Ilıkçı Sağlam
Doç. Dr. Oğuz Dikbaş
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Karakoyun
Dr. Öğr. Üyesi Arzu Zeynep Karabay
Dr. Öğr. Üyesi Aynur Karadağ
Dr. Öğr. Üyesi Ercan Kaydok
Dr. Öğr. Üyesi Fulya Demircioğlu Güneri
Dr. Öğr. Üyesi Tülin Özkan

Uluslararası Danışma Kurulu

Dejan Ignjatovic
Toplica Stojanovic
Roland Tilz
Evgeny Lyan
Romain Jacques Forestier

Giovanni Mario Pes
Fatma Begüm Forestier
Almagul Kushugulova
N.A. Uvais
Alireza Heidari

● Eylül 2024

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu" nu imzalamaları istenir: " Biz aşağıda imzaları bulunan yazarlar, sunduğumuz makalenin orijinal olduğunu; başka bir dergiye yayınlanmak üzere vermediğini; daha önce yayınlanmadığını; eğer, tümüyle ya da bir bölümü yayınlandı ise yukarıda adı geçen dergide yayınlanabilmesi için gerekli her türlü iznin alındığını ve orijinal telif hakkı devri formu ile birlikte Ege Tıp Bilimleri Dergisi Editörlüğü' ne gönderildiğini garanti ederiz."

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Bilimleri Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm prospektif çalışmalar için, çalışmanın yapıldığı kurumdan Etik Kurul onayı alınmalı ve yazının içinde belirtilmelidir. Olgu sunumlarında; etik ve yasal kurallar gereği, hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, "Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı" cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

Ege Tıp Bilimleri Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Yazı Türleri

Yazılar, elektronik ortamda <http://dergipark.gov.tr/egetbd> adresine gönderilir.

Orijinal makaleler: 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Özet (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu: "Özet, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 15 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup: yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

Makalenin Hazırlanması

Dergide yayımlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır. b) Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen word dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Özet, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Özet) ve İngilizce (Abstract) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Özet ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, Index Medicus'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra et al veya ve ark. yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki Yazılar

Kim CH, Cheon JS, Choi WY, Son KM. The efficacy of mobile application use on recall of surgical risks in nasal bone fracture reduction surgery. Arch Craniofac Surg. 2018; 19: 41-47.

Henüz yayınlanmamış online makale

Kurita GP, Højsted J, Sjøgren P. Tapering off long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain patients: a randomized clinical trial. Eur J Pain. 2018 May 13. doi: 10.1002/ejp.1241.

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap Bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet Makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler Ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, pove sc şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İçindekiler

		Sayfa
Orijinal Araştırma / Original Investigation		
01	Total Ekstra-Peritoneal Hernioplasti Olgularımızda Balansuz Diseksiyon Deneyimlerimiz Experiences with Non-Balloon Dissection in Our Total Extraperitoneal Hernioplasty Case Resul Nusretoğlu, Yücel Gültekin	35
02	Meme Kanseri Tanısı ile Ameliyat Edilen Hastalarda Gail Risk Tahmin Modelinin Prediktif Gücünün Retrospektif Değerlendirmesi Retrospective Evaluation of the Predictive Power of the Gail Risk Assessment Tool in Patients Who Have Been Operated for Breast Cancer Muhammed Özdemir, Emine Yıldırım, Zekeriya Pelen, İklil Eryılmaz, S. Bektaş	40
03	Torasik Rayoterapi Sonrası Gelişen Radyasyon Pnömoniti Hastalarında Prognostik ve Prediktif Faktörlerin Analizi: Retrospektif Tek Merkez Deneyimi Prognostic and Predictive Factors in Patients with Radiation Pneumonitis Developed after Thoracic Radiotherapy: A Retrospective Single-Center Experience Jamshid Hamdard, Harun Muğlu, Erdem Sünger, Mehmet Haluk Yücel, Maral Martin Mıldanoğlu, Ebru Engin Delipoyraz, Ebru Karcı, Özgür Açıkgöz, Ömer Yazıcı, Dilek Ünal, Ömer Fatih Ölmez, Ahmet Bilici, Özcan Yıldız	48
Olgu Sunumu / Case Report		
04	A Rare Cause of Trigeminal Trophic Syndrome: Ischemic Cranial Neuropathy Trigeminal Trofik Sendromun Nadir Bir Nedeni: İskemik Kranial Nöropati Özlem Önder	53
Editöre Mektup		
05	Evaluations on the Article 'Effect of Statin on Anticardiolipin Antibody Levels in Coronary Artery Bypass Surgery 'Koronere Arter Bypass Cerrahisinde Statinin Antikardiyolipin Antikor Düzeyleri Üzerine Etkisi' Makalesi Üzerine Değerlendirmeler Sertaç Ketenci	57

Total Ekstra-Peritoneal Hernioplasti Olgularımızda Balonsuz Diseksiyon Deneyimlerimiz

Experiences with Non-Balloon Dissection in Our Total Extraperitoneal Hernioplasty Case

Resul Nusretoğlu¹ , Yücel Gültekin² 

1 Genel Cerrahi Bölümü, Batman Devlet Hastanesi, Batman/Türkiye

2 Genel Cerrahi ABD., Uşak Üniversitesi Tıp Fak., Uşak /Türkiye

ÖZET

AMAÇ: İnguinal herni onarımı, dünyada her yıl milyonlarca insana uygulanan en yaygın cerrahi işlemlerden biridir. Bu çalışmada, balon diseksiyonu (BD) yerine laparoskopik kamera (LK) yardımıyla yapılan Total Ekstra-Peritoneal (TEP) herni onarımlarının sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hakkâri/Yüksekova Devlet Hastanesi'nde 2013-2020 yılları arasında 88 hasta üzerinde kesitsel- retrospektif bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmaya 18-70 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiştir. Tüm operasyonlar, TEP herni onarımı öğrenme eğrisini tamamlamış cerrahlar tarafından gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 37±10.9 yıl olup, %96.6'sı erkekti. Beş hastada (%57) periton perforasyonu, yedi hastada (%80) seroma gelişmiş, bir hastada ise polipropilen implant transpozisyonuna bağlı nüks görülmüştür. Operasyon süresi açısından sağ ve sol inguinal herniler arasında istatistiksel fark bulunmamış olup, nüks vakalar ile nüks olmayan vakalar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.001$).

SONUÇ: LK diseksiyonu ile yapılan TEP uygulaması, BD kullanılan TEP yöntemine göre maliyeti azaltmakta ve benzer güvenlik profili sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: laparoskopik herni onarımı, balon diseksiyonu, inguinal herni

ABSTRACT

OBJECTIVE: Inguinal hernia repair is one of the most common surgical procedures performed on millions of people worldwide each year. This study aims to evaluate the outcomes of Total Extraperitoneal (TEP) hernia repairs performed using a laparoscopic camera (LC) instead of balloon dissection (BD).

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional retrospective study was conducted on 88 patients at Hakkari/Yüksekova State Hospital between 2013 and 2020. Patients aged 18-70 years were included. All operations were performed by surgeons who had completed the learning curve for TEP hernia repair.

RESULTS: The mean age of the patients was 37±10.9 years, and 96.6% were male. Peritoneal perforation occurred in 5 patients (57%), seroma was detected in 7 patients (80%), and recurrence due to polypropylene implant transposition was observed in 1 patient. There was no significant difference in operative times between right and left inguinal hernias, but a statistically significant difference was found between recurrent and non-recurrent cases ($p<0.001$).

CONCLUSION: TEP performed with LC dissection reduces costs and provides a comparable safety profile to the TEP method using BD.

Keywords: laparoscopic hernia repair, balloon dissection, inguinal hernia

GİRİŞ

İnguinal herni onarımı dünyada her yıl 20 milyondan fazla insana uygulanan ve halen genel cerrahide en yaygın olarak yapılan operasyonlardır (1, 2). Bassini tarafından 1890 yılında ilk herniorafi tanımlanmasından sonra yaklaşık yüzyıl kadar fitik onarımında ciddi bir aşama kaydedilmemiştir. Gerilimsiz herni onarımı Liechtenstein yöntemi ve devamında 1992 yılında başlayan laparoskopik herni onarımları ile fitik cerrahisi yeni bir boyut kazanmıştır. Fitik

onarımında hangi tekniğin kullanılması gerektiği üzerine tartışmalar devam etmektedir. Laparoskopik herniorafilerden Trans Abdominal Pre-Peritoneal (TAPP) herni onarımı ve Total Ekstra-Peritoneal (TEP) herni onarımı 1992 yılında tanımlanmıştır. Son on yılda olumlu sonuçlar veren laparoskopik girişimler, tüm dünyada yoğun bir şekilde uygulanmaktadır ve haklı olarak cerrahide yeni bir dönem olarak değerlendirilmektedir. Minimal invaziv özelliği ve buna bağlı komplikasyonların azalması nedeniyle

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yücel Gültekin, MD, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği, Uşak / Türkiye

E-Posta/E-Mail: yucel.gultekin@usak.edu.tr || Tel: +90 533 655 1504

Received/Geliş Tarihi: 14.04.2024 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 07.06.2024

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



laparoskopik herni onarımı geleneksel açık fitik tedavi yöntemlerine iyi bir alternatif olarak görülmektedir (3, 4). TEP tekniğinde ekstra-peritoneal alan oluşturulmasında balon diseksiyonu (BD) kullanılmaktadır. Bu alışmada, TEP herni onarımı için ekstra-peritoneal diseksiyonda laparoskopik kamera (LK) kullanıldı ve çalışma sonuçları literatür ile karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu alışmada Hakkâri / Yüksekova Devlet Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde 2013-2020 yılları arasında geleneksel BD uygulanmadan LK yardımıyla yapılan TEP herni onarımları kesitsel-retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma kohortu 88 hastadan oluştu. Çalışmaya 18-70 yaş arası hastalar alındı. Çalışmaya hem bilateral hem de unilaterale inguinal herni nedeni ile opere olan hastalar dahil edildi. Operasyonlar, TEP yöntemi için öğrenme eğrisi tamamlanmış cerrahlar tarafından gerçekleştirdi. 18 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalar, inguinal herni operasyonuna ek operasyon yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada Helsinki etik standartlarına uyuldu ve çalışma için Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 26/05/2020 tarih ve 2020/12 sayılı kararı ile izin alınmıştır. Operasyon ncesi hastalardan yazılı onamları elde edildi.

Operasyon Tekniği

Hastalar genel anestezi altında operasyona alındı. Operasyon masası 45° trendelenburg pozisyonuna ayarlandı. Cerrah fitiğin karşı yanında yer alırken, asistan ve hemşire fitik tarafına yerleştirildi. Laparoskopi ekipmanları hastanın ayak kısmında yer aldı. İlk trokar için göbek altı yarım ay kesi yapıldı ve n rektus kası fasiası geçilerek arka rektus kası fasiasına ulaşıldı. Arka rektus kılıfı ile kas arasına parmak ile künt diseksiyon yapıldı ve preperitoneal alana ulaşıldı. Göbek altı 10 mm'lik trokar yerleştirildi. 11-15 mmHg CO2 insüflasyonu sonrası LK yardımı ile preperitoneal bölgeden suprapubik alana kadar künt diseksiyon yapıldı. Preperitoneal tünel oluşturulduktan sonra iki adet 5 mm'lik kısa trokarlar median hizada pubisin 2 parmak üstünden diğer son yerleştirilen trokarın 6 cm üzerinden preperitoneal bölgeye yerleştirildi. Inguinal herninin olduğu bölgeye doğru Cooper ligamanı görülünceye dek kısmen preperitoneal künt diseksiyon kısmen de LK diseksiyonu yapıldı. Spermatik kordon künt diseksiyon ile serbestleştirildi ve herni kesesi bulundu. Herni kesesi künt ve keskin diseksiyon ile serbestleştirildi.

Peritonda hasar gelişmesi sonucu peritoneal boşluğa kısmi gaz kaybı oluşan hastalarda Veress iğnesi ile batına girilerek dekompresyon sağlandı. Preperitoneal alan polipropilen implant yerleştirmek için hazırlandı. 10x15 cm polipropilen implant rulo yapılarak 10'luk trokardan inguinal bölgeye gönderildi. İmplant Cooper ligamanı üzerine laparoskopik zımbalarla sabitlendi ve implantın üst köşelerine destek zımbaları konuldu. İmplantın yerleşim yerinin doğruluğu teyit edildikten sonra trokarlar çıkarılarak operasyon sonlandırıldı. Hastalar operasyon günü mobilize edildi. Postoperatif dönemde hastalara analjezik uygulanmasına gerek olmadı. Operasyon sonrası yaklaşık 10. günde fiziksel aktiviteye izin verildi.

