

Jarem

JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

Özgün Araştırmalar / Original Investigations

Orbital Dermoid Kistler

Orbital Dermoid Cysts

Fadime Nuhoğlu ve ark.; İstanbul, Türkiye

Migrenli Hastalarda Homosistein Düzeyleri

Homocystein Levels in Migraine Patients

Suna Özlem Mutlu Sarı ve ark.; Rize, İstanbul, Türkiye

Omega-3 and Sesame Oil Against Cyclosporine-A

Siklosporine Karşı Omega-3 ve Susam Yağı

Azize Yasemin Göksu Erol et al.; Afyon, Turkey

Transüretal Elektrovaporizasyon

Transurethral Electro vaporisation

Aydın İsmet Hazar ve ark.; İstanbul, Türkiye

Treatment for Osteopenic Humeral Non-union

Kaynamayan Osteopenik Humerusda Tedavi

Ayhan Kılıç et al.; İstanbul, Turkey

Makrozomi ve Sezaryen İlişkisi

The Relation Between Macrosomia and Cesarean in 11561 Deliveries

Ayşe Ender Yumru ve ark.; İstanbul, Türkiye

Derleme / Review

Gastroözefageal Reflü

Gastroesophageal Reflux

Sinan Uslu ve ark.; İstanbul, Türkiye

VOLUME:1 ISSUE:1 SEPTEMBER 2011

TAKSİM EDUCATION AND RESEARCH HOSPITAL

ISSN 2146-6505

www.jarem.org

AVES

Jarem

JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

Sahibi / Owner

Cengiz Yumru, İstanbul, Türkiye

Baş Editör / Editor-in-Chief

Barış Nuhoğlu, İstanbul, Türkiye

Editörler / Editors

M. B. Can Balcı, İstanbul, Türkiye
Okan Demiray, İstanbul, Türkiye

Ömer N. Develioğlu, İstanbul, Türkiye
Ayhan Kılıç, İstanbul, Türkiye

Uluslararası Yayın Kurulu / International Editorial Board

Fisun Akdeniz, İzmir, Türkiye
İbrahim Özkan Akıncı, İstanbul, Türkiye
Esen K. Akpek, Baltimore, USA
Ali Akyüz, İstanbul, Türkiye
Tuncay Altuğ, İstanbul, Türkiye
A. Cemal Aygıt, İstanbul, Türkiye
M. Derya Balbay, İstanbul, Türkiye
Canan Aykut Bingöl, İstanbul, Türkiye
Arif Atahan Çağatay, İstanbul, Türkiye
İsmail Çepni, İstanbul, Türkiye
Ferda Çiftçi, İstanbul, Türkiye
M. Onur Demirkol, İstanbul, Türkiye

Ali İhsan Dokucu, İstanbul, Türkiye
Hayati Durmaz, İstanbul, Türkiye
Kadir Eltutar, İstanbul, Türkiye
Oktay Ergene, İzmir, Türkiye
Ramon Franco, Boston, USA
Cankon Germiyanoğlu, Ankara, Türkiye
Abdulaziz Gül, Kars, Türkiye
H. Canan Hasanoğlu, Ankara, Türkiye
Cüneyt Hoşçoşkun, İzmir, Türkiye
Ferruh Kemal İşman, İstanbul, Türkiye
Tunaya Kalkan, İstanbul, Türkiye
Mine Kucur, İstanbul, Türkiye
Reyhan Diz Küçükkaya, İstanbul

Metin Küçükkaya, İstanbul, Türkiye
Asiye Nuhoğlu, İstanbul, Türkiye
Ayşe Emel Önal, İstanbul, Türkiye
Perihan Ergin Özcan, İstanbul, Türkiye
Türker Özkan, İstanbul, Türkiye
Cengiz Pata, İstanbul, Türkiye
Curtis A. Pettaway, Houston Tx, Usa
H. Soner Tatlıdede, İstanbul, Türkiye
Aylin Tekeş, Baltimore, USA
Ralph P. Tufano, Baltimore, USA
Uğur Türe, İstanbul, Türkiye
Orhan Yılmaz, Ankara, Türkiye
Ayşe Ayça Vitriuel, İstanbul, Türkiye



Genel Yayın Yönetmeni / Executive Editor
İbrahim Kara

Dil Editörü / Language Editor
Selma Yörükhan, MD

Yayın Koordinatörü / Publication Coordinator
Sevilay Ardıç

Yayın Sekreteri / Publication Secretary
Gökhan Çimen

Proje Asistanları / Project Assistants
Burak Özcengiz
Ali Şahin

Teknik Yönetmen / Technical Director
Ünal Özer

Grafiker / Graphic Designer
Neslihan Yaman

Yayıncı / Publisher
AVES

Adres/Address: Kızılelma Cad. No: 5/3 34096 Fındıkzade, İstanbul
Telefon/Phone: +90 212 589 00 53
Faks/Fax: +90 212 589 00 94
E-posta/E-mail: info@avesyayincilik.com

Basım Yeri / Printed by

ADA Ofset Matbaacılık Tic. Ltd. Şti., Litros Yolu 2. Matbaacılar Sitesi
E Blok No: (ZE2) 1. Kat Topkapı, İstanbul, +90 212 567 12 42

Basım Tarihi / Printing Date

Eylül 2011 / September 2011

Yayın Türü / Publication Type

Yerel Süreli / Local Periodical

Amaç Kapsam

Journal of Academic Research in Medicine-JAREM, yayın dili Türkçe-İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız çift-kör hakemlik prosedürlerine bağlı olarak yayın yapan uluslararası bir dergidir. Dergide deneysel ve klinik tıp alanlarında yapılan araştırmalar, vaka sunumları, güncel konularla ilgili derlemeler, editöre mektuplar ve tıp eğitimiyle ilgili yazılar yayınlanır. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır. Derginin finansmanı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından sağlanmaktadır.

JAREM'İN hedefi, uluslararası düzeyde ve güncel konulu araştırmaları yayınlamaktır. Ayrıca derlemeler, editöryel yorumlar, vaka sunumları ve görüntüler de dergide basılır. Okuyucu ve yazar hedef kitlesi eğitimciler, akademisyenler, araştırmacılar, uzmanlar ve pratisyenler olan derginin tüm yayın süreçleri ve prosedürleri ICMJE, WAME ve COPE standartları çerçevesinde yürütülmektedir.

Abonelik / İzinler / Reklam

Dergide basılan yazıların tam metinlerine www.jarem.org adresinden ücretsiz olarak erişilebilir. Basılı nüshaya abone olmak isteyenler; telif haklarıyla ilgili izinler ve ilanlar için Editör ofisine müracaat edilmelidir.

Editör Ofisi

Editör: Barış Nuhoğlu
Adres: Taksim Eğt. ve Arş. Hast. 2. Üroloji Kliniği, Taksim-İstanbul
Telefon: +90 212 252 43 00/1515
E-posta: drbnuhoglu@gmail.com

Yayıncı

AVES-İbrahim Kara
Adres : Kızılelma cad. 5/3 34096 Fındıkzade-İstanbul
Telefon: +90 212 589 00 53
Faks: +90 212 589 00 94
E-posta: info@avesyayincilik.com

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi sayfasına derginin basılı versiyonundan ve www.jarem.org internet sayfasından ulaşılabilir.

İçerik Sorumluluk Reddi

JAREM'de yayınlanan içerikler yazar(lar)a aittir. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

Dergi asitsiz kağıda basılmaktadır.

Aims And Scope

Journal of Academic Research in Medicine (JAREM) is an international journal published in both Turkish and English and complies with independent and unbiased double-blind reviewing procedures. The journal publishes researches in the fields of experimental and clinical medicine, case reports, reviews on recent topics, letters to the editor, and other manuscripts on medical education. The journal is published three times per year; in April, August, and December. The journal is funded by Taksim Training and Research Hospital.

The aim of JAREM is to publish researches on recent topics at an international level. Moreover, reviews, editor's note, case reports and images are also published in the journal. The target audience of readers and authors is composed of educators, academics, researchers, specialists and general practitioners, and all publication process and procedures comply with the standards of ICMJE, WAME and COPE.

Subscription / Permissions / Advertisement

Free full-text copies of the printed manuscripts are available online at www.jarem.org. For subscription to the printed copy, applications for copyright permissions and announcements should be made to Editorial office.

Editorial Office

Editor: Barış Nuhoğlu
Address: Taksim Eğt. ve Arş. Hast. 2. Üroloji Kliniği, Taksim-İstanbul
Phone: +90 (212) 252 43 00 (Ext: 1515)
E-mail: drbnuhoglu@gmail.com

Publisher

AVES-İbrahim Kara
Address: Kızılelma cad. 5/3 34096 Fındıkzade-İstanbul
Phone: +90 (212) 589 00 53
Fax: +90 (212) 589 00 94
E-mail: info@avesyayincilik.com

Instructions for Authors

Instructions for Authors page is available in the printed version or can be accessed at www.jarem.org.

Material Disclaimer

Published content of JAREM is in authors' own responsibility. Taksim Training and Research Hospital, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

The journal is printed on acid-free paper.

Yazarlara Bilgi

Journal of Academic Research in Medicine-JAREM, çift-kör hakemli bir dergi olarak, tıp alanında yapılan deneysel, temel, özgün klinik çalışmaları; mezuniyet sonrası eğitim, olgu sunumları, tıp tarihi, yayın ve araştırma etiğiyle ilgili yazıları yayımlar. Editörlerin yazı seçiminde temel unsur olarak dikkate alacağı hakemler, yurt içi ve yurtdışında konusunda uzman olan dışı bağımsız kişilerden seçilir. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır.

Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için ilgili uluslararası anlaşmalara uygun etik komisyon raporu gerekmektedir. (Helsinki Declaration of 1975, revised 2008-<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, "Guide for the care and use of laboratory animals - www.nap.edu/catalog/5140.html)

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve oranlarını ve ilgili sorumluluklarını; ayrıca çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imzaları ile yayına katılmalarıdır. Araştırmalara kısmi de olsa yapılan nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarıyla yapıldığı dip not olarak bildirilmelidir. (ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu)

Makalelerin formatı "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" (<http://www.icmje.org/>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Orijinal Araştırmalar ve Derlemeler'in sunumu çalışma bildirim kılavuzlarına göre düzenlenmelidir: randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal değerli çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar için ARRIVE, randomize olmayan davranış ve halk sağlığına müdahale çalışmaları için TREND.

Orijinal Araştırma, hatta bazı Olgu Sunumları için genel etik kurallar çerçevesinde yayının yapıldığı kurumun yetkililerinin hazırladığı etik kurul onayı ya da eşdeğeri bir kabul yazısının sunulması şarttır. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğunda olup, Editör ve yardımcıların kaatlerini yansıtmaz.

Dergide basılması amacıyla gönderilen yazılar başka yerde yayınlanmamış olmalıdır. Daha önce bilimsel toplantılarda sunulan 200 kelimeyi geçmeyen özet yayınları, durumu açıklanmak koşulu ile kabul edilebilir.

İşlemleri yürütülüp karar aşamasına yaklaşmış olan yazıların, makul bir neden olmadan geri çekilme talebi "ret" kapsamına girmektedir. Yayına kabul edilen yazılar için birinci yazar, Türkçe ve İngilizce açısından olduğu gibi, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile düzeltmelerin Editörlerce yapılmasını kabul etmiş sayılır. Yazıların dergide yayınlanmak üzere kabul edilmesi için; atıf alabilme olasılığı, orijinal ve bilimsel akademik üst düzeyde olması ön koşuldur.

Genel Kurallar

Yazılar sadece derginin çevrimiçi makale kabul sistemi www.jarem.org üzerinden gönderilebilir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler dışında geriye gönderilmez. Tüm yazılar, Editör başta olmak üzere, Editör danışmanı ve yardımcıları, istatistik danışmanları ve en az iki hakem tarafından incelenir. Yazı konusunun en önde gelen otorü olan, fakat çalışmanın dışında olup yazarlarla ve kurumları ile ilişkisi-bilgisi olmayan üç kişinin ilk yazar tarafından hakem olarak önerilmesi dergi için çok önemlidir.

Editör, hakemlere yazıyı göndermeden önce aşağıda bildirilen biçimsel kurallara uygunluğunu araştırır. Düzeltmeler orijinal metinde değil, düzeltilmesi istenen bölümlerle kısıtlı olmalıdır. Yazılar gönderilmeden önce yazım ve çizim hatalarından tam olarak arındırılmalıdır.

Yazım Kurallarına uygun hazırlanmayan makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır.

Araştırma Yazıları

1. Özgün Araştırmalar: Yazının tamamı 5000 kelimeyi geçmemeli ve yalnızca anlamak için gerekli olan sayı ve içerikte tablo ve grafik desteği olmalıdır. Kaynakların 50'den az olması inandırıcılık için genelde yeterlidir.

1.1 Kapak sayfası: Birinci sayfadır ve ayrı MS Word dosyası olarak düzenlenir. Yazarların tam ve açık isimleri, son aldıkları akademik unvanlar ile 50 karakteri geçmeyecek şekilde yazının başlığı yazılır. Yazarların ilgili oldukları kurum, bölüm ve şehir sıra ile bildirilmelidir. Birden fazla yerde yapılan çalışmalar sembollerle açıklanır. Bu sayfanın altına yazışmaya yetkili ve düzeltmeleri yapacak yazarın açık adı, posta ve e-posta adresi, telefon ve faks numaraları yazılır. Ayrıca çalışma bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edildi ya da özeti yayınlandı ise açıklaması yapılır.

1.2 Orijinal araştırma makalesi için bölümlü özet: Makalenin tam metni Türkçe ise, Türkçe özeti minimum 200, maksimum 250 kelime; İngilizce özeti minimum 400-maksimum 500 kelime olmalıdır. Tam metni İngilizce olan yazılarda, İngilizce özeti minimum 200, maksimum 250 kelime; Türkçe özet minimum 400, maksimum 500 kelime olmalıdır. Bu uygulamanın amacı İngilizce ve Türkçesi yeterli olmayan (yerli ve yabancı) okuyucuların da dergiyi okuyabilmelerini sağlamaktır. Özetler; Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenmelidir. NLM MESH terimleri ile uyumlu 6 tane anahtar kelime bölümlü özeti altında verilmelidir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

1.3 Metin: Makale Başlığı, Giriş, Yöntemler (alt başlıklı), Bulgular, Tartışma, Çalışma kısıtlamaları ile Sonuçlar ve Kaynaklar kısımlarını içermelidir. Metnin özellikle yöntemler, bulgular ve tartışma kısmının alt başlıklara bölünmesi yararlı olabilir. Metin toplam 5000 kelimeyi geçmemeli ve Times New Roman yazım stili ile 12 puntoda yazılmalıdır. En son bölüme teşekkür yazılacak ise, ciddi bilimsel katkı dışında araştırmanın yürütülmesine önemli katkıda bulunanlarla, yazının son şeklinin verilmesine yardım edenler yazılır. Bu bilginin e-posta ile gönderilmesi gerekir veya ayrı MS Word dosyasında "Teşekkür Notu" olarak sisteme yüklenir.

1.4 İstatistiksel Analiz: Tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım tanımlanmalıdır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanıldığında zaman verilerin ortalaması±standart sapma olarak bildirilmesi gerekir. Parametrik olmayan testler için de Medyan (Minimum-Maksimum) veya Medyan (25inci ve 75inci persantiller) değerleri olarak bildirilmesi gerekir. İleri ve karmaşık istatistiksel analizlerde, göreceli risk (RR, relative risk), olasılık (OR, odds ratio) ve tehlike (HR, hazard ratio) oranları güven aralıkları (confidence intervals) ve p değerleri ile desteklenmelidir.

1.5 Kaynaklar: Metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve ayrı sayfada yazılır. Kişisel bilgi, yayınlanmamış veriler, "baskıda gibi" ulaşılamayan kaynaklar burada değil, metin içinde parantez ile sunulur. İki yıldan eski özetler kaynakçaya alınmaz; alınanlar parantezde (abstr.) şeklinde verilir. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Dergiler

Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus/Medline/PubMed listesine göre yapılır (dergilerin kısaltmaları için NLM tarafından her yıl yayınlanan MEDLINE dergilerin listesine <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresinden ulaşılabilir). Altı ve daha yazarlı makalelerde tüm isimler yazılır. Yedi ve fazla yazarlı olanlarda ilk altı isim yazılır ve "et al." ilave edilir. Yazar isimlerinden sonra, o yazının tam başlığı, yıl, cilt ve sayfalar sıralanır.

Yazarlara Bilgi

Örnek: Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.

Kitaplar

Kitap içinde bölüm: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak Editör (ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan makale: Bengissson S, Sotheman BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. P. 1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. *Post-hospital home health care: the elderly access and utilization* (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Elektronik formatta makale

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

1.6 Şekiller, Tablolar ve Resimler: Şekil ve resimler, hasta, doctor ve kurum isimleri gözükmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Metinden ayrı olarak, metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılarak verilir. Başlık ve alt yazılar ayrı bir sayfada sunulur. Grafiklerde yeteri kalınlıkta çizgi kullanılır. Böylece gerekli küçültmelerde kayıplar en aza iner. Genişlikler en fazla 9 ya da 18 cm. olmalıdır. Çizimlerin profesyonellerce yapılması faydalı olacaktır. Gri renkler kullanılmamalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda alfabetik sıra ile mutlaka açıklanmalıdır. Tablo ve Şekil başlıklarında ve tablonun yazı içinde anılmasında Roma rakamları kullanılmamalıdır. Metin, Tablo ve Şekillerde kullanılan ondalık sayılar nokta ile ayrılmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirmek amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır.