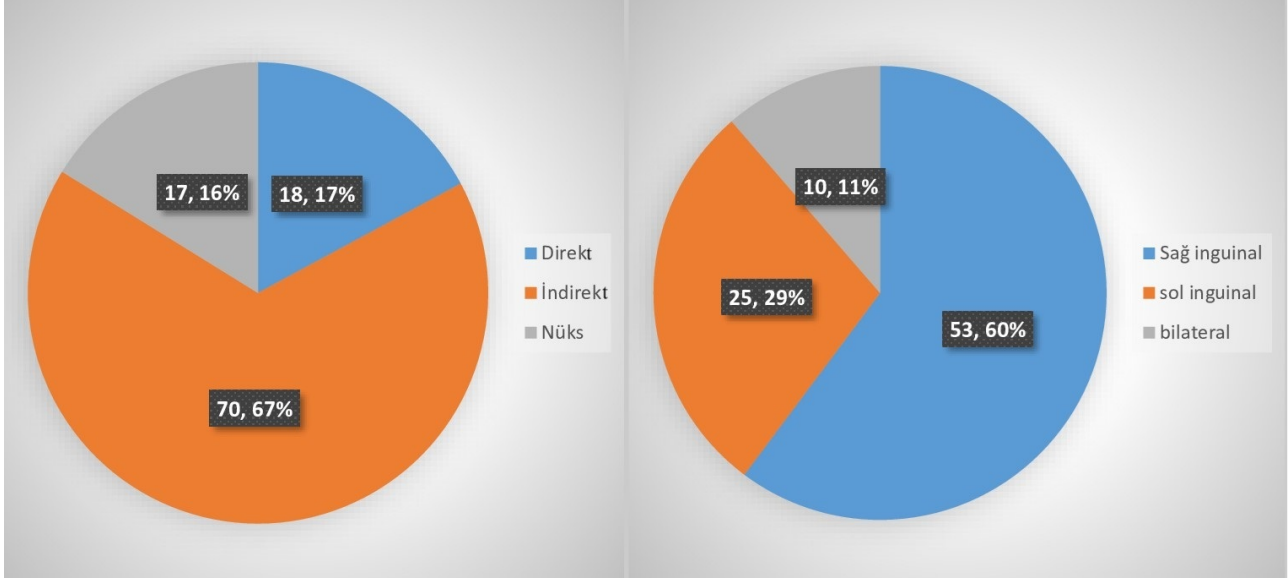
İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15 (SPSS, Inc. Chicago, IL) ile yapılmıştır. Değerkenlerin normal dağılıp dağılmadığının değerlendirilmesi için histogram ve olasılık grafikleri kullanıldı. Ayrıca analitik değerlendirme için Kolmogorov/Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile analiz yapıldı. Tanımlayıcı analizler neticesinde normal dağılım gösteren değerkenler ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılmayan değerkenler ise ortanca olarak sunuldu. Inguinal herni onarımlarının karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

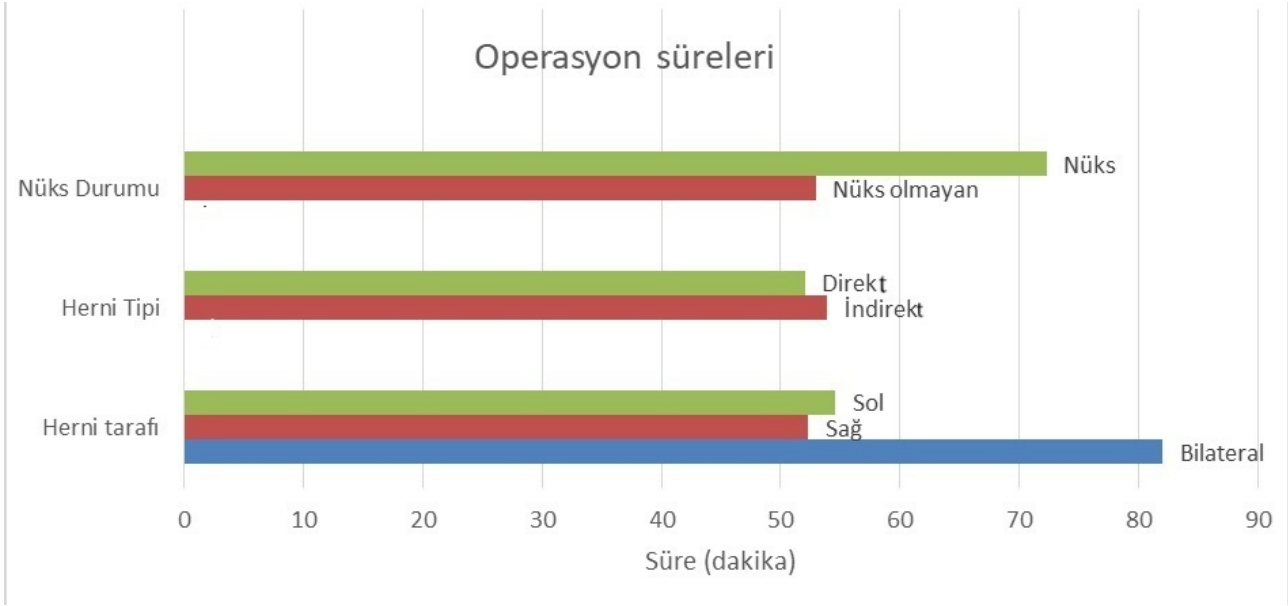
BULGULAR

Çalışmada hasta grubu 85 erkek olmak üzere 88 hastadan oluştu. Hastaların yaş ortalaması $37,0 \pm 10,9$ idi. Çalışma grubunda herni türlerinin dağılımı Şekil 1'de ve operasyon süreleri Şekil 2'de sunulmuştur. Hastaların 5'inde (%5,7) periton perforasyonu gelişti, 7 hastada ise (%8,0) seroma saptandı ve bir hastada polipropilen implant transpozisyonuna bağlı olarak nüks görüldü. Tüm olgular kapalı teknik ile gerçekleştirildi, açık prosedüre ihtiyaç duyulmadı. Hastanede kalış süresinin $1,20 \pm 0,40$ gün olduğu belirlendi. Hastaların normal iř yaşantılarına dönüş süresi $9,3 \pm 6,1$ gün olarak bulundu. Hastalarda mortalite görülmedi. Sağ ve sol inguinal herni onarımlarında, komplikasyon ve operasyon süresi açısından aralarında istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,86$, $p=0,76$). Aynı Şekilde direkt ve indirekt inguinal herniler arasında da komplikasyon ve operasyon süresi açısından fark yoktu ($p=0,91$, $p=0,67$). Ancak nüks vakalar ile nüks olmayan vakalar arasında ki operasyon süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Şekil 1. Herni türlerinin dağılımı



Şekil 2. Operasyon süreleri



TARTIŞMA

İnguinal herni onarımı genel cerrahide %10-15 gibi oranlarla en sık uygulanan operasyonlardandır. Laparoskopik herni onarımı ile fitik cerrahisi yeni bir boyut kazanmıştır. Bu çalışmada TEP yöntemi ile laparoskopik herni onarımı yapılan hastalar değerlendirildi. Geleneksel TEP onarımında ki BD yerine bu çalışmada ki hastalara LK diseksiyonu yapıldı. Çalışma sonucunda balon kullanılmamasına bağlı olarak operasyon maliyetinde

azalma sağlandı, ameliyat süresi ve perioperatif komplikasyonlarda artış meydana gelmedi.

Gökçal ve arkadaşları (5) çalışmalarında 42 hastaya BD ile TEP uygulamışlar. Operasyon sonrası değerlendirmelerinde bir hasta da açık prosedüre geçiş yapılmış. Operasyon sonrası seroma, hidrosel, testis iskemisi, epididimit ve hematoma gibi komplikasyonları sırası ile, %2,3, %2,3, %2,3, %4,7 ve %4,7 olarak gözlemlemişler. Çalışmamızda TEP prosedürü LK diseksiyonu ile gerçekleştirildi ve postoperatif

dönemde hastaların %8'inde seroma görüldü. Tüm olgular kapalı yöntem ile tamamlandı. LK diseksiyonu tercih ettiğimiz bu çalışmanın sonuçlarının Gökçal ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında komplikasyonlarımızın daha az olduğu görülmektedir. Meyer ve arkadaşları da (6) 4564 fitik hastasına BD ile TEP uygulamışlar. Çalışmalarında 27 hastada iliak damar, mesane, barsak, femoral sinir ve vas deferens yaralanması gibi ciddi komplikasyonlar bildirmişlerdir. Çalışmamız daha küçük ölçekli bir çalışma olmakla beraber ciddi komplikasyon görülmedi.

Açık herniorafi ile BD ile uygulanan TEP yönteminin 23 çalışma ile yapılan sistematik bir değerlendirmesinde bir çalışma haricinde diğer çalışmalarda TEP yönteminde daha kısa hastanede kalış süresi olduğu görülmüştür (7). Yine balon diseksiyonlu TEP ile açık herniorafi yöntemleri uygulanan hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada TEP uygulanan hastalarda hastanede kalış süresi 1,6 gün iken açık prosedür uygulanan hastalarda bu sürenin 3,1 gün olduğu bildirilmektedir (8). Çalışmamızda hastanede kalış süresi $1,2 \pm 0,40$ gün olarak bulundu. Lal ve arkadaşları (9) balon diseksiyonlu TEP ve açık herniorafi yaptıkları hastaların işe dönüş zamanlarının sırası ile $12,8 \pm 7,1$ gün ve $19,3 \pm 4,3$ gün olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ki hastalarda işe dönüş zamanı ise $9,3 \pm 6,1$ gün olarak daha kısa olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada tek taraflı inguinal hernide operasyon süresi $53 \pm 17,1$ dk. İken, bilateral inguinal hernilerde ise operasyon süresi $82 \pm 23,4$ dk. olarak bulundu. Nüks hastalarımızda ise operasyon süresi $72,3 \pm 21,6$ dk. olarak gerçekleşti. Winslow ve arkadaşları (10) BD ile yapılan TEP herniorafileri değerlendirdikleri sistematik analizde tek taraflı inguinal hernilerde operasyon süresini $63,1 \pm 21,6$ dk. olarak bulurken, bilateral inguinal hernilerde bu süre $78,3 \pm 27,0$ dk. olarak gerçekleşmiştir. Nüks tek taraflı hernilerde ise ortalama operasyon süresini $74,4 \pm 27,0$ olarak tespit etmişlerdir. Lal ve arkadaşları da (9) çalışmalarında TEP herniorafide diseksiyon için balon kullanmışlar ve tek taraflı inguinal herni operasyonlarının süresini $75,72 \pm 31,6$ dakika olarak bildirmişlerdir. Operasyon sürelerimizin literatürdeki çalışmalara göre daha kısa olduğu görülmüştür.

Laparoskopik herni onarımı birçok yönü ile açık cerrahiye üstünlükleri mevcuttur, ancak açık prosedüre göre en

önemli dezavantajı maliyettir (7-9). Maliyetin azaltılması için Farinas ve arkadaşları BD yerine tekrar kullanılabilir kanülleri tercih etmişler ve daha az maliyet ile TEP herniorafiyi gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (11). Akın ve arkadaşları (12) 189 olguluk çalışmalarında, çalışmamızda olduğu gibi bir grup hastaya LK diseksiyonu yapmışlar, diğer gruba ise BD uygulamışlardır. Çalışmalarında her iki grup arasında operasyon ve hastanede kalış süresi ve postoperatif komplikasyonlar açısından fark tespit etmemişlerdir. Kolli ve arkadaşları (13), 936 hastayı kapsayan, balon ve LK diseksiyonu yapılan hastaların bulunduğu 8 çalışmanın sistematik değerlendirmesinde operasyon süresi, hastanede kalış süresi ve postoperatif komplikasyonlar açısından gruplar arası fark olmadığını bildirmişlerdir. Birgman ve arkadaşları da BD ile LK diseksiyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında Akın ve Kolli'nin çalışmalarına uyumlu sonuçlar elde etmişlerdir (14). Literatürle karşılaştırdığımız bu çalışmamızda operasyon sürelerimizin, hastanede kalış süresinin ve postoperatif komplikasyonların literatürdeki çalışmalarla uyumlu olduğunu tespit ettik (6-10).

Avrupa Fitik Derneği'nin kılavuzunda laparoskopik herni uygulamasında öğrenme eğrisinin tamamlanması için 50-100 olgunun olması gerektiği bildirilmektedir (15). Tetik ve arkadaşları (16) öğrenme eğrisinde gerçekleştirilen 456 TEP herniorafi uygulanan hastaların değerlendirildiği multisentrik retrospektif bir çalışmanın analizinde, hastaların %1,9'unda intraoperatif, %17,7'sinde ise postoperatif komplikasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise %8 hastada postoperatif seroma görülmüştür, intraoperatif komplikasyon görülmemiştir. Çalışmamızdaki operasyonlar öğrenme eğrileri tamamlamış cerrahlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu durum, Tetik ve arkadaşlarının çalışmasına göre bu çalışmadaki komplikasyon oranlarının anlamlı olarak düşük olmasını açıklayabilir. Ayrıca operasyon sürelerimizin de literatüre göre daha kısa olmasının nedeninin de yine operasyonların öğrenme eğrisi tamamlanmış cerrahlar tarafından gerçekleştirilmiş olması ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışma kısıtlılıkları

Bu çalışmanın tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş olması, TEP uygulanan hastalar için kontrol grubunun olmaması ve hasta grubunun çoğunluğunun erkek hastalardan oluşması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak LK diseksiyonu ile TEP uygulaması BD ile yapılan TEP herniorafiler kadar güvenlidir. BD kullanılmaması operasyon maliyetlerinde azalmaya katkı sağlamaktadır.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır. (Van EAH 26/05/2020 tarih ve 2020/12)

Ethics committee approval had been taken (Van EAH 26/05/2020 tarih ve 2020/12).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; RN, YG, dizaynı; RN, YG, Literatür taraması; RN, YG, verilerin toplanması ve işlenmesi; RN, YG, istatistik; RN, YG, yazım aşaması; RN, YG.