Video Görüntüler

Olgu Sunumları ve Özgün Görüntüler'de yer alan resimlere ek olarak video/hareketli görüntüler ve ekstra imaj/statik görüntüler aşağıdaki teknik özelliklerde gönderildiği takdirde web sayfamızda yayınlanacaktır.

1. İmaj/statik görüntü formatında sunumlar: JPG, GIF, TIFF, BMP
2. Video/hareketli görüntü formatında sunumlar: MPEG, VMF.
3. Dosya boyutu maksimum 2 MB olmalıdır.
4. Resimlerde ve özellikle video görüntülerinde doktor, kurum, şehir ve hasta tanımlamaları tümü ile silinerek gönderilmelidir.

Makalenizde yer alan tablolar, şekiller ve resimler için orijinal oldukları ayrıca bildirilmelidir. Orijinali dışında ve başka kaynaktan alındıklarında mutlaka alınan kaynağa atıfta bulunmalı ve alınan kaynağın "hardcopy" veya elektronik formatta versiyonları Telif Hakkı sahibinden (yayınevi, dergi veya yazar) alınan izinler ile birlikte Baş Editör ofisine sunulmalıdır. Kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar tüm makale türleri için geçerlidir.

Özel Bölümler

2. Derlemeler: Editör ofisinin kararıyla davetli yazarlar tarafından hazırlanabilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için son vardığı düzeyi an-

latan, tartışan, değerlendiren ve ileride yapılacak çalışmalara yön belirleyen düzeyde olmalıdır. Yazarının konusunda otorite olması ve atıfta bulunulmuş yazarlarının olması gerekir.

Bölümsüz özet: Araştırma makalelerindeki kelime sayıları burada da geçerlidir, sadece bölümlü olmayacaktır. NLM MESH terimleri (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> adresinde bulunabilir) ile uyumlu 6 tane anahtar kelime bölümlü özeti altında verilmelidir. Kelime sayısı 5000, kaynak sayısı 50 ile sınırlıdır.

3. Editöryel Yorum: Dergide çıkan bir araştırmanın o konunun otorite veya iyi değerlendirme yapan hakem tarafından kısaca değerlendirilmesi amacı güder. Sonunda; klinik anlam ve kısa özet bulunur.

4. Olgu Sunumları: Otörlerce de çok nadir görülen, tanıda ve tedavide güçlük gösteren ya da uygulamada genellikle gözden kaçtığı anlaşılan, yeni bir yöntem öneren, textbook'larda olmayan bilgileri içeren çok ilgi çekici ve öğretici sunular yayınlanabilir. Bu özelliklere sahip olgular sınırlı sayıda basılmaktadır. Video görüntüsü olanların basılma şansı yüksektir. Kaynak sayısı 10, içerik ise 700 kelime ile sınırlıdır. Özeti bulunmamakla birlikte İngilizce başlık içerir. Olgu sunumu formatı, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Sonuç başlıklarından oluşmaktadır.

5. Bilimsel Mektup: Yeni bilimsel buluş ve verileri duyurmayı amaçlayan, klinik açıdan önemli ancak ön bildiri niteliğinde olan yazılar bilimsel mektup olarak yayına kabul edilir. Bilimsel mektuplar içerik olarak alt başlıksız olup toplam 900 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynak sayısı 10, tablo ve resim sayısı ise 2 ile sınırlıdır.

6. Editöre Mektuplar: Derginin temel yayın amaçlarından birini oluşturmaktadır. Yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir yapıyı ya da noksanını tartışır. Yazarlar, yayınlanan makaleler hakkında yorum içeren mektuplar dışında da okurlarımızın ilgi alanlarına giren konular veya özellikle eğitici vakalar hakkında da Editöre Mektup formatında yorumlarını sunabilirler. Kaynak sayısı 5, metin ise 500 kelimeyi geçmemelidir, alt başlıkları bulunmaz.

7. Eğitim: Son yıllarda araştırma sonuçları ile kesinleşen, akademik düzeydeki eğitimde yerini alan ve klinik uygulamada yer bulan bilgiler ayrıntıları ile sunulur.

Bölümsüz özet: Araştırma makalelerindeki kelime sayıları burada da geçerlidir, sadece bölümlü olmayacaktır. NLM MESH terimleri (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> adresinde bulunabilir) ile uyumlu 6 tane anahtar kelime bölümlü özeti altında verilmelidir. Kelime sayısı 5000, kaynak sayısı 50 ile sınırlıdır.

8. Özgün Görüntü: Klinik bilime dayalı önemli bulguları yansıtan, hastalıkların temel mekanizmalarına ışık tutan, anormallikleri vurgulayan veya yeni tedavi yöntemlerini aydınlatan çarpıcı ve nadir görüntüler yayına kabul edilir. Video görüntüsü olanların basılma şansı yüksektir. Başlığı ile beraber tanımlayıcı metin ve resim alt yazıları (kaynaksız) toplam 250 kelimeyi geçmemelidir.

9. Tarihten Notlar: Türkiye için özellikle tıp tarihindeki önemli olayları açıklayan, hastalıkların tanı ve tedavisinin tarihi ile ilgili yeni bilgileri ortaya çıkaran makalelerdir. Yeni tarihsel bulgular konu ile ilgili uygun araştırma çalışmalarının sonucu olmalıdır. Tarihten notların içeriği altbaşlıksız olmalıdır ve metin 900 kelime kaynak sayısı ise 10 ile sınırlıdır.

10. Yayın Etiği: Derginin bu bölümünde yayın etiği ile ilgili aktüel bilgi ve yorumlara yer veren makaleler ve etik ihlali vakaları yayınlanır. Metin 900, kaynak sayısı ise 10 ile sınırlıdır.

Instructions to Authors

Journal of Academic Research in Medicine (JAREM), as a journal with double-blind reviewing process, publishes experimental, basic and original researches conducted in the field of medical sciences; post-graduate training reports, case reports, and articles on history of medicine, and publication and research ethics. Reviewers whom opinions are of priority in the decision of approval are selected by the editors among independent local and international individuals that have specialized on their respective fields. The journal is published three times per year; in April, August and December.

An approval of research protocols by an ethical committee in accordance with international agreements (Helsinki Declaration of 1975, revised 2008-<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, "Guide for the care and use of laboratory animals - www.nap.edu/catalog/5140.html) is required for experimental, clinical and drug studies.

All submissions must be accompanied by a signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors and a statement declaring the absence of conflict of interests. Any institution, organization, pharmaceutical or medical company providing any financial or material support, in whole or in part, must be disclosed in a footnote (ICMJE Disclosure Form for Potential Conflict of Interest(s)).

Manuscript format must comply with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" (<http://www.icmje.org/>).

The presentation of Original Researches and Reviews must be designed in accordance with trial reporting guidelines: randomized study-CONSORT, observational study-STROBE, study on diagnostic accuracy-STAR, systematic reviews and meta-analysis PRISMA, animal experimental studies-ARRIVE, non-randomized behavioural and public health intervention studies-TREND.

An approval of ethic committee or an equivalent acceptance letter prepared by the officials of the institution in accordance with general ethics is mandatory for Original Research and even for some of the Case Reports. The concept and suggestions presented in the manuscript are the sole responsibility of the authors and do not reflect the opinions of Editor and his/her associates.

Manuscripts sent for publication must not have been previously published elsewhere. Abstracts that have been previously presented in scientific congresses and not exceeding 200 words can be accepted providing the explanation of the condition.

Withdrawal requests without a reasonable cause for papers approaching decision process are "rejected". First author of the manuscripts accepted for publication agrees that corrections both in English and Turkish versions are to be made by the Editors on condition that this will not cause a major change in the document.

Citation potential, being original and having high scientific and academic value are prerequisite for the acceptance of manuscripts for publication.

General Terms

Manuscripts can only be submitted through online manuscript submission system at www.jarem.org. Rejected manuscripts are not returned to authors except artistic pictures. All papers are reviewed by Editor being in the first place, Editor Consultant and associates, statistical consultants and by at least two reviewers. It is particularly important for the journal that first author suggests three individuals as reviewers who are reputable on the subject and who are not related to and unaware of the authors and their institutions.

Editor decides whether the paper conforms to the style stated below before sending the manuscript to the reviewers. Corrections must not be made on original text and must be restricted with the sections requested for revision. Any spelling or drawing errors must be corrected before sending the manuscript to the reviewers.

Articles not conforming to the instructions will not be taken into consideration.

Research Articles

1. Original Research: Full text of the paper should not exceed 5000 words and should include tables and graphs in sufficient number and content to allow understanding. Number of references being less than 50 is sufficient for plausibility.

1.1 Title page: It is the first page of the manuscript and prepared separately as MS Word document. It must include full names of the authors; highest academic degrees and the title of the article not exceeding 50 characters. Affiliations of the authors, departments and city names must be stated in order. Studies conducted in more than one centre must be marked with symbols. Full name, postal and e-mail addresses, phone and fax numbers of the author responsible for correspondence and corrections must be stated at the bottom of this page. It must be also explained if the study was previously presented in a scientific congress in accordance with aforementioned terms or if the abstract was published.

1.2 Structured abstract for original research article: If full text of the manuscript is in Turkish, it must include a Turkish abstract of 200-250 words; and an English abstract of 400-500 words.

For full text manuscripts in English, English abstract must be 200-250 words; and Turkish abstracts must be 400-500 words.

The aim here is to allow readers having poor English or Turkish (native and foreign) to utilize the journal.

Abstracts must be structured as to include subheadings of Objective, Methods, Results and Conclusion.

6 keywords compatible with NLM MESH terms should be included following abstract (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

1.3 Text: The text must include; Title, Introduction, Methods (with subheadings), Results, Discussion, Limitations of the study, and References. It may be useful to divide methods, results and discussion sections into subheadings. The text must not exceed 5000 words and should be written in Times New Roman, 12 point font. If acknowledgements will be included at the end of the manuscript, those contributed to the conduction of the study or assisted in finalizing the document are mentioned apart from those having substantial scientific contribution. This information must be sent by e-mail or uploaded to the system in a separate MS Word document with the name of "Acknowledgements".

1.4 Statistical Analysis: Analysis must be performed in accordance with statistical data reporting rules in medical journals (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Software used in statistical analysis must be stated. If parametric tests are used for the comparison of continuous variables, data must be presented as mean±standard deviation. For non-parametric tests, Median (Minimum-Maximum) or Median (25th and 75th percentile) values must be indicated. In advanced and complicated statistical analyses, relative risk (RR), odds ratio (OR) and hazard ratio (HR) must be supplemented with confidence intervals (CI) and p values.

1.5 References: Are numbered consecutively in the order cited in the text and are typed in a separate page. Inaccessible references such as personal information, unpublished data, "in press" are not typed in the references section but cited in parenthesis within the text. Abstracts published two years ago are not included in references; if included, they must be written as (abstr.) in parenthesis. Authors are responsible for the accuracy of the references.

Journals

Journal names must be abbreviated according to the list of Index Medicus/Medline/PubMed (the list of MEDLINE journals and their abbreviations published annually by NLM can be accessed at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). All author names are listed for articles having less than 6 authors. If the article contains 7 or more authors, names of the first 6 authors are written and followed by "et al.". Names of the authors are followed by the title of the manuscript, year, volume and page numbers.

Instructions to Authors

Example: Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.

Books

Section in a book: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-85.

Book with single author: Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Editor(s) as author: Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Article presented at a meeting: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. P. 1561-5.

Scientific or technical report: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Thesis: Kaplan SI. *Post-hospital home health care: the elderly access and utilization* (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Manuscript in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

1.6 Figures, Tables and Pictures: Figures and images must be prepared as not to include names of the patient, doctor and the institution. They must be provided separately from the document and numbered according to their sequence within the text. Legends and footnotes are typed in a separate page. The drawings in the graphs must be in sufficient thickness. Therefore, loss of detail will be minimal while zooming out. The width should be maximum 9 or 18 cm. It may be useful if the drawings are made by professionals. Grey colour should not be used. Abbreviations must be defined below in alphabetical order. Roman numbers should not be used in Tables and Figure Captions and in the citation of the tables within the text. Decimal numbers in the text, Tables and Figures must be given with a point. The tables should be prepared to make the text more explanatory and understandable and should not repeat the text.

Video Images

In addition to images in the Case Reports and Original Images; video images/motion pictures, extra images/static images will be published at our website if they comply with the following technical requirements.

1. Presentations in image/static image format: JPG, GIF, TIFF, BMP
2. Video images/motion pictures: MPEG, VMF.
3. File size must be maximum 2 MB.
4. Names of doctor, institution, city, and patient and descriptions in the images and particularly in video images must be deleted before sending.

Originality of the tables, figures and images in your manuscript must be stated. If a material is used from another source, either the original source or a source citing the original one, the source must be cited; hardcopy or electronic versions must be obtained from Copyright owner (publication house, journal or author) and presented to the Editor in Chief with the permissions. Terms relevant to the references, figures and tables are applicable to all types of articles

Specific Sections

2. Reviews: Can be prepared by the invited authors upon decision of the Editorial Office. An information or a subject must explain, discuss, and evaluate the latest level that has been reached and must be at a particular degree directing the future studies in order to be used in clinic. The author

must have a high reputation in his/her field and must have published manuscripts that have been cited.

Unstructured abstract: Word counts determined for research articles are also applicable herein but they will be unstructured. 6 keywords compatible with NLM MESH terms (available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) should be included following abstract. They are limited to 5000 words and 50 references.

3. Editorial Note: The purpose of editorial note is to make brief evaluation of the published research by reputable authors on that particular field or by reputable reviewers. Clinical significance and short summary is included at the end of the text.

4. Case Reports: Intriguing and informative case reports including very rare conditions even for other authors or those representing challenges in the diagnosis and treatment or overlooked conditions in practice or those offering new therapies, involving information that are not even present in the textbooks can be published in the journal. Such case reports are published in limited numbers. Those containing video images have higher chance of publication. Number of references is limited to 10 and the text is limited to 700 words. Includes an English title but does not include an abstract. Case report contains the subheadings of Introduction, Case Report, Discussion and Conclusion.

5. Scientific Letter: Manuscripts that aim to announce scientific discoveries and data or preliminary reports that are of clinical significance are accepted for publication as scientific letter. Scientific letters do not contain subheadings and should not exceed 900 words. Number of references should be limited to 10 and the number of tables and figures should be limited to 2.

6. Letters to the Editor: Are one of the major aims of publication of the journal. The significance of a published manuscript or overlooked or missed aspects are discussed. Apart from letters commenting on the published manuscripts, authors can present their comments on subjects attracting the readers' interest or on educational cases in the form of Letters to the Editor. Number of references should not exceed 5 and the text should be limited to 500 words; the text does not contain subheadings.

7. Education: Scientific knowledge that has been proved with the results latest research, that set out in academic training, and that taken a place in clinical practice is presented in details.

Unstructured abstract: Word counts determined for research articles are also applicable for this section; but this will be unstructured. 6 keywords compatible with NLM MESH terms (available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) should be included following abstract. The text should be limited to 5000 words and number of references is limited to 50.

8. Original Images: Striking and rare images reflecting important findings in clinical sciences, shedding light on basic mechanisms of the diseases, emphasizing the abnormalities or revealing new treatment methods are accepted for publication. Those containing video images have higher chance of publication. Figure caption, legends, and footnotes (without reference) should not exceed 250 words.

9. Historical Notes: Historical notes are the articles that enlighten important events in the history of medicine and elucidate new information on the historical progress of the diagnosis and treatment of diseases. New historical discoveries must be the results of appropriate researches conducted on the subject. The content of historical notes should not contain subheadings and be limited to 900 words and 10 references.

10. Publication Ethics: Articles providing contemporary information and comments on publication ethics and cases of violation of ethics are published in this section of the journal. The text is limited to 900 words and the number of references is limited to 10.