Author contribution status; The concept of the study; RN, YG, design; RN, YG, literature review; RN, YG, collecting and processing data; RN, YG, statistics; RN, YG, writing phase; RN, YG.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.1468224>

KAYNAKLAR

1. Bittner R, Montgomery MA, Arregui E, Bingener J, Bisgaard T, Buhck H, et al. Update of guidelines on laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia (International Endohernia Society). *SurgEndosc*. 2015;29:289-321.
2. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018;22:1-165.
3. Schmedt CG, Sauerland S, Bittner R. Comparison of endoscopic procedures vs Lichtenstein and other open mesh techniques for inguinal hernia repair: a metaanalysis of randomized controlled trials. *SurgEndosc*. 2005;19(2):188-199.
4. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. An analytic comparison of laparoscopic hernia repair with open "tension-free" hernioplasty. *Int Surg*. 1995;80(1):9-17.
5. Gökçal F, Çallı İ, Almalı N, Akkurt G. Laparoskopik Total EkstraperitonealFitikOnarımı: İlk Deneyimlerimiz. *Van Tıp Dergisi*. 2015;22(4):256-259.
6. Meyer A, Blanc P, Balique JG, Kitamura M, Juan RT, Delacoste F, et al. Laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: twentyseven serious complications after 4565 consecutive operations. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(1):32-36.
7. Kuhry E, Van Veen RN, Langeveld HR, Steyerberg EW, Jeekel J, Bonjer HJ. Open or endoscopic total extraperitoneal inguinal hernia repair? A systematic review. *SurgEndosc*. 2007;21(2):161-166.

8. Choi YY, Han SW, Bae SH, Kim SY, Hur KY, Kang GH. Comparison of the outcomes between laparoscopic totally extraperitoneal repair and prolene hernia system for inguinal hernia; review of one surgeon's experience. *J Korean Surg Soc*. 2012;82(1):40-44.
9. Lal P, Kajla RK, Chander J, Saha R, Ramteke VK. Randomized controlled study of laparoscopic total extraperitoneal versus open Lichtenstein inguinal hernia repair. *SurgEndosc*. 2003;17(6):850-856.
10. Winslow ER, Quasebarth M, Brunt LM. Perioperative outcomes and complications of open vs laparoscopic extraperitoneal inguinal hernia repair in a mature surgical practice. *SurgEndosc*. 2004;18(2):221-227.
11. Farinas LP, Griffen FD. Cost containment and totally extraperitoneal laparoscopic hernioplasty. *SurgEndosc*. 2000;14(1):37-40.
12. Akin E, Bas E, Firat N, Ozdemir K, Capoglu R, Altintoprak F. Comparison of Balloon Trocar versus Telescopic Dissection Method for TEP Inguinal Hernia Repair. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;30(6):623-626.
13. Kolli VS, Kumar K, Hajibandeh S, Hajibandeh S. Balloon dissection versus telescopic dissection during laparoscopic totally extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Hernia*. 2023;27(3):527-539.
14. Bringman S, Ek A, Haqlind E, Heikkinen TJ, Kald A, Kylberg F, et al. Is a dissection balloon beneficial in bilateral, totally extraperitoneal, endoscopic hernioplasty? A randomized, prospective, multicenter study. *SurgLaparoscEndoscPercutan Tech*. 2001;11(5):322-326.
15. Schouten N, Elshof JW, Simmermacher RK, van Dalen T, de Meer SG, Clevers GJ, et al. Selecting patients during the "learning curve" of endoscopic Totally Extraperitoneal (TEP) hernia repair. *Hernia*. 2013;17(6):737-743.
16. Tetik C, Arregui ME, Dulucq JL, Fitzgibbons RJ, Franklin ME, McKernan JB, et al. Complications and recurrences associated with laparoscopic repair of groin hernias. A multi-institutional retrospective analysis. *SurgEndosc*. 1994;8(11):1316-1322.

Meme Kanseri Tanısı ile Ameliyat Edilen Hastalarda Gail Risk Tahmin Modelinin Prediktif Gücünün Retrospektif Değerlendirmesi

Retrospective Evaluation of the Predictive Power of the Gail Risk Assessment Tool in Patients Who Have Been Operated for Breast Cancer

Muhammed Özdemir¹, Emine Yıldırım², Zekeriya Pelen¹, İklil Eryılmaz³, S. Bektaş¹

¹ Genel Cerrahi Kliniği, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul/Türkiye

² Emine Yıldırım. Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul/Türkiye

³ Genel Cerrahi Kliniği, Şirnak Devlet Hastanesi, Şirnak/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen ve ölüme en sık neden olan kanser türüdür. Tarama programları ile erken tanının mümkün olduğu ve mortalitenin düşürülebileceği bilinmektedir. Tarama programlarının içerisinde risk skorları önemli yer tutar, dünyada en sık kullanılan risk tahmin modelleri ise Gail risk tahmin modeli ve NSABP'dir. Çalışmamızda Gail risk tahmin modelinin meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların ne kadarını öngörebildiğini ölçmek istedik. Aynı zamanda meme kanserinin hangi alt tiplerinde öngörülebilirliğin daha fazla olduğu ve bu hasta gruplarında risk tahmin modeliyle birlikte hangi ek faktörlere dikkat edilerek prognoz, sağ kalım ve erken tanı oranını arttırmanın mümkün olduğunu araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Retrospektif kohort çalışması olarak düzenlenen çalışmaya Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2013-Ocak 2020 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen 191 hasta dâhil edildi. Hastaların bilgileri hastane otomasyon sistemi, Sağlık Bakanlığı veri tabanı (e-nabız) ve hastane arşivinden derlendi.

BULGULAR: Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı 55 (35-84) olarak bulundu. Gail risk tahmin modeli risk skorlarına göre baktığımızda; yaş, meme kanseri olan birinci derece akraba sayısı, daha önce meme biyopsi yaptırmak meme kanserini öngörmeye anlamlı etkisi olan kriterlerdi ($p<0.001$). İlk adet yaşı, ilk canlı doğum yaşı, kanser tipi, kanser alt tipi, hormon reseptör durumu, kanser evresi, patolojik tümör boyutu, aksiller tutulum ve neoadjuvan tedavi ile Gail risk tahmin modelinin ilişkisi anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

SONUÇ: Meme kanserinde tarama programları içerisinde yer alan risk tahmin modelleri, hastaların risk derecelerini ortaya konulmasında ve tarama sıklığının belirlenmesinde önemli bir araçtır. Gail risk tahmin modeli sıklıkla kullanılan risk modellerindedir. Günümüzde meme kanseri taraması için fizik muayeneye ek olarak görüntüleme yöntemleri kullanılsa da hastadan alınan hikâye ile de basit çıkarımlar yapılarak riskli bireyler belirlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Gail risk tahmin modeli, Meme kanseri, Risk faktörleri.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Breast cancer is the most common type of cancer and the most common cause of death among women in the world and in our country. It is known that early diagnosis is possible and mortality can be reduced with screening programs. Risk scores have an important place in screening programs, and the most frequently used risk prediction models in the world are the Gail risk prediction model and NSABP. In our study, we wanted to measure how much of the Gail risk prediction model can predict the number of patients undergoing surgery for breast cancer. We also aimed to investigate which subtypes of breast cancer are more predictable and which additional factors can be taken into consideration along with the risk prediction model in these patient groups to increase prognosis, survival and early diagnosis rates.

MATERIALS AND METHODS: The study, organized as a retrospective cohort study, included 191 patients who underwent surgery with the diagnosis of breast cancer at Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital between January 2013 and January 2020. Patients' data was obtained from the hospital automation system, the online database of the Ministry of Health (e-nabız) and the hospital archives.

RESULTS: The median age of the patients in the study was 55 (35-84) years. When we evaluate each criterion of the Gail risk assessment tool by themselves; age, number of first-degree relatives with breast cancer, and previous breast biopsy had a significant effect on the patients' Gail risk assessment tool scores ($p<0.001$). On the other hand; age at first menstruation, age at first live birth, cancer type, cancer subtype, hormone receptor status, cancer stage, pathological tumor size, axillary involvement and neoadjuvant therapy was not found to have a significant effect ($p>0.05$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Muhammed Özdemir, Mimaroba Mh. Öztanık Cd. Mutlu Konakları C Blok Daire:3, Büyükçekmece, İstanbul / Türkiye

E-Posta/E-Mail: drmuhammedozdemir@hotmail.com || Tel: +90 536 4782737

Received/Geliş Tarihi: 09.04.2024 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 10.10.2024

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



CONCLUSION: Risk models included in the screening programs are an important tool in determining patients' risk grades and deciding the frequency of screening. Gail risk assessment tool estimation model is a frequently used risk model. Even though imaging is used alongside with physical examination for breast cancer screening, it's also possible to determine patients at risk by making simple deductions from the patients' histories.

Keywords: Gail risk prediction model, Breast cancer, risk factors

GİRİŞ

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) 2020 verilerine göre Türkiye'de 35 yaş üstü kadınlarda meme kanseri en sık görülen (22.313 hasta/yıl) ve ölüme (6.919 hasta/yıl) en sık neden olan kanserdir (1). Bu epidemiyolojik veriler ışığında meme kanseri toplumsal taramaların yapıldığı, çeşitli risk skorlama sistemleriyle riskli bireylerin ortaya konduğu, tanı ve tedavisinin ise multidisipliner olarak yapıldığı önemli bir hastalıktır.

Erken tanı amaçlı ortaya çıkan ve toplumdaki her kadın için meme kanseri riskini hesaplayan risk tahmin modelleri kötü prognostik faktörleri matematiksel formülasyonla standartlaştırılarak toplumsal olarak riskli bireylerin ortaya çıkartmayı hedeflemiştir. Bu amaçla çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. En çok bilinen risk tahmin modelleri arasında Gail risk tahmin modeli, NSABP, NCI, Claus Modeli, BRCAPro, Bodian, Myriad, Tyrer- Cuzick bulunur (2).

Gail risk tahmin modeli Ulusal Kanser Enstitüsü'nden (National Cancer Institute) Dr. Mitchell Gail tarafından "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projesi" (NSABP) P-1 çalışmasına katılabilecek kadınları seçmek için geliştirilmiş, meme kanseri gelişim riskini tahmin eden bir analiz yöntemidir (3). 1973-1980 yılları arasında Amerika'da gerçekleştirilmiş olan "Breast Cancer Detection Demonstration Projesine" (BCDDP) katılan yıllık mamografi takipli 285.000 kadının verileri incelenerek meme kanseri için risk faktörleri belirlenmiş ve mevcut bilgiler üzerinden her grup için meme kanseri riski hesaplanmıştır (3). Bu kadar büyük sayıda hasta popülasyonunda bireysel ve kombine risk faktörleri incelendikten sonra Gail risk tahmin modeli, yüksek riskli popülasyonu en iyi tanımlayan beş faktörü olarak; kadının değerlendirme anındaki yaşı, ilk adet yaşı, yapılan meme biyopsi sayısı ve bu biyopsinin atipik hiperplazi içerip içermediği, ilk canlı doğum yaşı, birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsünün belirlenmesi. Formül kullanılarak bu veriler girildiğinde, belirlenen bir periyot için (5 yıl) mutlak riski hesaplanır (4). Risk %1.67'den büyükse gelecek beş yıl içinde meme kanseri riski artmıştır diye yorumlanır (3).

Bu verilerden yola çıkarak biz de Gail risk tahmin modelinin meme kanserli hastalarımızın ne kadarını öngörebildiğini ölçmek istedik. Aynı zamanda meme kanserinin hangi sub tiplerinde öngörülebilirliğin daha fazla olduğu ve bu hasta gruplarında risk tahmin modeliyle birlikte hangi ek faktörlere dikkat edilerek prognoz, sağkalım ve erken tanı oranını arttırmanın mümkün olduğunu ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2013-Ocak 2020 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen tüm hastaların dâhil edilmesi planlandı. Dışlama kriterleri olarak; 35 yaş altı olmak ve bir başka organ kanserinin memeye metastaz yapması olarak belirlendi. Hastaların bilgileri hastane otomasyon sistemi, Sağlık Bakanlığı online veri tabanı (e-nabız) ve hastane arşivinden derlendi.

Hastalar Gail risk tahmin modeli modelinin kriterlerine uygun şekilde yaş, ilk adet yaşı (7-11,12-13,>13), ilk doğum yaşı (doğum yapmamış, <20, 21-24, 25-29, ≥30), eski meme hastalığı (var/yok), daha önce biyopsi öyküsü (var/yok), 1.derece aile öyküsü (yok, 1 kişi, 1 kişiden çok) yönünden değerlendirildi (3).

Gail risk tahmin modelinin patolojik alt tipler ve prognostik faktörleri tahmin gücünün tespit etmek amacıyla hastalar ayrıca Gail risk tahmin modeli beş yıllık risk skoruna (<1.66, 1.66-2.99, >3), kanser alt tipine (duktal, lobüler, diğer), aksiller metastaz durumuna (var/yok), final patolojideki tümör boyutuna (< 1 cm, 1-1.9 cm, 2-2.9 cm, 3-4.9 cm, > 5 cm), evreye (evre I, evre IIA, evre IIB, evre IIIA, evre IIIB, evre IIIC, evre IV), östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (Her-2) durumuna (pozitif ve negatif olarak), moleküler sub tipe (Luminal A, Luminal B, Her-2 zengin, üçlü negatif) ve neoadjuvan kemoterapi (NAK) almasına (var/yok) göre gruplandırılarak ayrı ayrı sınıflandırma yapıldı.

Risk tahmin modellerinde beş yıllık kanser riski hesaplandığı için çalışmaya dahil edilen hastalar meme kanseri

tanısından beş yıl önceki yaşları üzerinden değerlendirmeye tabi tutuldu.

İstatistiksel analiz

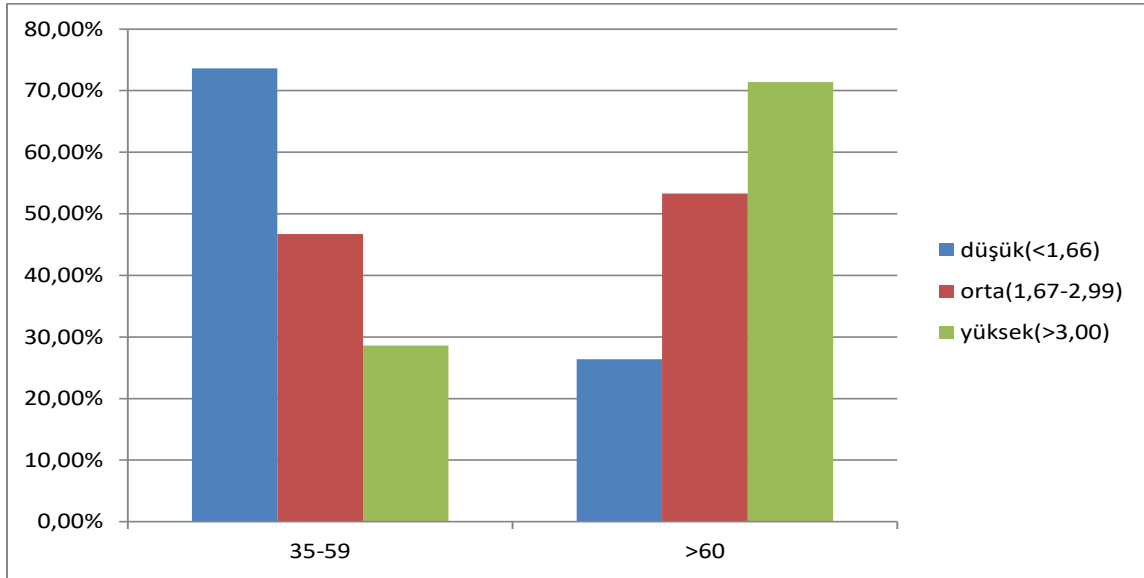
Normallik denetimi Shapiro Wilk ve tek örneklem Kolmogorov Smirnov testleri, histogram, Q-Q plot ve box plot grafikleri çizilerek yapıldı. Veriler ortalama, standart deviasyon (SD), medyan, minimum-maksimum, frekans ve yüzde şeklinde verildi. Nominal değişkenler ki kare ve Fisher kesin olasılık

Testleri ile analiz edildi. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ ve çift yönlü olarak alındı. Analizler NCSS 10 (2015. Kaysville, Utah, USA) yazılım programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya hastanemizde Ocak 2013- Ocak 2020 tarihleri arasında meme kanseri nedeni ile ameliyat edilen ve dahil

Şekil 1. Gail risk skorlarının hasta yaşına göre dağılımı



Daha önce mevcut meme hastalığı nedeniyle biyopsi yapılma oranları değerlendirildiğinde 178 hastaya (%93,1) daha önce meme biyopsisi yapılmamış, 13 (%6,9) hastaya ise daha önce biyopsi yapılmış olduğu görüldü. Daha önce biyopsi yapılması Gail risk tahmin modelinde risk skorunun artmasıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteriyordu ($p=0.038$).

Kanser tiplerine göre bakıldığında 144 (%75,4) hasta invaziv duktal meme kanseri, 18 hasta (%9,4) invaziv lobüler meme kanseri ve 29 hasta diğer (%15,2) histopatolojik tiplerde meme kanseri tanısı almıştı. Gail risk tahmin modeli risk

etme kriterlerini karşılayan 191 hasta dahil edildi. Tüm hastaların ortanca yaşı 55 (35-84) olarak hesaplandı.

Hastalar Gail risk tahmin modeli skoruna göre düşük riskli (<1.66), orta riskli (1.66-2.99) ve yüksek riskli (>3.00) olarak üç gruba ayrıldı. Meme kanseri tanısı almış olan hastaların sadece %35,6'sı Gail risk modeline göre riskli gruptaydı. Detaylı değerlendirmede ise düşük riskli grupta 125 hasta (%65,4), orta riskli grupta 45 hasta (%23,6), yüksek riskli grupta 21 hasta (%11) vardı. Bu hastalar 35-59 ve 60 yaş üstü olarak incelendiğinde 35-59 yaş arası 119 (%62,3) hasta, 60 yaş üstü 72 (%37,7) hasta mevcuttu. Hastaların Gail risk tahmin modeli skoruyla yaşı karşılaştırıldığında Gail risk tahmin modeli skoru yükseldikçe 60 yaş üstü hasta varlık yüzdesinin arttığı görüldü anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Gail risk tahmin modeli skorunun hasta yaşına göre dağılımı şekil 1 ile gösterildi.

skoru gruplarında meme kanseri histopatolojik tiplerine göre dağılım benzer bulundu ($p=0.83$).

Kanser alt tipleri incelendiğinde 82 hasta (%42,9) Luminal A, 77 hasta (%40,3) Luminal B, 18 hasta (%9,4) Her-2 zengin ve 14 hasta (%7,3) üçlü negatif idi. Gail risk tahmin modeli risk skoru gruplarında tümör subtipleri arasında benzer dağılım mevcuttu ($p=0.43$).

Reseptör tiplerine göre yapılan değerlendirmede 156 hasta (%81,7) ER pozitifken, hastaların 125'i (%65,4) PR pozitif bulundu. 77 (%40,3) hastada Her-2 reseptörü pozitifti.

Tablo 1: Modifiye Gail modeline göre yüksek, orta ve düşük riskli hastaların özellikleri

		yüksek riskli grup (Gail skoru ≥ 3)		orta riskli grup (Gail skoru 1.66-2.99)		düşük riskli grup (Gail skoru < 1.66)		P Değeri
		n	%	n	%	n	%	
yaş	35-59.9	0006	0028.6	0021	0046.7	0092	0073.6	p<0.001*
	>60	0015	0071.4	0024	0053.3	0033	0026.4	
ilk gebelik yaşı	doğum yok	0001	0007.9	0002	0004.8	0012	0009.6	p=0.20
	<20	0006	0033.5	0012	0028.6	0046	0036.8	
	20-24	0008	0038.2	0021	0038.1	0044	0035.2	
	25-29	0006	0028.6	0005	0011.1	0018	0014.4	
	≥ 30	0000	0000	0005	0011.1	0005	0004	
menarş yaşı	<11	0003	0014.3	0003	0006.7	0008	0006.4	p=0.65
	12-13 yaş	0014	0066.7	0030	0066.7	0079	0063.2	
	>11	0004	0019	0012	0026.7	0038	0030.4	
1. derece akrabasında meme kanseri	yok	0001	0004.8	0005	0011.1	0099	0079.2	p<0.001*
	1 kişi	0006	0028.6	0031	0068.9	0025	0020	
	≥ 2 kişi	0014	0066.7	0009	0020	0001	0000.8	
biyopsi öyküsü	yok	0017	0081	0041	0091.1	0120	0096	p=0.038*
	var	0004	0019	0004	0008.9	0005	0004	

Değerlendirme satır yüzdeleri üzerinden yapıldı. Anlamlılık sınırı $p<0.05$ ve çift yönlü olarak alındı.

TNM sınıflamasına göre yapılan evrelemede 43 hasta (%22.5) evre I, 57 hasta (%29.8) evre IIA, 67 hasta (%35.8) evre IIB, 16 hasta (%8.4) evre IIIA, 8 hasta (%4.2) evre IIIB idi. Bu hastalar üç risk grubu içinde benzer dağılım göstermiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.13$). Hastaların 109'unda (%57,1) aksiller lenf nodu pozitif iken, 82 (%42,9) hastada aksiller lenf nodu negatif olarak izlendi. Gruplar Gail risk tahmin modeli risk skoru gruplarında benzer dağılım göstermiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.89$).

Gail risk tahmin modeli risk skorunun NAK öngörüsü açısından baktığımızda NAK alan 47 hasta (%24,6) ile

almayan 144 hasta (%75,4) karşılaştırıldığında benzer dağılım izlendiği ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.94$).

Patolojik tümör boyutuna göre yapılan değerlendirmede 14 hastada (%7,3) tümör boyutunun 1cm'in altında, 51 hastada (%26,7) 1-1,9 cm, 51 hastada (%26,7) 2-2,9 cm, 55 hastada (%28,8) 3-4,9 cm ve 20 hastada (%10,5) 5 cm'nin üzerinde olduğu görüldü. Gail risk tahmin modeli risk skorlarıyla karşılaştırıldığında benzer dağılım saptandı ($p=0.63$). Gail risk tahmin modeli risk skoru gruplarına göre hastaların histopatolojik verilerinin dağılımı tablo 2 ile gösterildi.

Tablo 2: GAİL risk skorlarına göre hastaların histopatolojik özellikleri

	yüksek riskli grup (Gail skoru ≥ 3)		orta riskli grup (Gail skoru 1.66-2.99)		düşük riskli grup (Gail skoru < 1.66)		P Değeri
	n	%	n	%	n	%	
Histopatolojik tip							
Invaziv duktal	0014	0066.7	0036	0080	0094	0075.2	p=0.83
Invaziv lobular	0003	0014.3	0003	0006.7	0012	0009.6	
diğer	0004	0019	0006	0013.3	0019	0015.2	
Histopatolojik subtip							
Luminal A	0012	0057.1	0018	0040	0052	0041.6	p=0.43
Luminal B	0006	0028.6	0020	0044.4	0051	0040.8	
Her2 zengin	0001	0004.8	0002	0004.4	0015	0012	
üçlü negatif	0002	0009.5	0005	0011.1	0007	0005.6	
ER							
Pozitif	0018	0085.7	0037	0082.2	0101	0080.8	p=0.87
Negatif	0003	0014.3	0008	0017.8	0024	0019.2	
PR							
Pozitif	0016	0076.2	0033	0073.3	0076	0060.8	p=0.17
Negatif	0005	0023.8	0012	0026.7	0049	0039.2	
HER2 neu status							
Pozitif	0007	0033.3	0020	0044.4	0050	0040	p=0.70
Negatif	0014	0066.7	0025	0055.6	0075	0060	
Stage							
evre I	0005	0023.8	0007	0015.6	0031	0024.8	p=0.13
evre IIA	0004	0019	0019	0042.2	0034	0027.2	
evre IIB	0007	0033.3	0017	0037.8	0043	0034.4	
evre IIIA	0002	0009.5	0001	0002.2	0013	0010.4	
evre IIIB	0003	0014.3	0001	0002.2	0004	0003.2	
evre IIIC	0000	0000	0000	0000	0000	0000	
evre IV	0000	0000	0000	0000	0000	0000	
Aksiller lenf nodu							
yok	0008	0038.1	0019	0057.8	0055	0044	p=0.89
var	0013	0061.9	0026	0042.2	0070	0056	

Değerlendirme satır yüzdeleri üzerinden yapıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ ve çift yönlü olarak alındı.

ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, HER-2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2

TARTIŞMA

Tarama programları meme kanseri erken tanı ve tedavisinde çok önemli yer tutar. Bunlar içerisinde risk tahmin modelleri uygulanması en kolay ve ek maliyet gerektirmeyen yöntemlerdir. Risk tahmin modellerinden en sık kullanılan Gail ve ark. tarafından geliştirilmiş Gail risk

tahmin modeli ile hastanın gelecek beş yıl içerisindeki meme kanseri geliştirme riskinin hesaplanması amaçlanır ve tarama programı içerisinde 35 yaş üstü hastaların takibinin planlanmasında risk skoru yol gösterici olur (3). Modifiye edilmiş NSABP skoru ise yaş bağımsız risk

skorlama avantajı sağlayarak her yaştaki kadın için risk analizi yapma fırsatı sunar (5).

Meme kanseri için kullanılan risk tahmin modelleri üzerinde yapılan araştırmaları incelediğimizde; Bondy ve ark. (6) yaptıkları çalışmada Gail risk tahmin modelinin, 60 yaş altı kadınlar için riski yüksek tahmin ettiğini ve 60 yaş ve üzerindeki kadınlarda ise düşük tahmin ettiğini göstermişlerdir. Tam aksine Rockhill B ve ark. (7) ise 60 yaş altı kadınlar için Gail risk tahmin modeli ile riski düşük tahmin ettiğini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastalarımızın Gail risk tahmin modeli risk skorlarıyla yaşları karşılaştırıldığında Bondy ve ark. aksine 60 yaş üzeri hastaların yüksek risk skorlarının arttığı izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Altmış yaş altında hastalarımızın risk skorları ise düşük, orta ve yüksek risk gruplarında benzer dağılım göstermiştir.