İçindekiler / Contents

Özgün Araştırmalar / Original Investigations

- 1 Orbital Dermoid Kistler
Orbital Dermoid Cysts
Fadime Nuhoğlu, Fatma Esin Özdemir, Yeliz Acar, Kadir Eltutar, İstanbul, Türkiye
- 4 Migrenli Hastalarda Homosistein Düzeyleri
Homocystein Levels in Migraine Patients
Suna Özlem Mutlu Sarı, Fazilet Hız, Semra Bilge, Arif Çelebi, Rize, İstanbul, Türkiye
- 8 The Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids and Sesame Oil on Cyclosporine-A Induced Liver Apoptosis
Siklosporin-A ile İndüklenen Karaciğer Apoptozuna Karşı Omega-3 Yağ Asitleri ve Susam Yağının Koruyucu Etkileri
Azize Yasemin Göksu Erol, Aziz Bülbül, Gülcan Avcı, Mehmet Özdemir, Özlem Akkaya, Afyon, Turkey
- 12 Benign Prostat Hiperplazisinin Tedavisinde Transüretral Elektrovaporizasyonun Etkinliği: 3. Yıl Sonuçlarımız
The Efficacy of Transurethral Electro vaporisation in Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of 3rd Year
Aydın İsmet Hazar, M.B. Can Balcı, Memduh Aydın, Onur Fikri, Arif Özkan, Barış Nuhoğlu, İstanbul, Türkiye
- 15 Fibular Non-Vascularized Graft Might be a Practical Solution for Treatment of Osteopenic Humeral Shaft Non-union in Elderly Obese Patients
Yaşlı Obez Hastalardaki Kaynamayan Osteopenik Humerus Şaft Kırıklarında Nonvaskülerize Fibula Grefti Pratik Bir Çözüm Olabilir
Ayhan Kılıç, Armağan Arslan, Harun Mutlu, Engin Çetinkaya, Cüneyt May, Atilla Sancar Parmaksızoğlu, İstanbul, Turkey
- 18 Kliniğimizde Gerçekleşen 11561 Doğumdaki Bebek Cinsiyetinin Makrozomi ve Sezaryen Oranı ile İlişkisi
The Relation Between Gender of Babies, Macrosomia and Cesarean Ratio in 11561 Deliveries in Our Clinic
Ayşe Ender Yumru, Burcu Dinçgez, Banu Öndeş, Naz Atalay, İstanbul, Türkiye

Derleme / Review

- 21 Yenidoğan ve Bebeklik Döneminde Gastroözefageal Reflü
Gastroesophageal Reflux in Newborn and Infants
Sinan Uslu, Ali Bülbül, İstanbul, Türkiye

Olgu Sunumları / Case Reports

- 26 Varis Operasyonu Sonrası Masif Pulmoner Emboli'de Trombolitik Tedavi
Thrombolytic Treatment of Massive Pulmonary Embolism as a Complication of Varicose Vein Surgery
Berk Özkaynak, Nihan Kayalar, Adil Polat, Bülent Mert, Funda Gümüş, Mustafa Bora Forsak, Seçkin Saroğlu, Cihan Yücel, Vedat Erentuğ, İstanbul, Konya, Türkiye
- 28 Onüç Aylık Çocukta Osteoid Osteomanın Jamshidi ile Eksizyonu: Olgu Sunumu
Osteoid Osteoma in a 13-Month-Old Infant Excised with Jamshidi: Case Report
Fuat Bilgili, İsmet Bilgi, Halil Polat, Serdar Kamil Çepni, Yavuz Selim Kabukçuoğlu, İstanbul, Türkiye

Özgün Görüntü / Original Image

- 32 Uterusta Dev Myom
Giant Uterine Leiomyoma
Banu Öndeş, Ayşe Ender Yumru, Burcu Dinçgez, İstanbul, Türkiye

Editörden / Editorial

JAREM'in ilk sayısına hoş geldiniz.

Uzun yıllardan bu yana Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından başarıyla yayınlanan Taksim Tıp Dergisi'ni, yeni bir heyecan, yayıncılık konusunda deneyimli bir ekip ve daha güncel bir formatla; lokal bir dergiden ziyade daha geniş kitlelere hitap eden uluslararası bir dergiye dönüştürmek amacıyla JAREM adıyla karşınızdayız.

Dergimizin kısa vadede Türkiye, uzun vadede ise uluslararası alanda önemli bir tıp dergisi olması en büyük hedefimizdir. Bu amaçla ulaşmak için yayın dilinin İngilizce'yi de kapsamaya gerektiğini düşündüğümüzden dergimiz hem Türkçe hem de İngilizce makale kabul edecektir. Böylelikle ülkemiz araştırmacılarının Türkiye'de yaptıkları ancak bazı uluslararası dergilerde çeşitli sebeplerle yayınlamadıkları makaleleri Türkçe'ye çevirme ihtiyacı duymadan dergimizde değerlendirmeye alınabilecektir. Ayrıca bu sayede yabancı bilim insanları tarafından hazırlanan yayınlar da dergimizde basılabilecektir.

Tamamen gönüllülük esasına dayalı ve amatör ruhlu bir ekip çalışmasının ürünü olan JAREM'in yayınlanmasında bizi cesaretlendiren ve sonsuz desteklerini esirgemeyen Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimisi Sayın Cengiz Yumru başta olmak üzere katkı sağlayan tüm bilim insanlarına ve dergimizin yayına hazırlanmasında teknik olarak her zaman bize yol gösteren AVES Yayıncılık'tan Sayın İbrahim Kara'ya teşekkür ederiz.

JAREM'in ilginiz, katkı ve eleştirilerinizle daha üst seviyeye çıkacağına inanıyoruz.

Esenlik dileklerimizle.

Barış Nuhoğlu
Baş Editör / Editor-in-Chief

Orbital Dermoid Kistler

Orbital Dermoid Cysts

Fadime Nuhoğlu, Fatma Esin Özdemir, Yeliz Acar, Kadir Eltutar

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Orbitanın benign konjenital koristomları olan dermoid kistlerinin kliniği ve cerrahi insizyon seçeneklerini değerlendirmek.

Yöntemler: 2007-2011 tarihleri arasında orbital dermoid kist ön tanısıyla kitle eksizyonu yapılan ve histopatolojisinde dermoid kist çıkan, 17 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Bütün olgulara ön segment ve fundus muayenesi yapıldı. Radyolojik inceleme (Orbital MR- BT) yapıldı. Cerrahi, hasta yaşı ve tercihine göre genel yada lokal anestezi altında uygulandı. Postoperatif spesmenler histopatolojik olarak incelendi. Sonuçlar, klinik ve yapılan cerrahi insizyon özelliklerine göre değerlendirildi. Ortalama takip süresi 7.9 ay (6 ay-12 ay) idi.

Bulgular: Yaş ortalaması 23.4 yaş (2-63 yaş) olan hastaların 11'i kadın (%64.7), 6'sı erkek (%35.3) idi. İnsizyon 5 olguda sulkus hizasından, 12 olguda kaş hizasından yapılarak insizyon skarı gizlendi. On beş olguda kist kapsülüyle birlikte rüptüre edilmeden total olarak çıkarıldı. İki olguda ise kist rüptüre oldu. Rüptüre olan olgularda inflamasyon gelişti fakat nüks görülmedi. İnsizyon alanında hiçbir olguda ciddi skar görülmedi. Dermoid kistlerin yerleşim yeri %70.6'sında (12 olgu) üst temporalde, %17.6'sında (3 olgu) üst nasalde, %11.8'inde (2 olgu) üst kapak sulkusunda izlendi. Tüm olguların 11'i (%64.7) pediatrik yaş grubunda (16 yaş altı) idi.

Sonuç: Orbitanın dermoid kistlerinin, olgularımızda daha sık olarak pediatrik popülasyonda ve üst temporal yerleşimli olduğu saptanmıştır. Standart tedavi kistin rüptüre edilmeden total eksizyonudur. Dermoid kistin yerleşim yerine göre değişmekle birlikte sıklıkla kapak sulkusu yada kaş cildine yakın olması nedeniyle gizleyici insizyon yapmak mümkündür. (*JAREM 2011; 1: 1-3*)

Anahtar Sözcükler: Dermoid kist, koristom, eksizyon, orbital tümör, insizyon

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinic and surgical treatments of dermoid cysts, as benign choristomas in orbita.

Methods: Seventeen patients who had orbital dermoid cyst surgery between 2007-2011 were investigated retrospectively. Dermoid cysts that were located around the orbit were included. The ones that developed inside the orbit and on the conjunctiva were excluded. All patients were examined by the biomicroscope, for anterior segment and fundus inspection and also their orbital MR-CT images were obtained. Operations were performed under general or local anesthesia, according to the patients' ages and personal choices. Incisions were performed on the eyebrow or upper eyelid sulcus to hide incision scars. Specimens were inspected pathologically. Oral amoxicilline + clavulanic acid was ordered 1 g (2x1) for adults and 25/3.6 mg/kg/day for children; and oral antiinflammatory, naproxen 550mg was ordered twice a day for adults and ibuprofen 20mg/kg/day for children. Tobramisin eye-drops 5x1 and tobramycine cream only once before sleep was ordered for all patients postoperatively. Sutures were removed on the postoperative seventh day. Massage with tobramycine cream 3x5 minutes for 3 months was advised if the incision scar was significantly noticeable. Scars were graded according to patients' satisfaction. (very good-rewarding-poor) If very good or rewarding, the operation was considered successful. Mean follow-up time was 7.9 (6-12) months. All results were analysed according to the clinical and surgical methods performed.

Results: Mean age was 23.4 years (2-63). 6 (34.3%) of patients were male, 11 (64.7%) were female. Incisions were performed in the sulcus in 5 patients, in the eyebrow in 12 to hide incision scars. Cysts were excised totally with the capsule in 15 cases. In 2 patients cysts were ruptured. For these cases, cyst were immobile and adhered to the cranial periosteum. Inflammation occurred in these cases but no relapse was noted. No serious scar developed on incisions. Dermoid cysts were on the superior and temporal region of the orbit in 70.6% (12) of patients, on the superior and nasal region in 17.6% (3) and on the sulcus of the superior eye-lid in 11.8% (2). 11 (64.7%) of all patients were pediatric cases (under 16 years). Dermoid cyst size was less than 1x1cm in five cases, and larger in 12 patients. 14 of patients were very good or satisfied and 4 were rewarding, according to the satisfaction grading scale. These 4 patients' dermoid cysts were greater than 1x1 cm size (Image 1-4). None of the patients were dissatisfied.

Conclusion: Orbital dermoid cysts may cause serious complications although these are rarely encountered. Most orbital dermoid cysts were in pediatric cases and developed on the superior and temporal region of the orbit. The main treatment is total excision of the cyst without rupture. Making the incision on the sulcus or the edge of eyebrow is ideal in order to hide the incision scar. (*JAREM 2011; 1: 1-3*)

Key Words: Dermoid cyst, choristoma, excision, orbital tumor, incision

GİRİŞ

Dermoid kist, gestasyonun 3-5 haftasında yüzey ektoderminin alttaki dokulardan ayrılmasındaki yetersizlik, ektoderm kalıntılarının yüzeyden ayrılması veya implantasyonu sonucu sütür hattına sıkışmış olan ektodermal kalıntılardan geliştiği düşünülen gelişimsel koristomatöz lezyondur (1). Skuamöz epitel ile çevrelenmiş olup duvarında dermal ekler, lümeninde keratin ve saç vardır. Bu tümörlerin genetik ve kalıtsal yapısı tartışmalıdır (2). Hormonal et-

kiler de dahil olmak üzere fizyokimyasal birçok neden predispozan faktör olarak öne sürülmektedir (1).

Vücutta herhangi bir yerde gelişebilir. Tüm dermoid kistlerin %7'si baş ve boyun bölgesindedir. Bunlarında büyük bir kısmı orbita çevresindedir (%60) (3). Tüm orbital kistlerin yaklaşık %3-9'u ve primer orbital tümörlerin ise yaklaşık %0.04-0.6'sını oluşturur (4, 5). Dermoid kistler sıklıkla orbitanın superotemporalinde yerleşim gösterirler. Kistin yerleşim yeri, büyüklüğü ve kist ile ilişkili anormalliklere bağlı

olarak proptozis, diplopi ya da göz hareketlerinde kısıtlılık görülebilir (6). Yüzeysel olguların %60'ı üst dış kadranda iken, %25'i içte, %6'sı da derin temporal fossadan köken alır (7). Orbital dermoid kistleri eksizyon sonrası estetik sorunlar yaratabilmektedir.

Bu çalışmada göz çevresindeki dermoid kistlerin lokalizasyonuna göre kliniğini ve cerrahi insizyon seçeneklerini değerlendirmeyi ve estetik görünümüne etkisini amaçladık.

YÖNTEMLER

Bu çalışmada 2007-2011 tarihleri arasında orbital dermoid kist ön tanısıyla kitle eksizyonu yapılan ve histopatolojisinde dermoid kist çıkan, 17 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Orbita çevresinde yerleşen dermoid kistler çalışmaya dahil edildi. Orbita içinde yer alan ve konjonktival olan dermoid kistler çalışmaya dahil edilmedi. Bütün olgulara ön segment ve fundus muayenesi yapıldı. Radyolojik inceleme (Orbital MR-BT) yapıldı. Cerrahi, hastanın yaşı ve tercihine göre genel yada lokal anestezi altında uygulandı. Lokal anestezi Lidokain HCL+Epinefrin ile yapıldı. İnsizyon, cilt skarını gizleyebilmek amacı ile dermoid kistin yerleşim yerine göre kaş veya kapak sulkusundan yapıldı. Ciltaltı ve cilt sütürasyonunda 6/0 vicryl kullanıldı. Cilt subkutiküler olarak sütüre edildi. Postoperatif spesmenler histopatolojik olarak incelendi. Postoperatif oral antibiyotik Amoksisilin+klavulanik asit; erişkinlerde 1gr (2x1), çocuklarda 25/3.6 mg/kg/gün ve oral antiinflamatuar erişkinlerde Naproksen 550mg (2x1), çocuklarda ibuprofen 20mg/kg/gün, topikal antibiyotik tobramisin damla 5x1, tobramisin pomad gece uygulandı. Sütür alımı postoperatif 7. günde yapıldı. Sütür alımından sonra skarı belirgin ise tobramisin pomad ile 3x5 dakika, 3 ay masaj önerildi.

Hastaların cilt skarları hasta memnuniyetine göre değerlendirildi. Hasta memnuniyeti çok iyi, tatmin edici, kötü olmak üzere sınıflandırıldı. Hasta memnuniyeti iyi ve tatmin edici olanlar başarılı kabul edildi. Sonuçlar, klinik ve yapılan cerrahi insizyon özelliklerine göre değerlendirildi. Ortalama takip süresi 7.9 ay (6 ay-12 ay) idi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 23.4 yaş (2-63 yaş) olan hastaların 11'i kadın (%64.7), 6'sı erkek (%35.3) olan toplam 17 olgu değerlendirildi. Tüm olguların 11'i (%64.7) pediatrik yaş grubunda (16 yaş altı) idi. Tüm hastaların orbital grafilerinde dermoid kist ön tanısı konmuştu. Dermoid kistlerin yerleşim yeri %70.6'sında (12 olgu) üst temporalde, %17.6'sında (3 olgu) üst nasalde, %11.8'inde (2 olgu) üst kapak sulkusunda izlendi. Olguların 5'inde insizyon sulkusdan, 12'sine ise kaş hizasından yapılarak insizyon skarı gizlendi. On beş olguda kist kapsülüyle birlikte rüptüre edilmeden total olarak çıkarıldı. İki olguda ise kist rüptüre oldu. Bu olgularda kitle immobil ve kemik periostuna yapışıktdı. Rüptüre olan olgularda inflamasyon gelişti fakat nüks görülmedi. İnsizyon alanında hiçbir olguda ciddi skar görülmedi. Dermoid kistin büyüklüğü 5 olguda 1cmx1cm altında, 12 olguda ise 1cmx1cm üzerindedi. Olguların 14'ünde skar sorgulaması çok iyi, 4 olguda ise tatmin ediciydi. Hasta memnuniyeti kötü olan olgu yoktu. Bu dört olgunun dermoid kist büyüklüğü 1x1cm üzerinde olan gruptaydı (Resim 1-4).

TARTIŞMA

Orbital dermoid kistlerin %40'ı 15-40 yaşları arasında tanı alır (4, 8). Dermoid kistlerin boyutları, epitelyal dökülmeler ve glandüler sal-



Resim 1. Ondört yaşındaki olgumuzda sol temporalde dermoid kist



Resim 2. Aynı olguda dermoid kistin kaş insizyonundan çıkarılışı

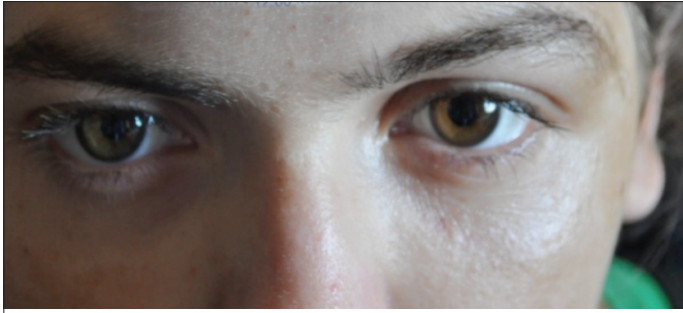


Resim 3. Çıkarılan dermoid kist

gılar ile yavaş yavaş artış gösterirler. Lümen içindeki debrisin aşırı birikimi dermoid kistlerin gerilmesine ve kist duvarının zayıflamasına yol açar. Maligniteye dönüşmesi nadir görülür (4).

Orbital dermoid kistler nadir olmasına rağmen tedavi edilmediği takdirde yıkıcı komplikasyonlara yol açabilmektedir. Dermoid kistler; içeriklerinden olabilecek kaçaklar ile çevre dokularda iritasyon ve enflamasyona neden olabileceğinde bütün olarak çıkarılmalıdır (8).

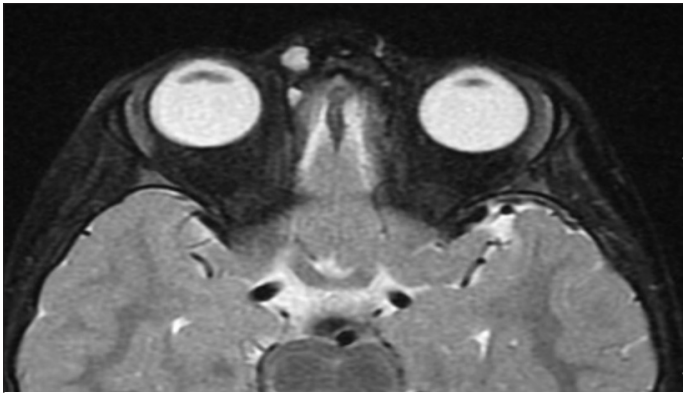
Pryor ve arkadaşlarının çalışmasında, 49 pediatrik dermoid kistin çoğunun periorbital bölgede olduğu görülmektedir. Bu çalışmada dermoid kistler, %61 olguda periorbital bölgede, %16 olguda na-



Resim 4. Postoperatif 1. hafta cilt insizyonunun görüntüsü



Resim 5. Kırküç yaşındaki olgumuzun sağ temporaldeki dermoid kistin BT görüntüsü



Resim 6. Kırküç yaşındaki olgumuzun Preoperatif sağ temporaldeki dermoid kistin MR görüntüsü

zal orta hattında ve altında olduğu gözlenmiştir. Yerleşim yeri olarak daha sıklıkla lateral kantus, ikinci olarak medial kantus, daha az olarak frontozygomatik ve frontoetmoidal sütün hattında izlenmiştir (9).

X-ray, BT, MR ve ultrasonografi ile dermoid kistlerini, benign ve malign tümörlerden ayırıcı tanısını yapmak mümkündür. Çocuklarda dermoid kistleri mukosel, ensefalosel, sebace gland kistleri ile ekinokokkal kistlerden ayırt etmek önemlidir. Erişkinlerde ise özellikle ilerleme öyküsü varsa tiroid oftalmopatiden, lakrimal gland tümörü, primer ve metastatik tümörlerden ayırdetmek önemlidir (10, 11) (Resim 5, 6).

Çalışmamızda orbitanın dermoid kistleri, daha sık olarak pediatrik popülasyonda ve üst temporal yerleşimli olduğu saptanmıştır. Standart tedavi kistin rüptüre edilmeden total eksizyonudur. Dermoid kistin yerleşim yerine göre değişmekle birlikte sıklıkla kapak sulkusu yada kaş cildine yakın olması nedeniyle gizleyici insizyon yapmak mümkündür.

Sonuç olarak, periorbital bölgenin dermoid kistlerinin yerleşim yerleri gizleyici insizyonlara yakınlığı nedeni ile skarın gizlenerek daha estetik görünüm elde edildiği belirlenmiştir. Sulkus ve kaş insizyonları skarı gizlemek için idealdir.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Shields JA, Shiells CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. Ophthalmology 2004; 111: 997-1008. [CrossRef]
2. Yalaz M. Orbitanın kistik tümörleri. Temel Oküler Onkoloji TOD. Birinci baskı 2008; 287-304.
3. Pryor S, Lewis JE, Weaver AL, Orvidas LJ. Pediatric dermoid cyst of the head and neck. Otolaryngology Head and Neck Surgery 2005; 132: 938-42. [CrossRef]
4. Jakobiec FA, Bonanno PA, Sigelman J. Conjunctival adnexal cysts and dermoids. Arch Ophthalmol 1978; 96: 1404-9. [CrossRef]
5. James A. In Henderson's orbital tumors. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
6. Yeola M, Johrapurkar SR, Bhole AM, Chawla M, Chopra S, Paliwal A. Orbital floor dermoid: an unusual presentation. Indian J Ophthalmol 2009; 57: 51-2. [CrossRef]
7. Rootman J. Structural lesions. In disease of the orbit. A multidisciplinary approach. Lippincott Williams & Wilkins, second ed. 2003; 11: 417-36.
8. Karatza EC, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr. Calcified orbital cyst simulating a malignant lacrimal gland tumor in an adult. Ophthalmol Plast Reconstr Surg 2004; 20: 397-9. [CrossRef]
9. Pryor SG, Lewis JE, Weaver AL, Orvidas LJ. Pediatric dermoid cysts of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132: 938-42. [CrossRef]
10. Shawda SJ, Moseley IF. Computed tomography of orbital dermoids: a 20-year review. Clin Radiol 1999; 54: 821-5. [CrossRef]
11. Jung W, Ahn K, Park M, Kim J, Hahn S. The radiological spectrum of orbital pathologies that involve the lacrimal gland and the lacrimal fossa. Korean J Radiol 2007; 8: 336-42. [CrossRef]

Migrenli Hastalarda Homosistein Düzeyleri

Homocystein Levels in Migraine Patients

Suna Özlem Mutlu Sarı¹, Fazilet Hız², Semra Bilge², Arif Çelebi³

¹Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Rize, Türkiye

²Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Migren, disabilite oluşturan tekrarlayıcı baş ağrısı atakları ve otonom sinir sistemi bozukluğu ile karakterize yaygın, kronik bir bozukluktur. Migren semptomlarının oluşumundan vasküler değişiklikler sorumludur. Genç serebral iskemi olgularında migren birlikteliği dikkat çekmektedir. Hipertansiyon, tromboz, ateroskleroz, miyokard infarktüsü ve iskemik inme gibi iskemik vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu patolojiye sahip hastaların bazılarında yüksek plazma homosistein düzeyleri saptanmaktadır. Bu nedenle, auralı ve aurasız migrenli olgularda migren-iskemik inme ilişkisinde olası bir nedensel faktör olan hiperhomosisteineminin varlığını araştırdık.

Yöntemler: Çalışmaya International Headache Classification-II kriterlerine göre ilk kez auralı ve aurasız migren tanı kriterlerini dolduran toplam 66 migren hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşdeğer 66 kontrol grubu kişiler alındı. Her iki grupta plazma homosistein değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu olguların yaş ortalaması 35 idi. 21 erkek, 45 kadın olgudan oluşan iki grup arasında homosistein ortalamalarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.227$). Migrenli hastaların 29'u auralı, 37'si aurasız idi. Auralı migren hastalarında homosistein ortalaması 11.99, aurasız migren hastalarında 10.16 idi ($p=0.223$). Homosistein düzeyi yüksek olan migrenli hasta sayısı auralı grupta 8 (auralıların %27.6'sı) aurasız grupta 6 (aurasızların %16.2'si) idi. Erkek hasta grubunda homosistein ortalaması, kadın hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.02$). Migren tipleri arasında, yaş, atak sayısı ve süresinde istatistiksel farklılık saptanmadı. Aile öyküsü olanlarda auralı hasta sayısı 21, aurasız hasta sayısı 18 ve aile öyküsü olmayanlarda auralı hasta sayısı 8, aurasız sayısı 19 idi. Kadınlarda atak sayısının, erkeklere göre anlamlı derecede fazla olduğu ($p=0.015$) ve atak sürelerinin de, kadınlarda erkeklerden anlamlı oranda uzun sürdüğü görüldü ($p=0.11$). Kontrol grubu, auralı ve aurasız migren hastalarının homosistein değerleri ile karşılaştırıldı. Her iki grupta homosistein ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.664$).

Sonuç: Bu çalışmada, auralı ve aurasız migren hastaları arasında ve kontrol grubu ile total migren hastalarında hiperhomosisteinemi yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç olgu sayılarımızın az olmasına bağlanabilir ve daha geniş popülasyonlu çalışmaların gerekliliğini desteklemektedir. (JAREM 2011; 1: 4-7)

Anahtar Sözcükler: Migren bozuklukları, homosistein, cinsiyet

ABSTRACT

Objective: Migraine is a common chronic disease, characterised by the recurrence of disabling headache attack, and autonomic nervous system dysfunction. Integrated neurovascular theories have been appropriated in the migraine pathophysiology. Vascular changes are responsible for the formation of migraine symptoms. Migraine association is remarkable in young cerebral ischemia cases. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for vascular diseases such as thrombosis, atherosclerosis, myocardial infarct and ischemic stroke. High homocysteine levels in some patients with this pathology have been determined. Therefore, we investigated hyperhomocysteinemia, which is a probable causal factor of the relationship between migraine and ischemic stroke in patients with migraine with or without aura.

Methods: Sixty-six migraine patients who fulfilled International Headache Classification- II criteria of migraine with or without aura and 66 sex and age matched controls were included this study. Plasma homocysteine levels were compared in both groups.

Results: Mean age for both patient and control groups was 35 and there were 21 men and 45 women cases in each group. As average homocysteine levels compared in both groups there was no significant difference ($p=0.227$). There were 29 migraine with aura and 37 migraine without aura patients in the patient group. Mean homocysteine levels are 11.99 in migraine with aura, and 10.16 in migraine without aura ($p=0.223$). 8 cases of migraine with aura (27.6% of migraine with aura) and 6 cases of migraine without aura (16.2% of migraine without aura) had homocysteine levels above the upper limit. Mean homocysteine levels of male patients were significantly higher than female patients ($p=0.02$). We did not determine any statistically significant differences between migraine types in terms of age, number of attacks and attack duration. Within the group who had a positive family history, the number of patients with aura was 21 and without aura was 18. On the other hand, in the negative family history group, the number of patients with aura was 8 and without aura was 19. In comparison between the number of attacks, we established that the number of attacks were significantly higher in women than men ($p=0.015$) and attack durations were significantly longer in women than men ($p=0.11$). Mean homocysteine levels were compared between the control group, the group of patients with aura and the group without aura. No statistical difference was determined in both groups ($p=0.664$).

Conclusion: In this study we detected no significant difference of hyperhomocysteinemia conditions between either the groups of patients with aura and without aura or the control group and all migraine patients. This conclusion may be due to the small patient population and this indicates the necessity for larger population studies. (JAREM 2011; 1: 4-7)

Key Words: Migraine disorders, homocysteine, sex

Bu çalışma 46. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur. / This study was presented as a poster at the 46th National Neurology Congress.

GİRİŞ

Migren, serebral mikrosirkülatuar vazokonstrüksiyona, intraserebral büyük damarların spazmına ve hiperkoagülabilité sonucu endotelial fonksiyon bozukluğuna bağlı iskemik olaya neden olabilir.

Nörovasküler teoriye göre, migren baş ağrısında, nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişiklikler gösterilmektedir. Nöronal olaylar sonucu ağrıya duyarlı yapılarıdaki kan damarları genişlemekte ve daha fazla trigeminal sinir aktivasyonuna ve ağrıya yol açmaktadır.

Vasküler hastalıklara yatkınlıkta, esas mekanizma hiperhomosisteineminin endotelial disfonksiyon oluşturmasıdır. Homosisteinin endotelial disfonksiyonu, oksidatif stresi artırarak tetiklediği bilinmektedir. Hiperhomosisteinemi, iskemik vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Etkilerini kollojen metabolizma, matriks metalloproteinazlar, platelet agregasyonu, santral nörotansmitter disfonksiyonu, kortikal yayılan depresyon ve nitrik oksit gibi endotelial kaynaklı vazoaaktif maddeler üzerinden yaptığı ileir sürölmektedir (1-4).

YÖNTEMLER

Çalışmaya Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Polikliniği'ne Ocak 2010 - Nisan 2010 tarihleri arasında başvuran International Headache Classification II (ICHD II) kriterlerine göre migren tanı kriterlerini dolduran auralı ve aurasız toplam 66 hasta ve yaş, cinsiyet açısından eşdeğer 66 gönüllü kontrol grubu dahil edildi. Etik kurulu onayı ve çalışmaya katılan olgulardan bilgilendirme formu alındı. Ayrıntılı öyküleri dinlendi. Nörolojik ve fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya daha önce migren tanısı ve tedavisi almayan, polikliniğimizde ilk kez migren tanısı alan kişiler seçildi. ICHD II kriterlerine göre, her hasta için "Migren Formu" dolduruldu. Auralı ve aurasız migren tanı kriterlerini dolduran hastaların sekonder baş ağrısı nedenlerinin ayırımı için kraniyal Magnetik Rezonans (MR) görüntülemeleri istendi. Kontrol grubu, primer ve sekonder baş ağrısını düşündürecek şikayetleri olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Çalışmaya katılan tüm hastaların hemogram, rutin biyokimya, vitamin B12, folik asit, LDH, tiroid fonksiyon testleri ve serum homosistein seviyeleri ölçöldü.

İlk kez auralı veya aurasız migren tanısını ICHD II kriterlerine göre karşılayan, 18-65 yaş grubu hastalar çalışmamızı oluşturdu.

Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu ve sigara kullanımı gibi vasküler risk faktörleri olanlar, homosistein değerini yükseltebilecek metotreksat, antikonvülan, izoniyazid, teofilin, nitröz oksit, 6-azouridin levodopa gibi ilaç kullanımı olanlar, alzheimer, parkinson hastalığı, vitamin B12 eksikliği, makrositer anemi bulguları mevcut olanlar, vitamin B12 tedavisi alan, kraniyal MR'da sekonder başağrısı nedenleri saptananlar, hematoloji, onkoloji ve renal hastalık öyküsü bulunanlar ve vejeterian beslenen kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan olgularda, hasta grubunda ataklar arası dönemde, en az 12 saat ağlık sonrası antekübital venden serum örnekleri alındı. Homosistein değerlerine bakıldı. Çalışmamızda plazma homosistein konsantrasyon değerleri, normal (5-15 $\mu\text{mol/L}$), hafif yüksek (15-30 $\mu\text{mol/L}$) ve orta yüksek (30-100 $\mu\text{mol/L}$) olarak kabul edildi.

Hasta grubunda migren tipi, atak sıklığı, atak süresi, yaş ve cinsiyet ortalama değerleri birbirleriyle kıyaslanarak, bu parametreler arasında anlamlı ilişkiler olup olmadığına bakıldı. Olguların plaz-

ma homosistein değerleri cinsiyet, yaş, migren tipi ve hasta ile kontrol grupları arasında anlamlı farklılık açısından kıyaslandı.

Verilerinin değerlendirilmesinde "SPSS 17.0 for Windows Version" programı kullanıldı. Biyoistatistiksel çözümlenelerde değerken; ortalama, standart sapma, frekans ve yüzdeler ile tanımlanmış gruplar arası frekans ve yüzdelerin kıyaslanmasında Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılımı uygun ölçümsel değerşken ortalamaların karşılaştırılması için iki grup kıyaslamasında t testi, ikiden fazla grup ortalamasının karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

BULGULAR

Altmış altı migren hastası ve 66 kontrol grubunun ortalama yaş ortalaması 35.06 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu, 21 erkek, 45 kadın olgudan oluşuyordu. Hasta grubunda homosistein düzeyi ortalaması 10.97, SD: 5.63 idi. Kontrol grubunda ise homosistein düzeyi ortalaması 10.00, SD: 3.18 bulundu. İki grup arasında homosistein ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.227$) (Tablo 1, şekil 1).

Migren olgularında auralı hasta sayısı 29, aurasız hasta sayısı 37 idi. Auralı hastaların yaş ortalaması 35.76, aurasız hastaların yaş ortalaması 34.51 idi. Auralı hastalarda homosistein ortalaması 11.99, aurasız hastalarda 10.116 idi. Migren tipleri arasında, yaş, migren süresi, atak sayısı, atak süresi gibi parametrelerin hiçbirinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 2, şekil 2).

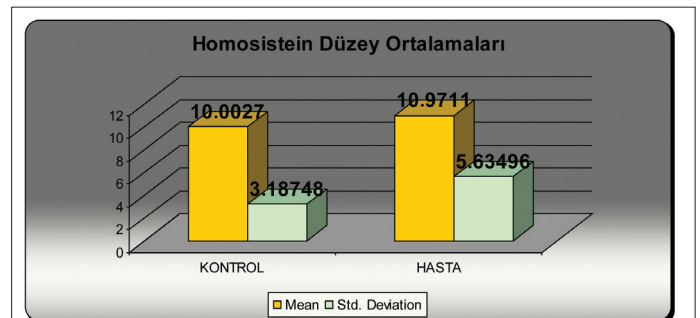
Homosistein düzeyi yüksek hasta sayısı auralı migrenli grupta 8 (auralıların %27.6'sı) aurasız migrenli grupta 6 (aurasızların %16.2'si) idi. Hasta grup içinde erkeklerde homosistein ortalaması (13.78), kadınlara göre (9.65) anlamlı yüksek saptandı ($p=0.02$). Ancak migrenli olma süreleri arasında farklılık yoktu ($p=0.08$).

Yapılan analizlerde auralı migreni olan hastalarda aile öyküsü, aurasız migrenli olgulara oranla yüksek bulundu. Atak sayılarının kadınlarda, erkeklerden istatistiksel olarak fazla olduğu ($p=0.015$) ve atak sürelerinin yine kadınlarda erkeklere göre anlamlı uzun olduğu tespit edildi ($p=0.11$) (Tablo 3).