Pozitif aile öyküsü olması, meme kanseri tanılı akrabaların sayısı ve bu akrabaların tanı yaşıyla birlikte değerlendirilir. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda bir kadının etkilenen birinci derece bir akrabası varsa meme kanseri riskindeki artış iki kat, etkilenen birinci derece iki akrabası varsa meme kanseri riskindeki artış üç kat olduğu belirtilmiştir (8). Gail risk tahmin modeli risk skorunda önemli olan pozitif aile öyküsü parametresi Spiegelman D. ve ark. (9) tarafından yapılan 115.172 kadından oluşan çalışmada incelenmiş ve Gail risk tahmin modelinin hastalarının riskinin hesaplanmasında bu parametrenin anlamlı bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda da Gail risk tahmin modeli risk skoruyla aile öyküsü karşılaştırıldığında iki ve daha fazla birinci derece akrabada meme kanseri görülen hastaların yüksek riskli grupta daha fazla olduğu görülerek bu fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur.

Hikmat A. ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada Ürdün'deki kadın popülasyonunda Gail risk tahmin modeli analiz edilmiş ve 1.786 meme kanseri hastası incelenmiş ve bu çalışmada ileri yaşlarda doğum yapmak Gail risk tahmin modeli risk skorunda artış için anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda ileri yaşta doğum yapma ile Gail risk tahmin modeli risk skoru artışı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ancak ilk canlı doğum yaşı Hikmet A. ve arkadaşlarının hasta popülasyonu ile benzerdir.

Yine Spiegelman D. ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada Gail risk tahmin modeli üzerinden daha önce meme biyopsisi yapılmasının etkisi incelenmiş ve eski meme hastalığının varlığının 60 yaş üstü popülasyonda risk artışı

üzerinde anlamlı etkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde daha önce meme biyopsisi yapılmasının Gail risk tahmin modeli risk skorunun artışıyla ilişkili olduğu görülmüş ancak bunun yaş gruplarına etkisi saptanmamıştır. Eski meme hastalığı varlığı Gail risk tahmin modeli risk skoru grupları arasında benzer dağılım göstermiştir.

Güncel literatürü incelediğimizde risk tahmin modellerinin tümör alt tipi tayininde kullanılabileceğine ilişkin çalışmalar da yapılmıştır. Eric A. Miller ve ark. (11) 1.908 meme kanser tanılı hasta üzerinden yaptığı ve bizim çalışmamıza benzer şekilde üç ayrı Gail risk tahmin modeli risk skoru gruplarını ele aldığı çalışmada lobüler meme kanserinin Gail risk tahmin modeli risk skoru yüksek olan grupta daha yaygın olarak görüldüğü tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada tümör morfolojisi Gail risk tahmin modeli risk skoru ile anlamlı ilişki gösterip, yüksek risk kategorisindeki kadınlarda tümörlerin yaklaşık %19' u lobüler iken, düşük riskli kadınlarda bu oran yaklaşık %12 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya göre yüksek risk grubundaki kadınlarda, düşük risk grubundakilere kıyasla lobüler tümör olasılığı 1,78 kat daha yüksektir. Bizim çalışmamızda ise tümör tipleri duktal, lobüler ve diğerleri olarak kategorize edilerek Gail risk tahmin modeli risk skoruna göre yüksek, orta ve düşük riskli olarak belirlenen hasta grupları karşılaştırılmış ve benzer dağılım gösterdikleri görülerek istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Eric A. Miller ve ark.(11) yapmış olduğu çalışmada tümör subtiplerine göre Gail risk tahmin modeli risk skoru değerlendirilmiş ve subtiplerle risk skoru grupları arasında anlamlı sonuç bulunamamış olup dağılım her üç risk grubunda da benzer görülmüştür. Bizim çalışmamızda da tümör subtipleri Gail risk tahmin modeli risk skoruna göre yüksek, orta ve düşük riskli olarak belirlenen hasta grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında benzer dağılım görülmüştür.

Chlebowski ve ark. (12) yaptığı 3.236 meme kanserli hastadan oluşan çalışmada ER pozitifliğinin risk skoru üzerindeki etkisi incelenmiş ve reseptör pozitifliği tek başına ele alındığında Gail risk tahmin modeli risk skorları ile arasında anlamlı ilişki bulunmamış ancak postmenopozal, aile öyküsü ve/veya biyopsi öyküsü mevcut hastalarla birlikte yapılan değerlendirmede risk 1,8 kat daha fazla bularak risk skoru yüksek hastalarda ER pozitifliğinin anlamlı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda Gail risk tahmin modeli risk skoru ile ER, PR,

Her-2 parametreleri ayrı ayrı ele alınarak incelenmiş ve Gail risk tahmin modeli risk skoru ile ER dağılımı benzer bulunmuştur. Aynı şekilde PR ve Her-2 dağılımı da anlamlı bulunmamış olup benzer dağılım görülmüştür.

Tümör evrelemesi tedavinin planlanması ve mortalitenin ortaya konulması açısından önemli bir parametredir. Eric A. Miller ve ark. (11) Gail risk tahmin modelinde risk skoruna göre yaptıkları çalışmada hastalar meme kanseri evresine göre değerlendirilmiş ve gruplar arasında benzer dağılım gösterdiklerini tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın patolojik evrelemeleri yapılmış olup Eric A. Miller ve ark. gibi Gail risk tahmin modeli risk skoruyla arasında benzer dağılım görülmüştür.

Aynı çalışmada Eric A. Miller ve ark. (11) meme kanseri prognoz ve mortalitesinde oldukça önemli olan aksiller tutulumun Gail risk tahmin modelinin mortalite ve prognoz açısından yol gösterici olabirliği üzerinden yola çıkarak bunun Gail risk tahmin modeli risk skoru ile ilişkisine bakmışlar ve benzer dağılım gösterdiği anlamlı bulunmadığını göstermişlerdir. Bizim hastalarımızın Gail risk tahmin modeli risk skoru üzerinden baktığımızda da aksiller nodal tutulumun gruplar arasında benzer dağıldığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan ve almayan gruplarda yapılan karşılaştırmada yine Gail risk tahmin modeli risk skoru arasında eşit dağılım olduğu görülmüştür.

Meme kanserinin erken tanı ve küratif tedavisi amacıyla geniş tarama programları oluşturulmuştur. Bu risk hesaplama sistemlerinin bilinmesi ve analizi hasta yönetimi açısından önemlidir.

Sonuç olarak çalışmamızda Gail risk tahmin modelinin meme kanseri tanıli hastalarımızı öngörmedeki başarısını, prognostik faktörlerle korelasyonunu ve tedavi planımıza sağlayabileceği katkıyı ortaya koymaya çalıştık. Ancak Gail risk tahmin modelinin hastalarımızın büyük bir kısmını öngöremediğini bulduk. Gail risk parametrelerine göre değerlendirdiğimizde ise yaş, meme kanseri olan birinci derece akraba sayısı, daha önce meme biyopsi yaptırmış olmanın meme kanserini öngörmeye anlamlı etkisi olduğunu gördük. Prognostik faktörlerle korelasyon saptamadık. Buna rağmen uygulaması kolay ve maliyet gerektirmeyen bu modelin geniş popülasyonlarda uygulanması hastanın değerlendirme aşamasında riskini hesaplamakla birlikte sağlayacağı veriler ile tanı ve tedavi basamakların hızla kat edilmesini sağlayabilir.

Çalışmamızın limitasyonu sınırlı hasta sayısı ve tek merkezden yürütülmesidir. Genelleme yapılabilmesi için daha yüksek hasta sayıları ile prognostik faktörlerin dahil edilerek yapıldığı çalışmalarla Gail Risk Skorunun öne çıkardığı ve hastalarımızda günlük pratikte sorguladığımız hastaya ait risk faktörlerin bu prognostik faktörlerle ilişkisi ortaya konulup tanı, tedavi ve prognoz konusunda ön fikir sağlayabilir ve erken tanı açısından önem arz edebilir.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır. (Taksim EAH; 19.05.2020-73)

Ethics committee approval had been taken (Taksim EAH; 19.05.2020-73)

Yazar katkı durumu; Cerrahi ve Medikal Uygulama- M.Ö., Z.P.; Konsept – M.Ö., B.U.Y.; Dizayn – M.Ö., İ.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.Ö., S.B.; Analiz ve/veya Yorum – M.Ö.; Literatür Taraması – M.Ö., E.Y; Yazıyı Yazan – M.Ö., E.Y.; Tüm yazarlar, nihai makalenin tüm yönleriyle hemfikiridir.

Author contribution status; Surgical and Medical Practice - M.Ö., Z.P.; Concept - M.Ö., B.U.Y.; Design - M.Ö., İ.E.; Data Collection and/or Processing - M.Ö., S.B.; Analysis and/or Interpretation - M.Ö.; Literature Review - M.Ö., E.Y.; Manuscript Writing - M.Ö., E.Y.; All authors agree with all aspects of the final manuscript.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/eggetbd.1447150>

KAYNAKLAR

1. World Health Organization G. Estimated crude incidence and mortality rates in 2020, females, ages 35+. (Erişim tarihi: 10.06.2021) Adres linki: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2>
2. Jacobi CE, de Bock GH, Siegerink B, van Asperen CJ. Differences and similarities in breast cancer risk assessment models in clinical practice: which model to choose? Breast Cancer Res Treat. 2009 May;115(2):381-90. doi: 10.1007/s10549-008-0070-x. Epub 2008 May 30. PMID: 18516672.
3. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989 Dec 20;81(24):1879-86. doi: 10.1093/jnci/81.24.1879. PMID: 2593165.
4. Halls.MD.Breast cancer risk calculator. <http://www.halls.md/breast/risk.htm> (accesed August 12, 2019)
5. Dunn BK, Ford LG. Breast cancer prevention: results of the

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) breast cancer prevention trial (NSABP P-1: BCPT). Eur J Cancer. 2000 Sep;36 Suppl 4:S49-50.

6. Bondy ML, Lustbader ED, Halabi S, Ross E, Vogel VG. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. J Natl Cancer Inst 1994;86:620-5.

7. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail risk tahmin modeli et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. J Natl Cancer Inst. 2001 Mar 7;93(5):358-66.

8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease, , Lancet. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99.

9. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail risk tahmin modeli et al. model for predicting individual breast cancer risk. J Natl Cancer Inst. 1994;86:600-7.

10. Hikmat Abdel-Razeq , Luna Zaru , Ahmed Badheeb , Shadi Hijjawi. The Application of Gail risk tahmin modeli Model to Predict the Risk of Developing Breast Cancer among Jordanian Women. J Oncol. 2020 Feb 20;2020:9608910.

11. Eric A. Miller ,Paul F. Pinsky, Brandy M. Heckman Stoddard, Lori M. Minasian. Breast cancer risk prediction models and subsequent tumor characteristics. Breast Cancer. 2020 Jul;27(4):662-669.

12. Rowan T . Chlebowski , Garnet L . Anderson , Dorothy S . Lane , Aaron K . Aragaki , Thomas Rohan , Shagufta Yasmeen , Gloria Sarto , Carol A . Rosenberg , F . AllanHubbell. Predicting Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women by Hormone Receptor Status. J Natl Cancer Inst. 2007 Nov 21;99(22):1695-705.

Torasik Radyoterapi Sonrası Gelişen Radyasyon Pnömoniti Hastalarında Prognostik ve Prediktif Faktörlerin Analizi: Retrospektif Tek Merkez Deneyimi

Prognostic and Predictive Factors in Patients with Radiation Pneumonitis Developed after Thoracic Radiotherapy: A Retrospective Single-Center Experience

Jamshid Hamdard¹, Harun Muğlu¹, Erdem Sünger¹, Mehmet Haluk Yücel¹, Maral Martin Mıldanoğlu¹, Ebru Engin Delipoyraz¹, Ebru Karcı¹, Özgür Açıkgöz¹, Ömer Yazıcı², Dilek Ünal², Ömer Fatih Ölmez¹, Ahmet Bilici¹, Özcan Yıldız¹

1 Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversite Hastanesi, İstanbul /Türkiye
2 Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversite Hastanesi, İstanbul /Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, torasik radyoterapi (TRT)/kemoradyoterapi (KRT) ve/veya immünoterapi (IO) gören hastalarda radyasyon pnömoniti gelişimi ve bu sürece etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: TRT alan hastaların verileri retrospektif olarak tarandı ve radyasyon pnömoniti gelişen 26 hastanın verileri analiz edildi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 54.5 iken çoğu erkekti. Hastaların çoğunluğunda primer tanı akciğer kanseri idi. On dört hasta (%53.8) eş zamanlı KRT alırken, 13 hasta (%50) IO ile eş zamanlı RT almıştı. Toplamda ise 17 hasta (%65.4) tedavi sürecinde IO almıştı. Median RT dozu 44 Gy idi. Hastalarda RT ile pnömoniti gelişene kadar geçen süre ortalama 5.8 ay iken IO başlangıcından pnömoniti gelişene kadar geçen süre ortalama 6.2 aydı. 20 hastada (%76.9) grade 2, 3 hastada (%11.5) grade 3 ve 3 hastada (%11.5) grade 1 pnömoniti görülmüştü. En sık görülen tomografi bulguları konsolidasyon ve septal kalınlaşma ve distorsiyon ile 5 hastada retikülonodüler görünüm ve 3 hastada buzlu cam görünümü şeklindeydi. Ortalama steroid kullanımı 1.95 ay idi. 14 hastada (%53.8) steroid dozu 1 mg/kg dozuna kadar çıkmıştı. Ortalama 22.5 aylık takip süresinde, ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) 28.8 ay ve ortalama genel sağkalım (OS) 54.1 aydı. Hiçbir hastada RT pnömonitine bağlı ölüm gözlenmedi. Grade 2-3 RT pnömoniti gelişimine etki eden faktörlerin analizi yapıldığında, herhangi bir predikte edici anlamlı faktör gösterilemedi.

SONUÇ: Çalışmamızda KRT+IO alan hastalarda RT pnömoniti IO almayanlara kıyasla daha fazla görülmedi. Fakat hasta sayısı az olduğu için daha fazla hasta sayıları ile geniş kapsamlı karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. RT pnömoniti zamanında akla getirilmediğinde ciddi mortal olabilen fakat erken fark edilerek, doğru tedavi edildiğinde yönetilebilir bir klinik antitedir.

Anahtar Kelimeler: radyasyon pnömoniti, radyoterapi, kemoradyoterapi, immünoterapi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Our objective was to investigate the process and contributing factors of radiation pneumonitis (RP) in patients receiving thoracic radiotherapy (TRT)/chemoradiotherapy (CRT) +/- immunotherapy (IO).

MATERIALS AND METHODS: Data of TRT patients were retrospectively reviewed and data of 26 patients who developed RP were analyzed.

RESULTS: Median age of the patients was 54.5 years and most were male. The primary diagnosis was lung cancer in the majority of the patients. Fourteen patients (%53.8) received concurrent CRT, while 13 patients (%50) received concurrent RT with IO. In total, 17 patients (%65.4) received IO during treatment. Median RT dose was 44 Gy. Median time from RT to pneumonitis onset was 5.8 months and median time from IO initiation to pneumonitis onset was 6.2 months. Grade 2 pneumonitis was observed in 20 patients (%76.9), grade 3 in 3 patients (%11.5), and grade 1 in 3 patients (%11.5). The most common CT findings were consolidation and septal thickening and distortion, with reticular nodular appearance in 5 patients and ground-glass appearance in 3 patients. Median steroid use was 1.95 months. Steroid dose was increased to 1 mg/kg in 14 patients (%53.8). With a median follow-up of 22.5 months, median PFS was 28.8 months and median OS was 54.1 months. No RT pneumonitis-related death was observed. Analysis of factors affecting the development of grade 2-3 RT pneumonitis did not reveal any significant predictive factors.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Jamshid Hamdard, MD, Medipol Üniversite Hastanesi, Bağcılar/İstanbul /Türkiye

E-Posta/E-Mail: jamshidhamdard@hotmail.com || Tel: +90 554 019 41 49

Received/Geliş Tarihi: 05 08 2024 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 30 09 2024

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



CONCLUSION: Our study found that RP was not more common in CRT+IO patients compared to those who did not receive IO. However, due to the small number of patients, larger-scale comparative studies with more patients are needed. RT pneumonitis is a clinical entity that can be fatal if not recognized early, but can be managed with early detection and appropriate treatment.

Keywords: radiation pneumonitis, radiotherapy, chemoradiotherapy, immunotherapy

GİRİŞ

Radyoterapi (RT), çeşitli malignitelerde hem küratif hem de palyatif amaçlarla kullanılan, multidisipliner onkolojik tedavinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Lokal ilerlemiş veya metastatik hastalıkta tümör yükünü azaltarak, cerrahiye hazırlık veya kemoterapiye duyarlılığı artırma gibi farklı amaçlarla uygulanır. Modern RT teknikleri, yüksek dozda radyasyonu tümör dokusuna verirken, çevre dokulara verilen hasarı minimize ederek tedaviye bağlı morbiditeyi önemli ölçüde azaltmıştır.

Özellikle son yıllarda, immünoterapinin (IO) onkolojideki yükselişiyle birlikte, RT ve IO kombinasyonları, özellikle lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) gibi hastalıklarda sinerjistik etkiler göstererek hasta sağlığını artırma potansiyeli sunmaktadır. Bu kombinasyon, tümör mikroçevresini değiştirerek immün sistemin tümör hücrelerine karşı daha etkin bir şekilde savaşmasını sağlar.

Radyoterapinin doz, fraksiyonasyon ve tekniklerdeki gelişmeler, tedavi planlamasında büyük esneklik sağlamış ve her hastaya özel tedavi planlarının oluşturulmasına olanak tanımıştır. Bu sayede, hastaların yaşam kalitelerini korurken, onkolojik sonuçları iyileştirmek mümkün hale gelmiştir.

Radyoterapinin akciğer yan etkileri zamanla ortaya çıkmaktadır. Akciğerdeki radyasyon hasarı patolojik olarak 5 aşamadan oluşur [1]. Erken dönem (saatler ile günler): belirti olmadan akciğerde ödem ve inflamasyon gelişimi [2]. Gizli (latent) dönem (2-3 hafta): RT alanında goblet hücrelerinde artış ve buna bağlı sekresyon birikimi dönemi. Bu aşamada öksürük görülebilir fakat genelde hastalar asemptomatik olurlar [1]. Akut eksüdatif dönem (3-12 hafta): Bu dönemde ateş, nefes darlığı, kuru öksürük, yorgunluk ve göğüs ağrısı gibi semptomlar görülür [3,4]. Ara dönem: belirtiler tedricen düzelir, akciğerlerde kısmi iyileşme görülür, alveolar eksuda rezorbe olur ancak bazı bölgelerde fibroblast migrasyonu ve proliferasyonu sonucu alveolar duvarlarında ve interstisyumda kalınlaşma meydana gelir [5,6]. Radyasyon fibrozisi (6 ay-yıllar): En

erken RT'den 6 ay sonra gelişir ve yıllarca devam edebilir. Yaklaşık hastaların %5 ila 15'inde görülür [7,8].

İlk RT pnömoniti vakası 1898'de tüberkülozlu bir hastada tanımlanmıştır [9]. Günümüzde meme kanseri veya diğer torasik maligniteleri, lenfoma ve metastatik akciğer hastalığı olan hastalarda RT uygulanabilir ve bu hastalarda RT pnömonit riski ortaya çıkar [10].

Radyasyon pnömoniti, nefes darlığı, kuru öksürük, hipoksi ve düşük ateş ile karakterizedir [10]. Radyasyon pnömonitin kesin sıklığı, tümörün yeri, radyolojik değişiklikler ve klinik semptomların varlığına bağlı olduğundan net değildir [11]. Ancak, toraks maligniteleri için radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda %10-30 oranında radyasyon pnömoniti geliştiği ve doz bağımlı olduğu tahmin edilmektedir [12]. Pnömonit vakalarının çoğunluğu akciğer kanserli hastalarda bildirilmiş olsa da bu toksisite akciğer dışı kanserler için toraksa verilen RT sonrası da gözlemlenmiştir [11].

İyonize radyasyona maruziyet sonucu gelişen radyasyon hasarına karşı akciğer, diğer organlara kıyasla daha yüksek bir duyarlılık göstermektedir. Alveol-kapiller bariyer, akciğerin radyasyona en hassas yapısal ve fonksiyonel birimi olarak öne çıkmaktadır [13]. Radyasyonun akciğer dokusunda tetiklediği hasar, karmaşık bir süreç olup, akut ve kronik inflamasyon, hücre ölümü ve fibrozis gibi değişikliklerle karakterizedir. Radyasyon, dokuya enerji aktararak kimyasal bağları kırar ve serbest radikaller oluşturur. Bu serbest radikaller, hücre zarlarına, DNA'ya ve proteinlere zarar vererek hücre ölümüne yol açar. Özellikle tip I pnömositler ve vasküler endotel hücreleri, radyasyonun direkt etkilerine karşı oldukça hassastır [11,13]. Hasarlı dokular, inflamatuvar hücrelerin bölgeye çekilmesine neden olarak inflamasyon sürecini başlatır. Bu inflamatuvar yanıt, kapiller geçirgenliğinin artmasına, ödem oluşumuna ve fibrotik doku oluşumuna yol açarak radyasyon pnömonitini oluşturur [13-15]. Bu reaksiyon zinciri erken, orta ve geç dönem olarak üç aşamaya ayrılabilir [11,14]. Radyasyon pnömoniti, genellikle radyoterapi sonrası ilk 12 hafta ile 6 ay arasında ortaya çıkan akut ve subakut bir hastalıktır [14]. Nefes darlığı, kuru

öksürük ve düşük ateş en sık görülen semptomlardır. Hastalık ilerledikçe takipne, siyanoz ve hipoksemi gibi bulgular da ortaya çıkabilir [16]. Fizik muayenede genellikle normal akciğer sesleri duyulur, ancak bazen akciğer seslerinde kabalaşma olabilir. Akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri ile radyasyon alanında buzlu cam görünümü, konsolidasyon ve retiküler opasiteler gibi bulgular görülebilir [17]. Bu bulgularla birlikte pnömonit tanısı, RT geçmişine dayanmalı ve enfeksiyöz pnömoni, ilaç toksisitesi, kalp hastalığı, ateletaksi ve pulmoner emboli gibi diğer nedenler dışlanmalıdır [11,14].

PACIFIC faz-3 klinik çalışmasında, pnömonit insidansı, eş zamanlı KRT artı durvalumab veya sadece KRT alan gruplar arasında benzer bulunmuştu (tüm gradeler: %34'e karşı %25; grade 3 ve üzeri: %4.2'ye karşı %3.8) [18]. Benzer sonuçlar, sekansiyel KRT (sKRT) veya eş zamanlı KRT'yi takiben sugemalimab ile KRT'yi karşılaştıran faz III GEMSTONE-301 çalışmasında da gözlemlenmiştir (tüm gradeler: %19.6'ya karşı %17.5; grade 3 ve üzeri: %3.1'e karşı %1.6) [19]. Ancak, bazı gözlemsel çalışmalar ve gerçek yaşam verilerine baktığımızda KRT+IO tedavisinden sonra daha yüksek oranda pnömonit bildirilmiştir. Örneğin, evre III KHDAK'inde eş zamanlı KRT sonrası durvalumab konsolidasyonunun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, pnömonitis, eş zamanlı KRT grubuna kıyasla durvalumab grubunda daha fazla görülmüştür (tüm gradeler: %81'e karşı %38; grade 3 ve üzeri: %14'e karşı %3) [20].

Biz de bu çalışmada kendi merkezimizde farklı kanser tanısı olan ve torasik bölgeye RT aldıktan sonra pnömonitis gelişen 26 hastanın verilerini retrospektif olarak analiz ettik. Ayrıca, RT pnömonitisinin gelişimine etki eden prognostik ve prediktif faktörlerde araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar veya birinci derece yakınları tarafından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Bu çalışma, Medipol Üniversitesi Etik kurulu tarafından 18.03.2024 tarihinde onaylanmıştır (karar sayı no: E-10840098-202.3.02-2001).

Hastalar

2022-2024 yılları arasında, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Onkoloji ve Radyasyon onkolojisi bölümlerinde torasik bölgeye RT alan 300 hasta retrospektif olarak tarandı ve RT pnömoniti gelişen 26 hastanın verileri analiz edildi. RT pnömonitis tanısı multidisipliner torasik onkoloji konseyinde diğer olası nedenler dışlandıktan sonra konsey kararı ile konulmuştu. Bütün hastaların tanısı radyolojik olarak toraks tomografisi ile konuldu.

Çalışmamıza 18 yaş üstü solid tümörü olup, toraks bölgesine radyoterapi alan ve radyoterapiye bağlı radyasyon pnömoniti gelişen hastalar dahil edildi. Pnömonit ayırıcı tanısında birlikte Pneumocystis jiroveci ve Sitomegalovirüs (CMV) gibi fırsatçı enfeksiyonu olan hastalar ve eksik bilgileri olan hastalar analizden çıkarıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics for Windows (versiyon 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Temel hasta özellikleri tanımlayıcı istatistiklerle özetlendi. Sağkalım analizleri *Kaplan-Meier* analizi kullanılarak yapılmış olup karşılaştırmalar log-rank testi ile gerçekleştirildi. Progresyonsuz sağkalım (PFS), RT pnömonit tanısından hastalık progresyonuna veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanırken, genel sağkalım (OS), RT pnömonit tanısından ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştı. Klinikopatolojik özelliklerin prognostik faktörler olarak anlamlılığını değerlendirmek için tek değişkenli analiz yapılmıştır. Hem PFS hem de OS için bağımsız prognostik faktörleri belirlemek amacıyla *Cox proportional hazards* modeli kullanılarak çok değişkenli analizler kullanıldı. Risk oranları (HR-Hazard Ratio) Cox analizi kullanılarak hesaplanmış ve %95 güven aralıklarıyla (CI) birlikte bağıl riskler olarak raporlanmıştır. Veriler uygun yerlerde ortalama (standart sapma, SD), median (minimum-maksimum), %95 GA ve yüzde (%) olarak ifade edilmişti. Tüm p-değerleri iki taraflı olup, p-değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, ilgili yazardan talep edilmesi halinde temin edilebilir.