Tablo 1. Hasta ve Kontrol gruplarının yaş ve Homosistein düzey ortalamaları

	Grup	N	Mean	SD	SE
Yaş	Kontrol	66	35.0606	10.03973	1.23581
	Hasta	66	35.0606	10.03973	1.23581
Hcy	Kontrol	66	10.0027	3.18748	0.39235
	Hasta	66	10.9711	5.63496	0.69362

N: olgu sayısı, Mean: ortalama, SD: standart sapma, SE: standart hata



şekil 1. Homosistein düzey ortalamaları

Kontrol grubu ile migren hastaları karşılaştırıldığında, auralı migrende homosistein ortalaması (11.99) ile aurasız migrendeki homosistein ortalamalarında (10.16) ve kontrol grupta anlamlı fark bulunmadı ($p=0.664$). Homosistein düzey ortalamaları kontrol grubu, auralı ve aurasız migren hastalarında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Migren ve inme birlikteliği sık olmasada özellikle genç hastalarda, auralı migren ile arka sistem inmelerinin görülme sıklığı daha belirgindir. Migren, maluliyetin en sık yirmi nedeninden biridir (5). Dünya Sağlık Örgütü tarafından yüksek prevalansı, yaygınlığı, yaş ve coğrafya dağılımı, anlamlı işlevsel ve sosyoekonomik etkilerinden dolayı yüksek öncelikli halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır (6). Bu nedenle migreni oluşturabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi, bu derece sık görülen hastalık için önem taşımaktadır. Migren etyopatogenezinde korteksteki anormal nöronal hiperkesitabilite, özellikle auradan sorumlu olduğu düşünülen, kortikal yayılan depresyon, nörojenik inflamasyon, trigeminovasküler sistem aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (7-10).

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar homosistein yüksekliğinin iskemik vasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Homosistein, migren arasındaki ilişki ise, migrenle inme arasındaki ilişkiden daha az dökümanite edilmiştir. Bu ne-

denle iskemide risk faktörü olan homosistein düzeyinin yüksekliği, nörovasküler teori ile açıklanan migren olgularında kesin risk faktörü olarak bildirilmemiştir. Bizde literatür ışığında olgularımızı tartışmak istedik

Hering ve arkadaşlarının (11), 78 migren hastası ile 126 kontrol grubunda homosistein düzeyleri karşılaştırılarak yaptıkları çalışmada, 22 auralı ve 56 aurasız migren olgusu değerlendirilmiş. Homosistein düzeyi aurasız migrenli 2 erkek olguda yüksek, diğer hasta ve kontrol grubunda normal saptanmış. Bu çalışmada migrenli hastalarda hiperhomosisteineminin ilişkisi bulunamamıştır.

Moschiano ve arkadaşlarının (12), 136 auralı migren hastası ile 117 kontrol grubunda homosistein düzeyleri karşılaştırılarak yapılan çalışmada homosistein düzeyleri karşılaştırılarak yapılan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada normal homosistein düzeyleri erkek olgularda 4- 15 $\mu\text{mol/L}$, kadın olgularda ise 4-10 $\mu\text{mol/L}$ olarak alınmıştır. Hasta grubunda homosistein düzeyleri, erkek olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, kadın olgularda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır.

Oterino ve arkadaşları (13), migrenli hastalarda homosistein ve folat ilişkili enzim genleri arasındaki ilişki, 199 aurasız, 228 auralı toplam 427 migren hastası ile 310 kontrol grubu değerlendirilmiştir. Homosistein düzeyleri erkek hastalarda, kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. MTHFR-677T allellerinin sayısı arttıkça, homosistein düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Auralı migren hastalarında, aurasız migren hastalarına göre homosistein düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Kontrol ve hasta grubu (auralı ve aurasız migren) karşılaştırıldığında homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Evers ve arkadaşlarının (14) çalışmasında migren hastalarında kontrol grubuna göre homosistein düzeyleri yüksek saptanmıştır. Auralı migren hastalarında homosistein düzeylerindeki artış anlamlı bulunmuştur. Çalışmada 5 aurasız migren hastada ve 11 kontrol olguda homosistein seviyesi 15 $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek bulunmuştur.

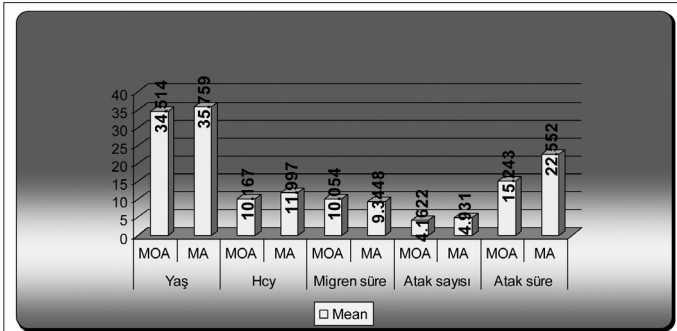
Literatürlerde migren ve homosistein değeri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar farklılık göstermektedir. Bazılarında özellikle auralı migren ve homosistein seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, bazılarında böyle bir ilişki saptanmadığını gördük. Bu farklılık, çalışma modellerinin farklılığına, çalışma gruplarının az sayıda olmasına, homosistein değerleri için verilen normal aralığın farklı olmasına bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda literatürlerin sonuçları ile bire bir benzerlik göstermemektedir. Olgu sayıları arttıkça, migren ve homosistein arasındaki ilişkinin netleşeceği ve bizi sonuçlara götüreceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Kırkbeş yaş altındaki inmelerde migren bir risk faktörü olarak görülmekle birlikte, bu ilişki özellikle auralı migren ve arka sistem inmeleri arasında belirgindir. Hiperhomosisteinemi inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmesine rağmen, çalışmamızda migren ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmaya aldığımız migren hasta sayısının yeterli sayıda olmaması, sonuçları kesin yansıtmakta yetersiz kalmaktadır. Özellikle daha büyük olgu popülasyonlu çalışmaların ileride, migren ve homosistein arasındaki ilişkinin netleşmesinde faydalı olacağını ümit ediyoruz.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.



Şekil 2. Migren tipine göre yaş, homosistein, migren süresi, atak sayısı ve sürelerinin ortalamaları

MOA: aurasız migren, MA: auralı migren, Hcy: homosistein

Tablo 2. Migren Tipine göre yaş, homosistein, migren süresi, atak sayısı ve süresi ortalamaları

	MT	N	Mean	SD	SE
Yaş	MOA	37	34.5135	9.95161	1.63603
	MA	29	35.7586	10.28402	1.90969
Hcy	MOA	37	10.167	4.08499	0.67157
	MA	29	11.9969	7.09316	1.31717
Migren süre	MOA	37	10.0541	7.23781	1.18989
	MA	29	9.3448	6.69902	1.24398
Atak sayısı	MOA	37	4.1622	2.69272	0.44268
	MA	29	4.931	4.2756	0.79396
Atak süre	MOA	37	15.2432	14.54572	2.3913
	MA	29	22.5517	19.47633	3.61666

MT: Migren tipi, N: olgu sayısı, Mean: ortalama, SD: standart sapma, SE: standart hata, MOA: aurasız migren, MA: auralı migren

Tablo 3. Kontrol ve hasta gruplarının cinsiyet dağılımına göre yaş, homosistein, migren süresi, atak sayısı ve atak süresi bazında karşılaştırılması

Grup		Cins_01	N	Mean	SD	SE	
KONTROL	Yaş	K	45	37.5556	10.05113	1.49833	
		E	21	29.7143	7.83034	1.70872	
	Hcy	K	45	9.5931	2.28535	0.34068	
		E	21	10.8805	4.51037	0.98424	
	MS_yıl	K	0 ^a	.	.	.	
		E	0 ^a	.	.	.	
	A_SA_ayda	K	0 ^a	.	.	.	
		E	0 ^a	.	.	.	
	A_SU_saat	K	0 ^a	.	.	.	
		E	0 ^a	.	.	.	
	HASTA	Yaş	K	45	37.5556	10.05113	1.49833
			E	21	29.7143	7.83034	1.70872
Hcy		K	45	9.6564	4.31901	0.64384	
		E	21	13.7881	7.06663	1.54207	
MS_yıl		K	45	10.6444	7.55331	1.12598	
		E	21	7.8095	5.12464	1.11829	
A_SA_ayda		K	45	5.0889	3.81875	0.56927	
		E	21	3.2381	2.14254	0.46754	
A_SU_saat		K	45	21.4667	18.83493	2.80775	
		E	21	12	10.52141	2.29596	

N: olgu sayısı, Mean: ortalama SD: standart sapma SE: standart hata

Tablo 4. Homosistein düzey ortalamalarının kontrol grubu, auralı ve aurasız migrenli olgular arası karşılaştırılması

	N	Mean	Standart Sapma	Standart Hata	%95 Güven Aralığı		Minimum	Maximum
					Alt Sınır	Üst Sınır		
Kontrol	66	10.0027	3.18748	0.39235	9.2191	10.7863	4.79	27.8
MOA	37	10.167	4.08499	0.67157	8.805	11.529	5.92	23.26
MA	29	11.9969	7.09316	1.31717	9.2988	14.695	5.63	37.2
Toplam	132	10.4869	4.58614	0.39917	9.6972	11.2766	4.79	37.2

N: olgu sayısı, Mean: ortalama, MOA: aurasız migren, MA: auralı migren

KAYNAKLAR

- Ke XD, Foucault-Bertaud A, Genovesio C, Dignat-George F, Lamy E, Charriot P. Homocysteine modulates the proteolytic potential of human arterial smooth muscle cells through a reactive oxygen species dependant mechanism. Mol Cell Biochem 2010; 335: 203-10. [CrossRef]
- Signorello MG, Segantin A, Passalacqua M, Leoncini G. Homocysteine decreases platelet NO level via protein kinase C activation. Nitric Oxide 2009; 20: 104-13. [CrossRef]
- Mandal M, Mandal A, Das D, Chakraborti T, Sajal C. Clinical implications of matrix metalloproteinases. Mol Cell Biochem 2003; 252: 305-29. [CrossRef]
- Gursoy-Ozdemir Y, Qui J, Matsuoka N, Bolay H, Bermanpohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. J Clin Invest 2004; 113: 1447-55. [CrossRef]
- Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipron RB. The global burden of migraine: Measuring disability in headache disorders with WHO's classification of functioning, disability and health (ICF). J Headache Pain 2005; 6: 429-40. [CrossRef]
- Leonardi M, Musicco M, Nappi G. Headache as a major public health problem: current status. Cephalalgia 1998; 18: 66-9.
- Van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S, Terpolilli N. High Cortical Spreading Depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Cav2.1 S218L mice. Ann Neurol 2010; 67: 85-98. [CrossRef]
- Geppetti P, Capone JG, Trevisani M, Nicoletti P, Zagli G, Tola MR. CGRP and migraine: neurogenic inflammation revisited. J Headache Pain 2005; 6: 61-70. [CrossRef]
- Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. Neuroscientist 2005; 11: 373-86. [CrossRef]
- Ertaş M. Migren. Türkiye Klinikleri J Neurology 2003; 1: 116-23.
- Hering-Hanit R, Gadoth N, Yavetz A, Gavendo S, Sela B. Is blood homocysteine elevated in migraine? Headache 2001; 41: 779-81. [CrossRef]
- Moschiano F, D'Amico D, Usai S, Grazi L, Di Stefano M, Ciusani E, Erba N, Bussone G. Homocysteine plasma levels in patients with migraine with aura. Neurol Sci 2008; 29: 173-5. [CrossRef]
- Oterino A, Toriello M, Valle N, Castillo J, Alonso-Arranz A, Bravo Y, et al. The relationship between homocystein and genes of folate related enzymes in migraine patients. Headache 2010; 50: 99-168. [CrossRef]
- Evers S, Koch HG, Suhr B, Husstedt IW. Increased homocystein level in migraine with aura. Eur J Neurol 1998; 5: 51-2.

The Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids and Sesame Oil on Cyclosporine-A Induced Liver Apoptosis

Siklosporin-A ile İndüklene Karaciğer Apoptozuna Karşı Omega-3 Yağ Asitleri ve Susam Yağının Koruyucu Etkileri

Azize Yasemin Göksu Erol¹, Aziz Bülbül², Gülcan Avcı³, Mehmet Özdemir⁴, Özlem Akkaya⁵

¹Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey

²Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey

³Department of Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Afyonkocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey

⁴Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey

⁵Department of Histology and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey

ABSTRACT

Objective: Cyclosporine A (CsA) is the most effective and widely used immunosuppressant in solid organ transplantation and autoimmune diseases. Despite its benefits, the clinical use of CsA is limited by its nephrotoxic and hepatotoxic properties. Omega-3 fatty acids (O-3) comprise a family of unsaturated fatty acids that consist of α -linolenic acid, eicosapentaenoic acid (EPA), and docosahexaenoic acid (DHA) which has antioxidant properties. On the other hand, sesame oil (SO) contains many constituents, including a variety of antioxidant vitamins, glycerol esters of different fatty acids, and sesamol, which was recently reported to be a potent antioxidant, etc. In our study, we aimed to investigate the potential protective effects of O-3 and SO against CsA-induced liver apoptosis in rats.

Methods: Seven groups of 7 rats/group were treated with saline/drugs for 15 days. In group 1, only saline was given orally (Po). In group 2, subcutaneous (s.c.) CsA was administered (15 mg/kg/day). In group 3, CsA (15 mg/kg/day; sc) and SO (1 ml/kg, Po) were given. In group 4, CsA (15 mg/kg/day; sc) and O-3 (100 mg/kg; Po) were given orally. In group 5, CsA (15 mg/kg/day; sc) and SO (1 ml/kg; Po) and O-3 (100 mg/kg; Po) were given synchronously. In group 6, only SO (1 ml/kg; Po) and in group 7 only O-3 (100 mg/kg, Po) were given. 24 h after the last treatments animals were sacrificed and livers were extracted. Apoptotic cells in liver tissues were counted using the TUNEL method.

Results: In the group treated with CsA (Group 2), the number of apoptotic hepatocytes was significantly higher than the control group (Group 1) ($p < 0.001$). Groups treated with SO (Group 3) or O-3 (Group 4) or both (Group 5) in addition to CsA have a reduced apoptotic cell count compared to CsA-treated group, but still significantly higher than the control group ($p < 0.001$ for all 3 groups). Furthermore, the apoptotic cell count in the groups treated with SO-alone and O-3-alone were as low as in the control group.

Conclusion: We indicated for the first time that O-3 and SO treatment has a protective effect against apoptosis induced by CsA in rats. Moreover, our study also revealed that SO and O-3 do not show any pro-apoptotic effects on the liver. The mechanisms underlying hepatoprotection of SO and O-3 may be related to both their free radical scavenging properties and indirect effects as a regulator of antioxidative systems. Thus, SO and O-3 can be candidates as good chemoprotectants. (*JAREM 2011; 1: 8-11*)

Key Words: Cyclosporine A, sesame oil, omega-3 fatty acids, liver, apoptosis

ÖZET

Amaç: Siklosporin A (CsA), solid organ transplantasyonunda ve otoimmün hastalıklarda en etkili ve sıklıkla kullanılan bir immünsüpresandır. Faydalarına rağmen klinik kullanımını sınırlayan nefrotoksik ve hepatotoksik özellikleri bulunmaktadır. Omega 3 yağ asitleri (O-3), anti-oksidan özellikleri olan α -linolenik acid, eikozapentaenoik acid (EPA) ve dokozaheksaenoik acid (DHA)'yı içeren doymamış yağ asitlerinin bir ailesini içine alır. Diğer taraftan, susam yağı (SO) birçok içeriğe sahiptir; birçok antioksidan vitaminler, farklı yağ asitlerinin gliserol esteri ve yakın zamanda potent bir antioksidan olduğu bildirilen sesamol gibi. Biz de çalışmamızda, O-3 ve SO'nun sıçan karaciğerinde CsA ile indüklene apoptoza karşı potansiyel koruyucu etkilerini araştırdık.

Yöntemler: Herbir grupta 7 hayvan olmak üzere 7 grup sıçana 15 gün boyunca salin/ilaç uygulaması yapıldı. Grup 1'e sadece salin oral yoldan (Po) verildi. Grup 2'ye subkutan (sk) CsA uygulandı (15 mg/kg/gün). Grup 3'e CsA (15 mg/kg/gün; sk) ve SO (1 ml/kg, Po) verildi. Grup 4'te CsA (15 mg/kg/gün; sk) ve O-3 (100 mg/kg; Po) verildi. Grup 5'e ise, CsA (15 mg/kg/gün; sk), SO (1 ml/kg, Po) ve O-3 (100 mg/kg; Po) eş zamanlı olarak verildi. Grup 6'ya sadece SO (1 ml/kg; Po) ve grup 7'ye sadece O-3 (100 mg/kg, Po) verildi. Son uygulamalardan 24 saat sonra sıçanlar sakrifiye edilip, karaciğerleri çıkarıldı. Karaciğer kesitlerinde apoptotik hücreler TUNEL yöntemi ile sayıldı.