BULGULAR

Hastaların ortanca yaşı 54,5'ti (aralık:21-74). On yedi hasta (%65,4) erkek iken, 9 hasta (%34,6) kadındı. Hastaların çoğunluğu (n=16) akciğer kanseri (KHDAK: %42,3 ve KHAK: %19,2) iken, 1 hasta Ewing Sarkomu, 5 hasta meme kanseri,

kanseri, 1 hasta nazofarenks kanseri, 2 hasta RCC ve 1 hasta sarkom tanısı ile takip edilmişti (Tablo 1).

Tablo 1. Pnömonit gelişen hastalarda primer kanser dağılımı

	Sıklık	Geçerli % ve %	Kümülatif Yüzde
Ewing Sarkomu	1	3,8	3,8
KHAK	5	19,2	23,1
KHDAK	11	42,3	65,4
Meme CA	5	19,2	84,6
Nazofarenks CA	1	3,8	88,5
RCC	2	7,7	96,2
Sarkom	1	3,8	100,0
Total	26	100,0	

KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri KHDAK: küçük hücre dışı akciğer kanseri RCC: renal hücreli kanser CA: kanser

Hastalarda RT ile pnömonit gelişene kadar geçen süre ortanca 5.8 ay (aralık: 2.4-15.9) iken İO başlangıcından pnömonitis gelişene kadar geçen süre ortanca 6.2 aydı (aralık: 1.8-24.5). Pnömonitleri grade olarak kategorize ettiğimizde, 20 hasta (%76.9) grad 2, 3 hastada (%11.5) grade 3 ve 3 hastada (%11.5) grade 1 pnömonitis saptanmıştı. En sık görülen tomografi bulguları konsolidasyon (n=8, %30.8) ve septal kalınlaşma ve distorsiyon (n=7, %26.9) iken, 5 hastada (%19.2) retikülodümler görünüm ve 3 hastada (%11.5) ise, buzlu cam görünümü şeklindeydi.

Ortanca steroid kullanım süresi 1.95 ay (aralık: 0.5-3.4) olarak saptanırken, 14 hastada (%53.8) steroid dozu 1 mg/kg dozuna çıkmıştı. Ortanca 22.5 aylık takip süresinde, ortanca PFS 28.8 ay (CI %95 6.9-50.7) ve ortanca OS 54.1 aydı (CI %95 12.6-95.5). Hiçbir hastada RT pnömonitine bağlı ölüm gözlenmemişti. Grad 2-3 RT pnömoniti gelişimine etki eden faktörlerin analizi yapıldığında, her hangi bir predikte edici anlamlı faktör gösterilemedi.

TARTIŞMA

Bu çalışma, torasik bölgeye RT ve İO alan hastalarda RT pnömonit sıklığını ve klinik özelliklerini araştıran ilk çalışmalardan biridir. Bulgularımız, torasik bölgeye RT alan hastalarda RT pnömonitinin önemli bir toksisite olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre pnömonit vakaların çoğunluğu akciğer kanseri tedavisi sonrası gelişmiş olsa da, bu toksisite akciğer kanseri dışındaki malignitelerin tedavisi için toraks radyasyonuna maruz kalma ve bazı kemoterapötikler ve hedefe yönelik ajanlara maruz kalma sonrası da gözlenmiştir [11]. Çalışmamızda 18 (%69.2) hastada sigara ve 4 hastada (%15.4) kronik akciğer

hastalığı öyküsü vardı. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kronik akciğer hastalığı olanlarda RT pnömonit gelişme riski olmayanlara göre daha fazla [21]. Bizim çalışmada 14 hasta (%53.8) eş zamanlı KRT alırken, 13 hasta (%50) İO ile eş zamanlı RT almıştı. Toplamda ise 17 hasta (%65.4) tedavi sürecinde İO alırken, en sık kullanılan ajan pembolizumab idi (n=9, %34.6). Median RT dozu 44 Gy idi. Han ve arkadaşlarının yaptığı meta-analize göre KRT'ye İO eklenmesi veya KRT sonrası İO konsolidasyonu ile pnömonit insidansı artıyor [22]. Pnömonit vakalarının çoğu grade 2 idi ve en sık görülen tomografi bulgusu buzlu cam ve konsolidasyon idi. Smesseim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KRT sonrası hastaların %15.6'sında RT pnömoniti görülmüş ve bulgular tomografide buzlu cam ve konsolidasyon şeklinde prezente olmuş [23]. Literatürde RT artı İO alanlarda İO almayanlara göre daha fazla pnömonit görülmüş ve bizim çalışmamızda bu veriyi desteklemedi. Bu diskordans hasta sayısının az olması ile ilgili olabilir. Onkoloji alanındaki yeni çıkan ilaçlarla hastaların sağ kalımları giderek artmaktadır. Bu da tedavilerinin herhangi bir döneminde daha çok RT'ye ihtiyaç duyacak hasta anlamına geliyor. Daha çok RT demek daha çok RT ilişkili yan etki demek. RT pnömoniti zamanında tanı almadığında ciddi mortal olabilen fakat erken fark edilerek, doğru tedavi edildiğinde yönetilebilir bir klinik antitedir.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri arasında, tek merkezli ve retrospektif olması ve az hasta içermesi sayılabilir. Ayrıca, hastaların kısa takip süreli olması ile farklı primere sahip heterojen bir popülasyon içermesi, çalışmamızın diğer sınırlayıcı yönleri arasındadır. Bunun yanında, İO çağında, özellikle immün ilişkili pnömonitlerin az görülmediği dönemde, radyoterapi ilişkili pnömonitis vakalarının ve buna etkili faktörlerin analiz edilmesi nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı inancındayız.

Sonuç olarak modern tekniklerle normal akciğer parankimi daha az radyasyona maruz kalsa da birçok hastada hala RP görülmekte. TRT alan hastaların solunum semptomlarını yakın takip etmek ve RP açısından iyi bir klinik-radyolojik değerlendirme hayati öneme sahiptir. Bu alanda prospektif, çok merkezli ve fazla hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır (Medipol Üniv. E-10840098-202.3.02-2001).

10840098-202.3.02-2001)..

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, dizaynı; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, Literatür taraması; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, verilerin toplanması ve işlenmesi; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, istatistik; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, yazım aşaması; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY,

Author contribution status; The concept of the study; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, design; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, literature review; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, collecting and processing data; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, statistics; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY, writing phase; JH, HM, ES, MHY, MMM, EED, EK, ÖA, ÖY, DÜ, ÖFÖ, AB, ÖY,

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.1527615>

KAYNAKLAR


1. Respiratory system. In: Clinical Radiation Pathology, Rubin P, Casseratt GW (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1968. p.423
2. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1187-203.
3. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med.* 1977 Jan;86(1):81-92.
4. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P. Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med.* 2004 Mar;25(1):167-77.
5. Epperly MW, Guo H, Gretton JE, Greenberger JS. Bone marrow origin of myofibroblasts in irradiation pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003 Aug;29(2):213-24.
6. Theise ND, Henegariu O, Grove J, Jagirdar J, Kao PN, Crawford JM, Badve S, Saxena R, Krause DS. Radiation pneumonitis in mice: a severe injury model for pneumocyte engraftment from bone marrow. *Exp Hematol.* 2002 Nov;30(11):1333-8.
7. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, Hagerty KL, Somerfield MR, Vaughn DJ; ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3991-4008.
8. Cella L, Liuzzi R, D'Avino V, Conson M, Di Biase A, Picardi M, Pugliese N, Solla R, Salvatore M, Pacelli R. Pulmonary damage in Hodgkin's lymphoma patients treated with sequential chemoradiotherapy: Predictors of radiation-induced lung injury. *Acta*

Oncol. 2014 May;53(5):613-9.

9. Bergonie J, Teissier J. Rapport sur l'action des rayons X sur la tuberculose. [Reports on the action of X rays on tuberculosis]. *Arch Electr Med* 1898; 6:334.
10. Jain V, Berman AT. Radiation pneumonitis: old problem, new tricks. *Cancers (Basel)* 2018; 10:222.
11. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation pneumonitis. *Clin Chest Med* 2017; 38:201-208.
12. Keffer S, Guy CL, Weiss E. Fatal radiation pneumonitis: literature review and case series. *Adv Radiat Oncol* 2019; 5:238-249.
13. Lierova A, Jelicova M, Nemcova M, et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J Radiat Res* 2018; 59:709-753.
14. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest* 2019; 156:150-162.
15. Giuranno L, Ient J, De Ruyscher D, Vooijs MA. Radiation-induced lung injury (RILI). *Front Oncol* 2019; 9:877.
16. Ullah T, Patel H, Pena GM, Shah R, Fein AM. A contemporary review of radiation pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2020 Jul;26(4):321-325.
17. Roviroso A, Valduvicio I. Radiation pneumonitis. *Clin Pulm Med* 2010; 17:218-222.
18. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929.
19. Zhou Q, Chen M, Jiang O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(2):209-219.
20. Jung HA, Noh JM, Sun JM, et al. Real world data of durvalumab consolidation after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2020;146:23-29.
21. Zhou Z, Song X, Wu A, Liu H, Wu H, Wu Q, Liu Y, Li Y, Cai Y, Liang S. Pulmonary emphysema is a risk factor for radiation pneumonitis in NSCLC patients with squamous cell carcinoma after thoracic radiation therapy. *Sci Rep.* 2017 Jun 5;7(1):2748.
22. Han C, Qiu J, Bai L, Liu T, Chen J, Wang H, Dang J. Pneumonitis Risk After Chemoradiotherapy With and Without Immunotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024 Feb 13;S0360-3016(24)00298-0.
23. Smesseim I, Mets OM, Daniels JMA, Bahce I, Senan S. Diagnosis and management of pneumonitis following chemoradiotherapy and immunotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2024 May;194:110147.

A Rare Cause of Trigeminal Trophic Syndrome: Ischemic Cranial Neuropathy

Trigeminal Trofik Sendromun Nadir Bir Nedeni: İskemik Kranial Nöropati

Özlem Önder¹ 

1 Nöroloji Kliniği, Fethiye Devlet Hastanesi, Muğla /Türkiye

ÖZET

Trigeminal trofik sendrom, trigeminal sinirin farklı nedenlere ortaya çıkan hasarı sonucu trigeminal anestezi, fasiyal parestezi ve yüzde ülser lezyonlar ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Ülserasyon en sık burun kanadında ve tek lezyon şeklinde görülmekte olup trigeminal sinir dermatomuna uyan bölgelerde çoklu ülser lezyonlarla nadiren karşılaşılmaktadır. Burada iskemik kranial nöropati sonrası çoklu fasiyal ülserasyonlarla başvuran bir Trigeminal Trofik sendrom olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: fasiyal parestezi, fasiyal ülser, trigeminal trofik sendrom

ABSTRACT

Trigeminal trophic syndrome is a rare disease characterized by trigeminal anesthesia, facial paresthesia, and ulcerated lesions on the face as a result of damage to the trigeminal nerve due to different causes. Ulceration is most commonly seen as a single lesion on the nasal wing. Multiple ulcerated lesions are rarely encountered in the regions at trigeminal nerve dermatome. Here, a case of Trigeminal Trophic syndrome presenting with multiple facial ulcerations after ischemic cranial neuropathy is reported.

Keywords: facial paresthesias, facial ulcer, trigeminal trophic syndrome

INTRODUCTION

Trigeminal trophic syndrome (TTS) is characterized by the classical clinical triad which consists of trigeminal anesthesia, facial paresthesia and ulcers on trigeminal nerve dermatome (1). It is twice as common in women (2).

Trigeminal trophic syndrome is a rare disease, firstly described in 1901 by Wallenberg and later it was defined as a skin ulcer located in a trigeminal dermatome by Loveman in 1933 (3). Since its description, there have been limited number of case reports in literature.

Although it was initially believed that the lesions were the sequelae of degraded fibers causing loss of neuronal trophic factors, it became clear that the ulceration was caused by self-manipulation for relief from distressing dysesthesias (4). The diagnosis of TTS is based on the presence of a condition that may lead to trigeminal nerve injury and the exclusion of other differential diagnostic possibilities (5).

Here, a case is reported with multiple facial ulcerations diagnosed with ischemic cranial neuropathy, a rare etiology of TTS.

CASE

A 85-year-old man with diabetes mellitus, hypertension and Bell's palsy presented with a 2-month history of an expanding multiple ulcers located on the left side of nasal wing, nasolabial sulcus and lateral side of periorbital skin (Figure 1). The patient had Bell's palsy and partial ptosis on the left side for two years and had an episode of diplopia due to ischemic abducens nerve cranial neuropathy two months ago. After that episode, he began to experience altered sensations on the left side of his face, characterized by numbness, tingling and persistent itching and started rubbing his skin resulting in multiple ulcers. Neurologic examination revealed decreased sensation of pain, light touch and temperature on the left side of the face, more prominent around the ulcers.

Hematological and biochemical laboratory tests were within normal limits. Neuroimaging revealed age-related cortical atrophy and diffuse leukoaraiosis related to hypertension and diabetes mellitus (Figure 2). Systemic examination revealed no abnormality. An underlying malignant, vasculitic or infectious cause for the ulcer was excluded by a skin biopsy at another advanced center. He was diagnosed as trigeminal trophic syndrome caused by

simultaneous trigeminal nerve ischemia with abducens nerve paralysis.

Figure 1. Ulcers on the nasal wing, nasolabial sulcus and lateral periorbital skin, periorbital edema and sequelae of ptosis due to self-mutilation are shown.



The patient and relatives were informed about the self-induced nature of the ulceration and the importance of using soft cotton gloves. Treatment plan was to add low dose gabapentin such as 300 mg daily for painful dysesthesias and to increase the doses gradually with the use of clopidogrel for secondary prophylaxis on ischemic cranial neuropathy. Unfortunately, the patient died of bilateral massive subdural hematoma while on gabapentin 600 mg daily.

Written informed consent was obtained from the patient for their anonymized information to be published in this article.

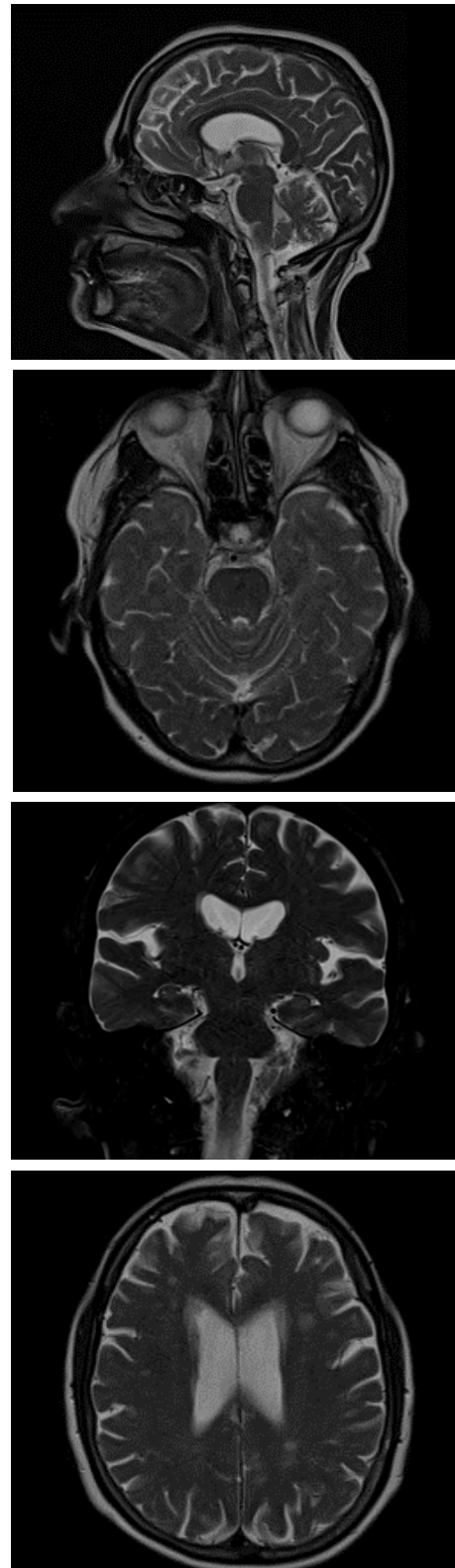
DISCUSSION

Trigeminal trophic syndrome is a rare condition characterized by trigeminal anesthesia, paresthesia, and ulceration mostly located at the nasal wing. The nasal wing is characteristically affected but it can also affect cheeks, upper lip, the frontal region and other areas of trigeminal dermatome (1). The tip of the nose is especially spared due to the different innervation by the medial nasal branch of the anterior ethmoidal nerve (6).

Lesions occur as a result of unintentional repetitive plucking, rubbing and scratching of the affected area due to anesthesia, paresthesia or pain caused by damage to the sensory branch of the trigeminal nerve (2). The fact that the complaints started at the same time as the abducens nerve palsy suggests that TTS occurred as a result of ischemic neuropathy of the trigeminal nerve simultaneously. It is known that the earlier onset of clinical manifestation may be due to involvement of multiple cranial nerves, as in our

case. The latency period between the damage and the appearance of the lesions is variable, ranging from weeks to decades (7). In the present case, there was a delay of two months before lesions appeared.

Figure 2. Cortical atrophy and leukoaraiosis are shown in MRI



Trigeminal trophic syndrome must be differentiated from other causes of dermatological facial ulcerations; basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma, herpes virus infections, granulomatous diseases and pyoderma gangrenosum (8). Although the most common causes are stroke, acoustic neuroma, encephalitis, trauma and herpes zoster, trigeminal trophic syndrome may be triggered by iatrogenic causes, generally following interventional treatment procedures for trigeminal neuralgia (9).

Treatment of TTS is challenging and often requires a multidisciplinary approach. The first step in treatment is the prevention of self-mutilation in patients. Patients should be warned to keep their nails short, to wear a soft bandage on the fingers, and to wear soft gloves (10). If repetitive compulsive behaviors continue, psychiatric consultation should be recommended. Topical and systemic antibiotics should be used to prevent secondary infections for the local wound care (11).

It is clear that recurrence may develop in the future if the trigeminal nerve damage is not repaired. Drugs such as amitriptyline, pregabalin, lamotrigine, phenytoin, baclofen, botulinum toxin, gabapentin, oxcarbazepine and carbamazepine have been used in the treatment of trigeminal neuralgia (12). Recently, gabapentin and carbamazepine have been evaluated as the first choice in the treatment of TTS (13). The most common side effects of carbamazepine are drowsiness, blurred vision, diplopia, ataxia, and balance disorder, which occur in a dose-dependent manner, and it can be life-threatening by causing a fall. Particular attention should be paid to hyponatremia, which is a late complication of treatment with carbamazepine, especially in the elderly (14). Gabapentin was preferred as being a more commonly used neuropathic pain medication and because of the expectation that its side effects would decrease with dose titration.

CONCLUSION

Trigeminal trophic syndrome is a rare condition and can be easily misdiagnosed if it is not well known. The diagnosis of TTS should be considered especially in patients presenting with unilateral neuropathic pain and ipsilateral facial ulceration. Delayed diagnosis and inappropriate management without behavioral modification tend to result

in chronic ulcers. This report is important for identifying a rare case of TTS caused by a part of isolated ischemic cranial polyneuropathy.

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information presented for academic purposes.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; Ö,Ö, dizaynı; Ö,Ö, Literatür taraması; Ö,Ö, verilerin toplanması ve işlenmesi; Ö,Ö, yazım aşaması; Ö,Ö,

Author contribution status; The concept of the study; Ö,Ö, design; Ö,Ö, literature review; Ö,Ö, collecting and processing data; Ö,Ö, writing phase; Ö,Ö,

.Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.1351245>

REFERENCES

1. Khan AU, Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome: an updated review. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):530-537.
2. Dhali TK, Agrawal S. Postherpetic Trigeminal Trophic Syndrome: An under recognized condition. *Nepal Journal of Dermatology, Venereology & Leprology.* 2010; 9(1): 31-33.
3. Fruhauf J, Schaidler H, Massone C, Kerl H, Mullegger RR. Carbamazepine as the only effective treatment in a 52-year-old man with trigeminal trophic syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):502-504.
4. Monrad SU, Terrell JE, Aronoff DM. The trigeminal trophic syndrome: an unusual cause of nasal ulceration. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:949-52.
5. Rashid RM, Khachemoune A. Trigeminal trophic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(6):725-731.
6. Luksić I, Luksić I, Sestan-Crnek S, et al. Trigeminal trophic syndrome of all three nerve branches: an underrecognized complication after brain surgery. *J Neurosurg* 2008; 108: 170-173.
7. Sadeghi P and Papay FA. Trigeminal trophic syndrome-report of four cases and review of the literature. *Dermatol Surg* 2004; 30: 807-812.

8. Bradburn KH, Elston D, Murphey AW, Patel KG. Trigeminal trophic syndrome-a unique clinical presentation of a rare condition. *Ear Nose Throat J.* 2019;98(10):606-8
9. Bhatti AF, Soggiu D and Orlando A. Trigeminal trophic syndrome: diagnosis and management difficulties. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(1): 1e-3e.
10. Dolohanty LB, Richardson SJ, Herrmann DN, Markman J, Mercurio MG. Trigeminal trophic syndrome with histopathologic correlation. *Cutis.* 2015;95:E22-5.
11. Curtis AR, Oaklander AL, Johnson A, Yosipovitch G. Trigeminal trophic syndrome from stroke: an under-recognized central neuropathic itch syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13(2):125-128. [PubMed: 22220970]
12. Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain.* 2020;16:1-18.
13. Sawada T, Asai J, Nomiya T, Masuda K, Takenaka H, Katoh N. Trigeminal trophic syndrome: report of a case and review of the published work. *J Dermatol.* 2014;41(6):525-8.
14. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. 2016;87(2):220-228.

Evaluations on the Article 'Effect of Statin on Anticardiolipin Antibody Levels in Coronary Artery Bypass Surgery

'Koronar Arter Bypass Cerrahisinde Statinin Antikardiyolipin Antikor Düzeyleri Üzerine Etkisi' Makalesi Üzerine Değerlendirmeler

Sertaç Ketenci ¹ 

1 Romatoloji BD, Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon AD, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Samsun/Türkiye

I read with interest the article by Levent Enver et al. titled "Effect of Statin on Anticardiolipin Antibody Levels in Coronary Artery Bypass Surgery" published in your journal (1).

In their study, the authors have presented data on anticardiolipin antibody levels in patients using and not using statins. However, there are several critical points regarding this publication that warrant attention.

Antiphospholipid syndrome is a rheumatological condition associated with arterial and venous thromboses or recurrent pregnancy morbidities in the absence of provocation. Diagnosis of this syndrome requires a significantly high positive result for at least one of the following: lupus anticoagulant, anti-beta-2-glycoprotein I IgG/IgM, or anticardiolipin IgG/IgM antibodies (2). Therefore, in the presence of anticardiolipin antibodies, antiphospholipid syndrome must be ruled out initially. Additionally, in rheumatology, positive anticardiolipin antibody levels may be observed in conditions such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, certain vasculitides, and even inflammatory bowel diseases. In fact, some individuals in the healthy population may carry antiphospholipid antibodies without clinical significance (2).

The authors suggest that statin use may have beneficial effects in the early phase. However, the presence of anticardiolipin antibodies alone does not have clinical relevance. The prevalence of these antibodies increases with age, and this is particularly notable in the elderly population with coronary artery disease. In healthy individuals, anticardiolipin positivity has been observed to reach 21% and anti-beta-2-glycoprotein positivity up to 50% in a study involving centenarians (3). Consequently, anticardiolipin antibody levels associated with antiphospholipid syndrome are defined as 40 GPL U/ml for

IgG and 40 MPL U/ml for IgM. Moreover, various medications and past viral or bacterial infections can also contribute to the positivity of these antibodies. Hepatitis B, HCV, HIV infections, and pneumonias are among the conditions that may increase antiphospholipid antibody levels. Notably, studies conducted after SARS-CoV-2 infection have found that up to 50% of patients exhibited positive results for these antibodies (4).

Anticardiolipin antibody positivity has also been observed in hematological malignancies and solid tumors. For instance, individuals with gastrointestinal cancers have been found to have a five-fold higher level of anticardiolipin antibodies (5).

It is worth noting that these biomarkers, being antibodies, can result in long-lasting positivity. The average half-life of IgG antibodies is approximately three weeks. Monoclonal antibodies, currently used in treatments, benefit from this long half-life of IgG, which aids in their therapeutic application (6). Therefore, it is less likely that an antibody-based marker will yield meaningful results if monitored as frequently as acute-phase reactants. Given the potential for positivity due to infections or other factors, it is advisable to assess control values 12 weeks after the initial detection to better understand the clinical impact.

Considering these possibilities, establishing a relationship between statin use and anticardiolipin levels in the study subjects is quite challenging. It would be important to measure and compare antibody levels in healthy individuals with similar clinical conditions. Although the values reported by the ELISA kit may show differences, these lower values of anticardiolipin antibodies might not be clinically significant. Patients should be carefully screened for all potential rheumatological conditions, viral, bacterial, and atypical infections, and inflammatory bowel diseases before being included in the study. Particularly in a post-pandemic

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD Romatoloji BD, Samsun/Türkiye

E-Posta/E-Mail: drsertacketenci@hotmail.com || Tel: +90 507 866 5533

Received/Geliş Tarihi: 05 08 2024 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 26 08 2024

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



context, it is crucial to mention the SARS-CoV-2 status of the patients. Additionally, medications such as monoclonal antibodies and interferons, which can induce anticardiolipin positivity, should be reviewed. The likelihood that the observed changes in the patient group are attributable to statin use alone seems low. The study could be more valuable with a larger sample size and longer follow-up duration. Therefore, I believe that the results of the study should be carefully evaluated.

KAYNAKLAR

1. Enver L, Oktar GL, Karakuş R, Arslan M (August 1, 2023) Effect of statin on anticardiolipin antibody levels in coronary artery bypass surgery. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi* 6 2 42-47.
2. Bustamante , JG et al. (2024, August 5). Antiphospholipid Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved August 5, 2024 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/>
3. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep*. 2022 Jan 05;23(12):85.
4. Butt A, Erkan D, Lee AI. COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2022 Sep;35(3):101402. doi: 10.1016/j.beha.2022.101402
5. Grygiel-Górniak B, Mazurkiewicz Ł. Positive antiphospholipid antibodies: observation or treatment? *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Aug;56(2):301-314.
6. Goulet DR, Watson MJ, Tam SH, Zwolak A, Chiu ML, Atkins WM, Nath A. Toward a Combinatorial Approach for the Prediction of IgG Half-Life and Clearance. *Drug Metab Dispos*. 2018 Dec;46(12):1900-1907