Bulgular: CsA verilen grupta (Grup 2) apoptotik hepatosit sayısında kontrole (Grup1) kıyasla belirgin bir artış gözlemlendi ($p < 0.001$). CsA'ya ek olarak, SO (Grup 3) yada O-3 (Grup 4) yada her ikisi birden (Grup 5) uygulanan gruplar, CsA uygulanan gruba göre daha düşük apoptotik hücre sayısına sahiptilerdi, ancak bu sayılar kontrole göre hala yüksek değerlerde idi ($p < 0.001$; her 3 grup için). Ayrıca, sadece SO (Grup 6) ve sadece O-3 ile (Grup 7) muamele edilen gruplarda apoptotik hücre sayısı kontrol grubundaki kadar düşük olarak saptandı.

Sonuç: Susam yağı ve omega-3 uygulamasının sıçanlarda CsA ile indüklene apoptoza karşı koruyucu etkisini ilk kez göstermiş olduk. Ayrıca çalışmamız, SO ve O-3'ün karaciğer üzerinde herhangi bir pro-apoptotik etki göstermediklerini ortaya çıkarmıştır. SO ve O-3'ün karaciğer koruyuculuğunda altta yatan mekanizmalar, hem serbest radikal temizleyici özelliklerine hem de antioksidatif sistemlerin regülatörü olarak indirek etkilerine bağlanabilir. Böylece, SO ve O-3 iyi bir kemoprotektan adayı olabilirler. (*JAREM 2011; 1: 8-11*)

Anahtar Sözcükler: Siklosporin A, susam yağı, omega-3 yağ asitleri, karaciğer, apoptoz

INTRODUCTION

Cyclosporine A (CsA), a cyclic undecapeptide, is a potent immunosuppressive agent which has been widely used in the maintenance protocols for organ transplantation and in the treatment of autoimmune diseases. However, CsA has severe side effects which often limit the use of the drug. Among them, nephrotoxicity, hepatotoxicity and hypertension are of major importance (1).

Sesame oil (SO) is derived from the plant species *Sesamum indicum* L., a herbaceous annual in the Pedaliaceae family (2). SO contains many constituents, including a variety of antioxidant vitamins, glycerol esters of different fatty acids, and lignans such as sesamol, which was recently reported to be a potent antioxidant (3, 4). Sesamol protects against lipopolisaccharide- (3) and iron- (5) induced organ damage because of its potent antioxidative property. It is possible that SO may be important in protecting against CsA induced liver injury, as well.

Omega-3 fatty acids (O-3) comprise a family of unsaturated fatty acids that consist of α -linolenic acid, eicosapentaenoic acid (EPA), and docosahexaenoic acid (DHA), which are essential nutrients that must be obtained from food because of the inability of humans to synthesize these fatty acids *de novo* (6). These fatty acids play an important role in cell membrane composition, thus influencing fluidity and cell surface biochemical signaling, as well as serving as natural ligands for certain nuclear receptors that affect gene expression. O-3 is one of the best known antioxidants for cardiovascular disease and cognitive decline as well as cancer (7, 8). Moreover, O-3 has many other effects, such as reducing renal/hepatic injury; i.e. the protective effect of O-3 has been reported against hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat with suppression of oxidative stress (9).

Importantly, recent studies have demonstrated that nephro and hepatotoxicity induced by CsA treatment is caused by oxidative stress. Because oxidative stress is a well known apoptosis mediator, many apoptosis inhibitors have an anti-oxidant activity or increase antioxidant defense mechanisms. In our study, we aimed to investigate the potential hepatoprotective effects of O-3 fatty acid and/or SO supplementation in a rat model of CsA induced liver toxicity.

METHODS

Chemicals and Reagents

CsA was supplied from Novartis Pharma AG, Sweden. Omega 3 (Fish oil, from Menhaden, Lot: 01OM1445V) and sesame oil (Lot: MKBF0387V) were purchased from Sigma Chemical Co., USA. The purity of the compounds were over 95%. The TUNEL assay kit (Apoptag Plus Peroxidase in Situ Apoptosis Kit (Chemicon S7101) was used.

Animals and Treatments

Forty-nine adult male Wistar-Albino rats weighing 150-200 g obtained from Afyon Kocatepe University Laboratory Animal Breeding Research Center were used in this study. All animals were kept under the same laboratory conditions of temperature ($25\pm 2^\circ\text{C}$) and lighting (12: 12h light:dark cycle) and were given free access to standard laboratory chow and tap water. All rats were allowed to acclimatize for 1 week prior to experimentation. All experimental procedures involving animals were approved by the Ethic Committee of Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar, Turkey.

The animals were randomly divided into seven groups containing seven rats in each. 15 consecutive days of saline/drug administration was performed in each group to see the long term (chronic) effects of the drugs. Group 1 served as controls and received physiological saline orally (Po) alone. Group 2 was treated with subcutaneously (s.c.) with CsA at a dose of 15 mg/kg/day, which is well documented to induce nephro- and hepatotoxicity. In group 3, CsA (15 mg/kg/day; sc) and SO (1 ml/kg; Po) were given. In group 4, CsA (15 mg/kg/day; sc) and O-3 (100 mg/kg; Po) dissolved in an equal volume of olive oil were given. In group 5, CsA (15 mg/kg/day; sc), SO (1 ml/kg; Po) and O-3 (100 mg/kg; Po) were given synchronously. In group 6, SO (1 ml/kg; Po) alone was given. In group 7, O-3 (100 mg/kg; Po) alone was administered. The animals were killed 24 h after the last dose of the treatments. The dose of each drug adopted in this study was based on the preliminary studies.

Measurement of Hepatocyte Apoptosis

Apoptotic hepatocytes were detected by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end-labeling (TUNEL) staining using a commercial ready-to-use kit (Millipore, Germany). Following deparaffinization and rehydration, 4 μm liver tissue sections were treated with proteinase K in PBS (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) for 30 min, and after washing with PBS, these sections were incubated with the TUNEL reaction mixture for 60 min at 37°C . Following convert-POD addition and diaminobenzidine (DAB) substrate reaction, these sections were eventually examined under light microscope and photographs were taken. The evaluation was performed as follows; in each slide the apoptotic cell numbers were counted in 5 areas on x20 objective and then were divided into 5 to obtain the mean value for each animal and the mean numbers for each animal were noted in every group.

Statistical Analysis

Data were expressed as mean \pm S.E.M. and were analyzed with SPSS, Version 12.0 software. Differences between group means were calculated by the Duncan test. Results were considered statistically significant when $p < 0.05$.

RESULTS

Effects of Sesame Oil and Omega 3 on Hepatocyte Apoptosis

Liver sections were stained using the TUNEL method. In the control rats, apoptotic hepatocytes could hardly be observed in the liver sections. 24 h following 15 days of CsA treatment, extensive and large number of TUNEL positive hepatocytes could be observed. In the group treated with CsA, the number of apoptotic hepatocytes was significantly higher than the control group ($p < 0.001$) (Table 1). Groups treated with O-3 or SO or both in addition to CsA have a reduced apoptotic cell count compared to the CsA-treated group, but still significantly higher than the control group ($p < 0.001$ for both). Furthermore, the apoptotic cell count in the groups treated with O3-alone and SO-alone were very close to the control group (Table 1).

DISCUSSION

Cyclosporine A, a cyclic decapeptide obtained from extracts of soil fungus *Tolypocladium inflatum* gams, is the most effective and widely used first-line immunosuppressant in solid organ transplantation and autoimmune diseases (10). Despite its

Table 1. The apoptotic cell numbers as mean±SEM values of liver tissues in 7 group of rats as 7 rats/group

	G1 Control	G2 CsA alone	G3 CsA+SO	G4 CsA+O-3	G5 CsA+SO+O-3	G6 SO alone	G7 O-3 alone
The mean apoptotic hepatocyte count	1.13±0.16	6.36±0.68	3.80±0.38	3.33±0.53	2.73±0.27	1.43±0.31	1.33±0.24

As apparent in the table, there is no statistically significant difference between G1, G6, and G7; and between G3, G4 and G5. Therefore there are three distinct clusters of groups which have close mean values: i) G1, G6, G7 ii) G3, G4, G5 iii) G2. Between these clusters there is a significant statistical difference ($p < 0.001$)

benefits, the clinical use of CsA is limited by its nephrotoxic and hepatotoxic properties.

Liver is well known to be the major organ responsible for the metabolism of drugs and toxic chemicals, and therefore is the primary target organ for nearly all the toxic chemicals (11-13). Excessive dose exposure to various pharmacological or chemical substances may induce acute liver injury characterized by abnormality of hepatic function, and degeneration, necrosis or apoptosis of hepatocytes (14-17). Attempts to find some effective therapeutical methods for the treatment of toxic liver injuries are considered very important in clinical situations. Therefore, it is valuable to identify natural drugs or compounds that can antagonize the deleterious action of free radicals and act as an antioxidant to protect hepatocytes from damage.

For example, melatonin was found to be an effective antioxidant substance in preventing or attenuating hepatotoxicity induced by CsA, supporting the key role of oxidative damage in the pathogenesis of liver injury, and natural or artificial antioxidants would contribute greatly to the prevention and treatment of liver injury in the future (18-21). SO and O-3 have been shown to possess free radical scavenging properties and protect oxidative stress-induced toxic injuries. They were also reported to have efficacy in ameliorating various hepatotoxin-induced hepatocellular damage in previous studies. So we aimed to investigate the potential protective effects of O-3 fatty acids and SO on hepatic damage in terms of apoptosis of hepatocytes caused by CsA in rats.

In our study, chronically administered low dose CsA caused highly increased apoptosis of hepatocytes in rats. We also found that, when CsA was given in combination with O-3 or SO, there was a significant reduction in the apoptotic cell count ($p < 0.001$). However the mean apoptotic hepatocyte number was still higher than the control. That means although there was a reduction in the apoptotic effect of CsA with O-3 and SO, the result was not a return to the completely normal values of the control group.

Meanwhile, when CsA, O-3 and SO were given together, the apoptotic cell count was not statistically different from CsA+O-3 or CsA+SO, which indicates that O-3 and SO do not show additional effects when given together for inhibiting apoptosis. Furthermore, in the groups treated with O3-alone and SO-alone, the number of apoptotic hepatocytes were very low similar to the control group, proving that O-3 and SO do not have any pro-apoptotic effects on the liver.

Supporting our findings, a hepatoprotective effect of O-3 fatty acids has been demonstrated in a study by Schmocker et al. (22), in which Fat1 mice (genetically engineered to endogenously convert omega-6 fatty acids to omega-3 fatty acids) were subjected

to the D-galactosamine/lipopolysaccharide model of acute hepatitis. It has also been reported that the hepatocellular injury after common bile duct ligation was reduced using O-3 fatty acids (23).

On the other hand, SO was found to protect against oxidative stress and hepatic injury after cecal ligation and puncture in rats, which may be attributable to the antioxidant components in SO (24, 25). Furthermore, Hsu et al. reported that SO attenuates cisplatin induced hepatic and renal injuries by inhibiting nitric oxide-associated lipid peroxidation in mice (26).

Further findings in our study were; in the groups treated with O-3-alone and SO-alone, the number of apoptotic liver cells was very low as in the control group, suggesting that O-3 and SO do not have any pro-apoptotic effects on the liver. In this context, there is not many studies on the apoptosis-O-3-SO relationship in the literature. However, several findings indicate that O-3 and SO may have apoptotic effects on cancer cells, probably by activation of various mechanisms. DHA was reported to induce apoptosis via the Bax-independent pathway in human myeloid leukemia HL-60 cells (27). O-3 fatty acids were also found to induce apoptosis in human breast cancer cells and mouse mammary tissue (28). Some cytotoxic characteristics of products from oxidation of sesamol, an antioxidative constituent of sesame oil in rat thymocytes and human leukemia K562 cells, were also reported, indicating the apoptosis-inducing action of SO (29). Sesamol has been reported to have cytotoxic effects against cancer. The sesame seed oil constituent, sesamol, induces growth arrest and apoptosis of cancer and cardiovascular cells (30).

Thus, we may interpret these conflicting findings in this way; O-3 and SO may have proapoptotic effects in pathological conditions, such as cancer. Several apoptotic pathways may be activated through interaction of cancer cells with O-3 and SO, but in normal tissue, this is not valid.

Finally, in our study, we indicated for the first time that O-3 and SO treatment has a potent protective effect against apoptosis induced by CsA in rats, as revealed by remarkable decrease in apoptotic cells in the liver. The mechanisms underlying hepatoprotection of O-3 and SO may be related to both their radical scavenging properties and indirect effects as a regulator of antioxidative systems, but more studies should be carried out in the future. In conclusion, our investigation provided convincing data that O-3 and SO have impressive hepatoprotective effects on acute liver injuries induced by CsA, which might be considered to be therapeutic in clinical situations.

Acknowledgement: This study was supported by funds from The Scientific Research Council of Afyon Kocatepe University (AKU, BAPK, Project no:10.REK.04)

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

REFERENCES

- Philip AT, Gerson B. Toxicology and adverse effects of drugs used for immunosuppression in organ transplantation. *Clin Lab Med* 1998; 18: 755-65.
- Sugano M, Akimoto KA. Multifunctional gift from nature. *J Chin Nutr Soc* 1993; 18: 1-11.
- Hsu DZ, Li YH, Chu PY, Chien SP, Chuang YC, Liu MY. Attenuation of endotoxin-induced oxidative stress and multiple organ injury by 3,4-methylenedioxyphenol in rats. *Shock* 2006; 25: 300-5. [\[CrossRef\]](#)
- Namiki M. Nutraceutical functions of sesame: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007; 47: 651-73. [\[CrossRef\]](#)
- Hsu DZ, Chien SP, Chen KT, Liu MY. The effect of sesamol on systemic oxidative stress and hepatic dysfunction in acutely iron-intoxicated mice. *Shock* 2007; 28: 596-601.
- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and athletics. *Curr Sports Med Rep* 2007; 6: 230-6. [\[CrossRef\]](#)
- Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 318: 549-57. [\[CrossRef\]](#)
- Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J 3rd, Spur BW, et al. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function, *N Engl J Med* 1985; 312: 1217-24. [\[CrossRef\]](#)
- Zúñiga J, Venegas F, Villarreal M, Núñez D, Chandía M, Valenzuela R, et al. Protection against in vivo liver ischemia-reperfusion injury by n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in the rat. *Free Radic Res* 2010; 44: 854-63. [\[CrossRef\]](#)
- Padi S, Chopra K. Selective angiotensin P type 1 receptor blockade ameliorates cyclosporine nephrotoxicity. *Pharmacol Res* 2002; 45: 413-20. [\[CrossRef\]](#)
- Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32: 77-88. [\[CrossRef\]](#)
- Bissel DM, Gores GJ, Laskin DL, Hoorhagle JH. Drug-induced liver injury mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001; 33: 1009-13. [\[CrossRef\]](#)
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474-81. [\[CrossRef\]](#)
- Higuchi H, Gores GJ. Mechanisms of liver injury: an overview. *Curr Mol Med* 2003; 3: 483-90. [\[CrossRef\]](#)
- Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 137-44. [\[CrossRef\]](#)
- Basu S. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients. *Toxicology* 2003; 189: 113-27. [\[CrossRef\]](#)
- Nelson SD. Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 267-78. [\[CrossRef\]](#)
- El-Sokkary GH, Abdel-Rahman GH, Kamel ES. Melatonin protects against lead-induced hepatic and renal toxicity in male rats. *Toxicology* 2005; 213: 25-33. [\[CrossRef\]](#)
- Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 718-24. [\[CrossRef\]](#)
- Hensley K, Robinson K, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1456-62. [\[CrossRef\]](#)
- Castro L, Freeman BA. Reactive oxygen species in human health and disease. *Nutrition* 2001; 17: 161-5. [\[CrossRef\]](#)
- Schmocker C, Weylandt KH, Kahlke L, Wang J, Lobeck H, Tiegs G, et al. Omega-3 fatty acids alleviate chemically induced acute hepatitis by suppression of cytokines. *Hepatology* 2007; 45: 864-9. [\[CrossRef\]](#)
- Lee S, Kim S, Le HD, Meisel J, Strijbosch RA, Nose V, et al. Reduction of hepatocellular injury after common bile duct ligation using omega-3 fatty acids. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 2010-5. [\[CrossRef\]](#)
- Hsu DZ, Li YH, Chien SP, Liu MY. Effects of sesame oil on oxidative stress and hepatic injury after cecal ligation and puncture in rats. *Shock* 2004; 21: 466-9. [\[CrossRef\]](#)
- Chavali SR, Utsunomiya T, Forse RA. Increased survival after cecal ligation and puncture in mice consuming diets enriched with sesame seed oil. *Crit Care Med* 2001; 29: 140-3. [\[CrossRef\]](#)
- Hsu DZ, Chen KT, Lin TH, Li YH, Liu MY. Sesame oil attenuates Cisplatin induced hepatic and renal injuries by inhibiting nitric oxide-associated lipid peroxidation in mice. *Shock* 2007; 27: 199-204. [\[CrossRef\]](#)
- Miura Y, Takahara K, Murata Y, Utsumi K, Tada M, Takahata K. Docosahexaenoic acid induces apoptosis via the Bax-independent pathway in HL-60 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68: 2415-7. [\[CrossRef\]](#)
- Sun H, Hu Y, Gu Z, Owens RT, Chen YQ, Edwards IJ. Omega-3 fatty acids induce apoptosis in human breast cancer cells and mouse mammary tissue through syndecan-1 inhibition of the MEK-Erk pathway. *Carcinogenesis*. 2011 Jul 18. [Epub ahead of print]
- Fujimoto A, Shingai Y, Oyama TB, Kawanai T, Hashimoto E, Koizumi K, et al. Apoptosis-inducing action of two products from oxidation of sesamol, an antioxidative constituent of sesame oil: a possible cytotoxicity of oxidized antioxidant. *Toxicol In Vitro* 2010; 24: 1720-6. [\[CrossRef\]](#)
- Jacklin A, Ratledge C, Welham K, Bilko D, Newton CJ. The sesame seed oil constituent, sesamol, induces growth arrest and apoptosis of cancer and cardiovascular cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010: 374-80. [\[CrossRef\]](#)

Benign Prostat Hiperplazisinin Tedavisinde Transüretal Elektrovaporizasyonun Etkinliği: 3. Yıl Sonuçlarımız

The Efficacy of Transurethral Electrovaporisation in Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of 3rd Year

Aydın İsmet Hazar, M. B. Can Balci, Memduh Aydın, Onur Fikri, Arif Özkan, Barış Nuhoğlu

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: BPH tedavisinde, standart olan TUR-P ile prostatın transüretal elektrovaporizasyonunun (TVP) etkinliğini ve avantajlarını karşılaştırdık.

Yöntemler: Ocak 2002-Haziran 2008 arasında BPH nedeniyle polikliniğimize başvuran, 187 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 2 gruba randomize edildi. 1. Gruba TUR-P ve 2. Gruba TVP operasyonları uygulandı. Operasyon öncesi tüm hastaların medikal öyküsü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. PSA, hemogram, idrar tahlilini de içeren biyokimyasal incelemeleri yapıldı. Maksimum idrar akım hızları (Qmax), rezidüel idrar miktarları (PVRİ), TRUS eşliğinde prostat volümleri (PV) ölçüldü. Uluslararası prostatik semptom skoru (IPSS) anketi dolduruldu. TUR-P'ilerin 17'sinde TVP'ilerin 15'inde spinal anestezi yapıldı. Takiplerde, IPSS, Qmax, PVRİ değerlerine bakıldı. İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

Bulgular: TUR-P yapılan 93 hasta ile TVP yapılan 94 hastanın yaş, ameliyat öncesi IPSS, Qmax, PVRİ, PV değerleri arasında anlamlı fark yoktu. TUR-P ve TVP yapılan hastaların postop 1., 3. aylar ve 1., 3. yıllarda yapılan IPSS, Qmax, PVRİ değerleri benzerdi. Her iki yöntemin de teröpatik etkinliği birbirine yakındı. TVP grubunda hematokrit düşüklüğü ve post operatif hiponatremi daha azdı.

Sonuç: Postop takiplerde, etkinlik, operasyon süresi, kan kaybı açısından anlamlı farklılıklar olmamakla beraber, hematokrit düşüşü TVP grubunda biraz daha az gözlemlendi. Benzer durum, serum sodyum konsantrasyonları için de geçerlidir. Çalışmamızda, her iki grup için de IPSS, Qmax, PVRİ değerleri açısından takip süremiz boyunca farklılık gözlemlenmedi. TUR-P, BPH'nin cerrahi tedavisinde altın standart olma özelliğini hala sürdürmektedir. Bununla beraber bir çok alternatif tedavi yöntemi üzerinde TUR-P'nin yerine koymak üzere çalışılmaktadır. Bu yöntemlerden biri olan TVP ile etkinlikleri açısından farklılık olmamakla beraber, kısmen daha az kan kaybı ve TUR sendromu riski olması TVP'yi seçilebilir bir yöntem olarak öne çıkartmaktadır. (JAREM 2011; 1: 12-4)

Anahtar Sözcükler: Transüretal elektrovaporizasyon, BPH, TUR-P

ABSTRACT

Objective: In this study, we compared the efficacy and advantage of TUR-P, which is still the golden standard, with transurethral electrovaporisation of the prostate (TVP).

Methods: One hundred and eighty seven patients who were admitted to our polyclinic with lower urinary tract infections due to BPH between Jan 2002-July were included in the study (average age 67.8±8.3). The patients were randomized into 2 groups. TUR-P was performed on the 1st (n=93, average age 63.7±4.2) and TVP operations were performed on the 2nd group (n=94, average age 69.9±6.2). The medical history of all patients were obtained before the operation. Physical examination was performed (including TR). Routine biochemical tests including PSA, hemogram and urinalysis were performed. Maximum urine flow rates (Qmax), amount of residual urine in the bladder after voiding (PVRİ), prostate volume (PV) with TRUS guidance was measured. The International prostatic symptom score survey (IPSS) was filled out. Spinal anesthesia was performed in 17 (18%) and 15 (16%) of patients on whom TUR-P and TVP was performed respectively. In the long-term follow-up of patients after surgery, IPSS, Qmax and PVRİ values were performed. Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results: There was no statistical difference according to age, IPSS before surgery, Qmax, PVRİ, PV values between 93 patients on whom TUR-P was performed and the 94 patients on whom TVP was performed. IPSS, Qmax and PVRİ values were similar after surgery in the 1st and 3rd months and in the 1st and 3rd year. The therapeutic efficacy for both of the methods were similar. The decrease in hematocrits and post-operative hyponatremia was lower in the TVP group.

Conclusion: In the post-operative follow-up, although there was no statistical difference in the efficacy, duration of operation and blood loss, the decline in hematocrits was observed as slightly greater in the TVP group. A similar situation applies for the serum sodium concentrations. In our study, we did not observe differences regarding IPSS, Qmax and PVRİ values during our follow-up period. TUR-P is still the gold standard for the surgical treatment of BPH. Nevertheless, an alternative treatment method for TUR-P is still being worked on. One of these alternative methods is TVP. Although there are no differences in terms of efficacy with TVP, as there is less blood loss and TUR syndrome risk, the TVP stands out as a selectable method. (JAREM 2011; 1: 12-4)

Key Words: Transurethral electrovaporisation, BPH, TUR-P

GİRİŞ

Benign Prostat Hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem yakınmalarının cerrahi tedavisinde altın standart prostatın transüretral yolla rezeksiyonudur (TUR-P) (1-4).

Bununla birlikte, TUR-P' nin komplikasyon oranları yaklaşık %15-18 dir. Komplikasyonların arasında %4-5 oranında transfüzyon gerektiren kanama, TUR sendromu, sepsis ve myokardial aritmi sayılabilir (5-7).

TUR sendromu, operasyon esnasındaki irigasyon sıvısının emilmesiyle gelişir (8). İrigasyon sıvısının emilimi özellikle uzun süre ve kanamalı operasyonlarda daha fazladır (9). TUR sendromu, değişik serilerde %10'a kadar sıklıkta bildirilmiştir (6, 10, 11).

Bunun gibi morbiditeleri nedeniyle TUR-P ye alternatif tedavi modeliteleri araştırılmaktadır. Bunlardan biri de transüretral elektrovaporizasyondur.

Geçtiğimiz on yılda, transüretral elektrovaporizasyon, gittikçe artan şekilde popüler hale geldi. Bipolar Gyrus®PlasmaKinetic®Plasma V™ sistem %0.9'luk NaCl (izotonik) irigasyon sıvısı kullanarak prostat dokusunun endoskopik olarak ablasyonuna olanak sağlarken teorik olarak da TUR sendromu riskini ortadan kaldırır. Sistem, 320-450 kHz frekansında ve tepe koagülasyon voltajı 80-100 V ile çalışır. Bu sayede oluşan plazma arki, doku vaporizasyonu ve öngörülen derinlikte hemostazı sağlar. Kanamanın az olması daha iyi bir görüş sağlar. Çalışma elemanı, aynı zamanda dönüş elektrodu vazifesi görerek, ciltte yanık riskini azaltır ve kalp pilleri ile etkileşimi minimuma indirir. Obturator refleksi oluşumu da azdır (7).

Biz bu çalışmada, BPH tedavisinde, halen altın standart olan TUR-P ile prostatın transüretral elektrovaporizasyonunun (TVP) etkinliğini ve avantajlarını karşılaştırdık.

YÖNTEMLER

Ocak 2002-Haziran 2008 tarihleri arasında BPH a bağlı alt üriner sistem yakınmaları nedeniyle polikliniğimize başvuran, 187 hasta (ort.yaş 67.8±8.3) çalışmaya alındı. Hastalar 2 gruba randomize edildi. 1. Gruba (n=93, ort. yaş 63.7±4.2) TUR-P ve 2. Gruba (n=94, ort.yaş 69.9±6.2) TVP operasyonları uygulandı. Operasyondan önceki altı ayda myokard infarktüsü geçiren, öyküsünde geçirilmiş TUR-P operasyonu olan, prostat volume 80 cc den büyük olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Parmakla rektal muayenesinde (TR) ve/veya Prostata spesifik antijen (PSA) kan seviyelerinde, prostat kanseri şüphesi olan hastalar transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde yapılan prostat biopsisi neticesinde tümör tespit edilmezse çalışmaya dahil edildi.

Operasyon öncesi tüm hastaların medikal öyküsü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı (TR dahil). PSA, hemogram, idrar tahlilini de içe-

ren rutin biyokimyasal incelemeleri yapıldı. Maksimum idrar akım hızları (Qmax), işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarları (PVRİ), TRUS eşliğinde prostat volümleri (PV) ölçüldü. Uluslararası prostatik semptom skoru (IPSS) anketi dolduruldu.

TUR-P esnasında, irigasyon sıvısı olarak Resectisol® (%5 manitol), TVP esnasında ise, izotonik kullanıldı.

Gyrus plazmakinetik jenaratör, plazma V prob ve plasmasect kesici prob kullanarak yapılan TVP için cihaz 160 W kesme ve 80 W koagülasyona ayarlandı. Prob vaporizasyon için sistematik olarak dokuya sürekli ve nazikçe temas ettirildi. TUR-P, Karl-Storz,Germany® 26 F kesintisiz irigasyonlu rezektoskop kullanılarak standart yöntemle (sırasıyla mesane boynu, lateral loblar, ön lob ve en son apikaller olacak şekilde) yapıldı. Her iki yöntem de endovizyon sistemlerden görüş altında gerçekleştirildi.

TUR-P yapılan hastaların 17 sinde (%18) TVP yapılan hastaların 15'inde (%16) spinal anestezi yapıldı.

Hastaların operasyon sonrası uzun dönem takiplerinde, IPSS, Qmax., PVRİ değerlerine bakıldı.

İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Datalar, x² ve Wilcoxon testleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

TUR-P yapılan 93 hasta ile TVP yapılan 94 hastanın yaş, ameliyat öncesi IPSS, Qmax., PVRİ, PV değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

TUR-P yapılan hastaların yaklaşık %15'inde (93 hastanın 14 ü), TVP yapılan hastaların %19'unda (94 hastanın 18 i) idrar retansiyonu öyküsü vardı.

TUR-P ve TVP yapılan hastaların operasyon sonrası 1., 3. aylar ve 1., 3. yıllarda yapılan IPSS, Qmax., PVRİ değerleri benzerdi. Her iki yöntemin de teröpatik etkinliği birbirine yakındı (Tablo 1).

Peroperatif bulgular değerlendirildiğinde, Ortalama operasyon süresi, TUR-P grubunda 5 dakika daha kısa idi (49'a 54 dakika)

Kateter çekiş süreleri (ort. 2.6 gün) ve hastanede kalış süreleri (ort. 2.5 gün) her iki grup için de benzerdi.

TVP grubunda hematokrit düşüklüğü ve post operatif hiponatremi daha azdı (Tablo 2).

Operasyon sonrası takip döneminde TUR-P grubunda 3 hastaya kan transfüzyonu gerekti. İleri dönemde üretra darlığı gelişen 6 hasta internal üretrotomi ile tedavi edildi. TVP grubunda post op 5. ve 8. günlerde 2 hastada idrar retansiyonu gelişmesi üzerine

Tablo 1. Operasyon öncesi ve sonrası hasta bulguları

	TUR-P					TVP				
	(n:93)	(n:93)	(n:91)	(n:79)	(n:58)	(n:94)	(n:90)	(n:90)	(n:78)	(n:69)
	Preoperatif	1. Ay	3. Ay	1. Yıl	3. Yıl	Preoperatif	1. Ay	3. Ay	1. Yıl	3. Yıl
IPSS	21±5.3	9±2.4	6.2±1	6.5±1.1	9.6±2.7	20.8±4.7	9.2±1.8	7.1±1.1	8.4±0.9	9.2±1.9
Q max (mL/sn)	8.9±2.4	17.5±5.1	18.7±6.9	18±7.1	16.9±5.8	8.4±2.2	16.8±4.3	19.1±4.8	17.1±6.7	16.9±6.6
PVRİ (mL)	102±28	12±2.1	14±1.3	24±2.8	32.3±1.7	104±24.4	14±3.1	14.3±1.8	23.7±3.3	34.1±2.8

Tablo 2. Operasyon öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları

	Operasyon süresi (dak.)	Hemoglobin düşüşü (g/dL)	Hematokrit düşüşü (mL/dL)	Serum Na düşüşü (mEq/L)
TUR-P (n:93)	49±10.8	1.1±0.8	3.4±2.4	1.1±0.6
TVP (n:94)	54±8.7	0.8±0.4	2.5±1.1	0.6±0.2

re kateterizasyon gerekti.2 hastaya ileri dönemde üretra darlığı nedeniyle internal üretrotomi yapıldı. Her iki grupta da hiçbir hastaya yeniden operasyon yapmak gerekmedi, TUR sendromu gelişmedi ve enkontinans gözlenmedi.

TUR-P grubundan 3 hastada piyeslerin patolojik incelenmesinde prostatik adeno karsinom gelmesi üzerine hastaların prostatca tedavileri organize edildi (1 hasta gleason 2+3 ve 2 hasta gleason 3+3).

TARTIŞMA

BPH'ın cerrahi tedavisinde alen altın standart TUR-P olmakla beraber, TUR-P ve TVP'nin BPH a bağlı alt üriner sistem yakınmalarının cerrahi tedavisinde başarıları aşağı yukarı eşit yöntemlerdir. Uzun dönem takiplerindeki idrar akım hızı ve semptom skoru anketleri de bu bilgiyi destekler.

Biz çalışmamızda, demografik ve klinik özellikleri benzer, iki hasta grubunda, aynı merkezde 4 deneyimli cerrah tarafından gerçekleştirilen TUR-P ve TVP operasyonlarının 3 yıla kadar olan takiplerdeki uzun dönem sonuçlarını inceledik.

Operasyon sonrası takiplerde, etkinlik, operasyon süresi, kan kaybı açısından anlamlı farklılıklar olmamakla beraber, hematokrit düşüşü TVP grubunda biraz daha az gözlemlendi. Benzer durum, serum sodyum konsantrasyonları için de geçerlidir. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Literatürde, vaporizasyon tekniklerinde kanamanın daha az olduğu, çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (4, 12-16). Operasyon esnasındaki kanamanın azlığı cerrahın görüşünün bozulmasını engelleyerek hem konforunu hem de başarısını artırır. Bizim de operasyon esnasındaki gözlemimiz bu doğrultuda idi.

Literatürde %2 oranında bildirilen TUR sendromu bizim serimizde görülmemekle beraber, TVP grubunda izotonik kullanımı bu komplikasyon için koruyucudur (1, 4, 12-16).

Kateterler her iki grup içinde yaklaşık 62 saatti.

Çalışmamızda, her iki grup için de IPSS, Qmax., PVRİ değerleri açısından takip süremiz boyunca farklılık gözlemlenmedi.

SONUÇ

TUR-P, BPH nın cerrahi tedavisinde altın standart olma özelliğini hala sürdürmektedir. Bununla beraber bir çok alternatif tedavi yöntemi üzerindeTUR-P'nin yerine koymak üzere çalışılmaktadır.

Bu yöntemlerden biri olan TVP ile etkinlikleri açısından farklılık olmamakla beraber, kısmen daha az kan kaybı ve TUR sendromu riski olması TVP yi seçilebilir bir yöntem olarak öne çıkartmaktadır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2010; 58: 384-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Reich O, Schlenker B, Gratzke C, Tilki D, Riecken M, Stief C, et al. Plasma vaporisation of the prostate: initial clinical results. *Eur Urol* 2010; 57: 693-7. [\[CrossRef\]](#)
3. Nuhoglu B, Ayyildiz A, Karaguzel E, Cebeci O, Germiyanoglu C. Plasmakinetic prostate resection in the treatment of benign prostate hyperplasia: results of 1-year follow up. *Int J Urol* 2006; 13: 21-4. [\[CrossRef\]](#)
4. Dunsmuir WD, McFarlane JP, Tan A, Dowling C, Downie J, Kaurambas J, et al. Gyrus bipolar electrovaporisation vs transurethral resection of the prostate: a randomized prospective single-blind trial with 1 y follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003; 6: 182-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology suppl* 2001; 58: 5.
6. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications, a cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 1989; 141: 243-7.
7. Hon NHY, Brathwaite D, Hussain Z, Ghilblawi S, Brace H, Hayne D, Coppinger SWW. A prospective randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with plasmakinetic@ vaporisation of the prostate: Physiological changes, early complications and long-term followup. *J Urol* 2006; 176: 205-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Olsson J, Nilsson A, Hahn RG. Symptoms of the transurethral resection syndrome using glycine as the irrigant. *J Urol* 1995; 154: 123-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Hahn RG and Nilsson A. Operative factors and the long term incidence of myocardial infarction after transurethral resection of the prostate. *Epidemiology* 1996; 7: 93-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Goel CM, Badenoch DF, Fowler CG, Blandy JP, Tiptaft RC. TUR syndrome: A prospective study. *Eur Urol* 1992; 21: 15-7.
11. Hahn RG and Ekengren JC. Patterns of irrigating fluid absorption during transurethral resection of the prostate as indicated by ethanol. *J Urol* 1993; 149: 502-6.
12. Kuntz RM. Current role of lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2006; 49: 961-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CM, King CJ, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *Eur Urol* 2008; 53: 744-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Smith RD, Patel A. Transurethral resection of the prostate revisited and updated. *Curr Opin Urol* 2011; 21: 36-41. [\[CrossRef\]](#)
15. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006; 50: 969-79. [\[CrossRef\]](#)
16. Kaya C, Ilktac A, Gokmen E, Ozturk M, Karaman IM. The long-term results of transurethral vaporisation of the prostate using plasmakinetic energy. *BJU Int* 2007; 99: 845-8. [\[CrossRef\]](#)

Fibular Non-Vascularized Graft Might be a Practical Solution for Treatment of Osteopenic Humeral Shaft Non-union in Elderly Obese Patients

Yaşlı Obez Hastalardaki Kaynamayan Osteopenik Humerus Şaft Kırıklarında Nonvaskülerize Fibula Grefti Pratik Bir Çözüm Olabilir

Ayhan Kılıç, Armağan Arslan, Harun Mutlu, Engin Çetinkaya, Cüneyt May, Atilla Sancar Parmaksızoğlu

Clinic of Orthopedics, Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: The study aim was to report on the use of intramedullary fibular strut autograft and plate fixation in diaphyseal atrophic non-union of the humerus in elderly obese patients.

Methods: Between 2001 and 2006, 4 patients with diaphyseal non-union of the humerus were treated in our institution by intramedullary fibular autograft and AO plate fixation. Average age of the patients was 67 years (range, 65-69) and BMI (Body Mass Index): 39 kg/m² (range, 35-42.5). There were three females and one male. The patients each had fractures of mid-shaft and junction of middle and proximal thirds. Three were closed fractures and one open fracture had eventual atrophic non-union upon presentation. Data collected retrospectively included grip strength, range of motion, radiographic parameters, and functional outcomes as measured by the DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) questionnaire.

Results: Patients were followed-up for an average of 4 years (range, 3-6). Union was achieved in all patients in 3.2 months (range, 3-4) and patients were very satisfied with the treatment. There were no perioperative complications. The average humeral shortening was 2.7 cm (range, 1-5). Preoperative DASH score averaged 58 points (range, 47.7-70.5). DASH score at the last follow-up averaged 17 points (range, 9-20.4).

Conclusion: The surgical treatment of humerus diaphyseal non-unions in elderly and obese patients is not only difficult but also costly. Moreover, time consuming surgical interventions brings life-threatening risks in particular in those patient populations. Thus, we consider this method to be an applicable treatment alternative where humerus diaphyseal union is obtained. (*JAREM 2011; 1: 15-7*)

Key Words: Humerus diaphyseal, non-union, quadricortical bone grafting, fibular autograft, obesity, elderly patient

ÖZET

Amaç: Yaşlı, obez hastalardaki kaynama sorunlu humerus diafiz kırıklarında damarsız fibula otogrefti ve plak vida tespitiyle elde edilen tedavi sonuçlarını bildirmeyi amaçladık.

Yöntemler: 2001-2006 yılları arasında kliniğimizde kaynama sorunları olan humerus diafiz kırıkları nedeniyle tedavi edilen 4 hasta (3 kadın, 1 erkek) bu çalışmada değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 67 (65-69 yıl), VKİ (vücut kitle indeksi): 39 kg/m² (35-42.5) idi. Tüm hastalarda orta ve 1/3 proksimal humerus bölgesinde shaft ortası kırığı saptandı. 3 hastada kapalı kırık, 1 hastada atrofik non-union gelişimine neden olmuş açık kırık öyküsü mevcuttu. Retrospektif olarak değerlendirilen hastaların kavrama gücü, eklem hareket açıklığı ölçüldü ve radyografik olarak kırık iyileşmesi değerlendirildi. DASH üst ekstremité işlevleri anketleri yapıldı.

Bulgular: Ortalama 4 yıl (3-6 yıl) süreyle takip edilen hastalarda 3.2 ay (3-4 ay) içinde kaynama geliştiği görüldü. Hiçbir hastada perioperatif komplikasyon gelişmedi. Ortalama humeral kısalma 2.7 cm (1-5 cm) olarak saptandı. Hastaların preoperatif dönemdeki DASH skorları ortalama 58 puan (47.7-70.5) iken son kontrollerde ortalama 17 puana (9-20.4) geriledi.

Sonuç: Yaşlı ve obez hastalarda görülen humerus diafizi kaynama sorunlu kırıkların cerrahi tedavisi zor olmasının yanısıra pahalıdır. Ayrıca bu hasta grubunda uygulanacak karmaşık cerrahi girişimler hastanın hayati risklerini daha da artırabilir. Bu sebeplerden dolayı uyguladığımız yöntemin iyi bir alternatif olacağını düşünüyoruz. (*JAREM 2011; 1: 15-7*)

Anahtar Sözcükler: Humerus diafiz, non-union, dört korteks destekli greftleme, fibula otograft, obezite, yaşlı hasta

INTRODUCTION

Non-union of the humeral shaft is not a rare condition and is a complication of both nonoperative and operative treatment of the fracture (1-3). Systemic factors include age malnutrition, smoking, diabetes, morbid obesity, osteoporosis, immunocompromised conditions and coagulopathy. Local factors include soft-tissue and bone loss, soft-tissue fibrosis, infection, malalignment, joint contracture and degenerative joint disease (4). Only a few of these factors may directly inhibit bone formation. However, all such factors influence the decision-making of the surgeon, in determining the optimal treatment of a non-union in

an individual patient. In oligo-atrophic non-unions, reestablishment of stability has a higher priority than facilitating the circulation (5). Various surgical procedures have been described to treat symptomatic non-union, including intramedullary nails, external fixation and plating, in conjunction with vascularized and non-vascularized bone grafts, with prevention having been reported to be the best treatment for this condition (6-20). However, the use of vascularized grafts that require advanced skills and special set-ups is controversial due to the high costs, time consuming surgery as well as the low profile contribution to stability at the fracture site (15, 16). In addition, these operative techniques for normal body-size patients are often difficult to adapt to the



obese patient. Surgery in the morbidly obese has been associated with respiratory problems, anaesthetic difficulties and wound complications (17).

In conjunction with the matter, relatively easy, less costly methods that take less time are needed to ensure stability at an acceptable level, in elderly, obese and osteoporotic patients. This retrospective study aim was to evaluate the longterm outcome of the treatment of osteopenic humeral shaft non-unions with quadricortical non-vascularized fibular autografts in debilitated patients.

METHODS

Between 2001 and 2006, 4 patients with diaphyseal non-union of the humerus were treated in our institution by intramedullary fibular autograft and AO plate fixation. Average age of the patients was 67 years (range, 65-69) and BMI (Body Mass Index): 39 kg/m² (range, 35-42.5). There were three females and one male. The patients each had fractures of mid-shaft and junction of middle and proximal thirds. Three were closed fractures and one open fracture had eventual atrophic non-union upon presentation. The patients had mild pain, tenderness and abnormal mobility at the non-union site, and limitation of activities of daily living. All patients had stiffness of shoulder and elbow to varying degrees. None of the patients were smokers.

Inclusion criteria; (1) Other lines of treatment had failed or were unsuitable. (2) Non-union >6 months. (3) Associated with severe osteoporosis (4) Age>65 yrs. (5) BMI >30 kg/m². Osteoporosis was defined radiologically as marked thinning out of the cortical bone and widening of the medulla. Three out of 4 patients had had failed plate fixation and Ilizarov fixator. One patient presented after failed prolonged conservative treatment in a functional brace. Average delay at presentation from the time of injury was 18 months (range, 10-22).

Surgical Technique

All patients underwent surgery under general anaesthesia. The patient was positioned in a semi-sitting position with the involved arm free draped (Figure 1). Preoperative antibiotics were administered in the form of cefazolin 2g intravenously and continued for 24h postoperatively.

1. Surgical exposure: The humerus was exposed through a lateral approach in all patients with exploration and neurolysis of the radial nerve out of the non-union site.

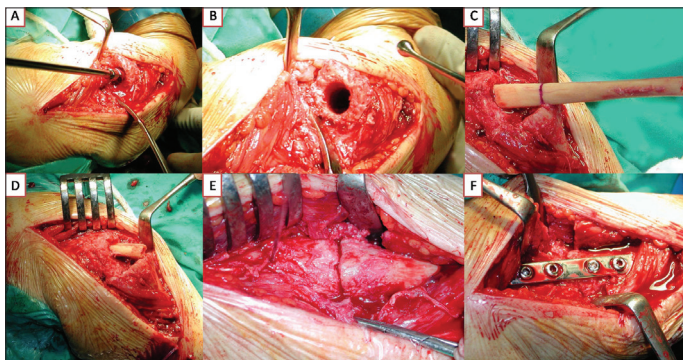


Figure 1. The medullary canal was opened usually using a hand reamer of 7-mm diameter, followed gradually and cautiously by the larger reamers up to the size that could fit to the diameter of the medullary canal. The largest reamer size used was 12 mm (A, B). The strut autograft was pushed into one of the fracture fragments and the exact length of graft that needed trimming was assessed (C, D) The fracture was reduced with the intramedullary fibular graft spanning the fracture site. Osteosynthesis across the fracture site was achieved (E, F)

2. Excision of the pseudoarthrosis: The fibrous non-union and any devitalised bone were thoroughly excised and the medullary canal was opened.

3. Preparation of the medullary canal: The humeral medullary canal was prepared to accept the bone graft. Fibrous and pseudoarthrosis tissue were removed completely and the medullary cavity reconstituted both proximally and distally by curettage, drill or the use of serial hand reamers (7mm-12mm).

4. Raising the fibular graft: The mid-shaft of the fibula was then harvested under tourniquet control with care taken to identify and protect the superficial peroneal nerve. The fibular shaft of excess length was harvested so that it could be trimmed as necessary. The fibula graft was trimmed so as to enable it to telescope snugly into the fragments across the fracture site.

5. Insertion of the fibular graft: The strut was pushed into one of the fracture fragments and the exact length of graft that needed trimming was assessed. Once the final shaping of the graft was done, the fracture was reduced with the intramedullary fibular graft spanning the fracture site.

6. Plate fixation: A narrow DCP was used with quadricortical screw fixation. Each screw hole was drilled and tapped through four cortices, two in the fractured bone and two in the intact fibula and 4. 5 mm cortical screws were inserted. There was only tri-cortical screw fixation on the two occasions, where half of a split fibula was used to fit a narrow canal. The surgical wound was closed in layers over negative suction drain.

Shoulder and elbow exercises were started a day after the operation. Lifting of weights using the operated limb was deferred for a period of three months or until osseointegration of the fibular ends or fracture healing. After hospital discharge, patients were observed on a monthly basis until healing of the fracture. All patients were examined both clinically and radiologically. Fracture union was considered radiographically if callus formation was seen in three of four cortices on anteroposterior and lateral views. Clinical union was considered when the fracture site was painless.

Data collected retrospectively included grip strength, range of motion, radiographic parameters, and functional outcomes as measured by the DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) questionnaire.

RESULTS

Patients were followed-up for an average of 4 years (range, 3-6). Union was achieved in all patients in 3. 2 months (range, 3-4) and patients were very satisfied with the treatment (Figure 2). There were no perioperative complications such as wound infection, radial nerve palsy, hematoma formation and discomfort over the fibular graft harvest site. The average humeral shortening was 2. 7 cm (range, 1-5). Preoperative DASH score averaged 58 points (range, 47. 7-70. 5). DASH score at the last follow-up averaged 17 points (range, 9-20. 4). There was an average loss of 40° abduction and 30° flexion of the shoulder. There was no change in shoulder rotations following surgery. All patients with preoperative fixed flexion deformity of elbow to varying degrees had persistence of a similar deformity at the last follow-up.

DISCUSSION

The early identification and treatment of non-union is paramount in preserving the soft tissues and functional outcome. In case of non-union, mechanical stability at the fracture site and biologic revitalization are keys for the management (5, 18). Numerous surgical methods have been described for the treatment of humeral shaft

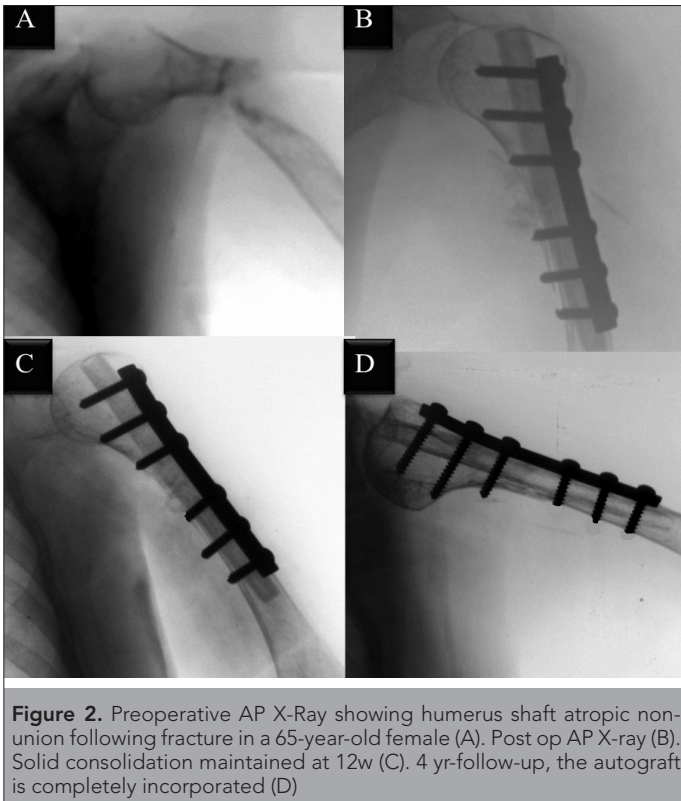


Figure 2. Preoperative AP X-Ray showing humerus shaft atrophic non-union following fracture in a 65-year-old female (A). Post op AP X-ray (B). Solid consolidation maintained at 12w (C). 4 yr-follow-up, the autograft is completely incorporated (D)

non-unions (7-10). Compression plating with autogenous grafting is accepted as the gold standard method so has yielded satisfactory results, with 92 to 100% healing rates (1-5, 11, 21). In this technique, engaging at least 6 cortices on either side of the non-union with screws is advised (11). On the other hand, such a large-scale dissection is sometimes morbid for the patient (11, 18). Recently, locking compression plates which allow the interlocking of the plate and the screw make it bio-mechanically more stable against forces acting on the fracture surfaces, but their use is limited due to problems with cost and availability (18, 19).

Interlocking nails or external fixators are not viable options in these obese and elderly patients as the adjacent joints may already be stiff at the time of presentation (5, 9, 10).

The use of plate fixation without bone grafting is limited by the bone quality and therefore the ability to obtain good screw fixation is low. Iliac crest cancellous bone graft has no mechanical strength to withstand stresses but fibula strut graft has (20). The fibula acts as an internal splint to the fracture site, aiding stability of osteosynthesis and pullout strength of the screws in this technique. The ease of fibular harvest makes its use attractive as an intramedullary bone strut for the humeral shaft. A possible disadvantage of this technique is the disruption of both the periosteal and the endosteal blood supply (11, 18-21).

In another more recent study, six patients were followed for an average of 13 months after receiving fibular allograft struts in addition to compression plating for the treatment of proximal humerus non-unions (15). Also Farouk et al (16). treated ten patients with the same technique and reported excellent results. They all showed successful union at their last followup. Although these results are promising, the sample size is small and the study period is short. We also have experience with four overweight patients with non-union treated by the same surgical technique and had a similar rate of union.

The results in our limited number series with almost no complications favour this easy and reliable option.

The surgical treatment of humerus diaphyseal non-unions in elderly and obese patients is not only difficult but also costly. Moreover, time consuming surgical interventions brings life-threatening risks in particular in those patient populations. Thus, we consider this method to be an applicable treatment alternative where humerus diaphyseal union is obtained.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

REFERENCES

1. Ring D, Perey BH, Jupiter JB. The functional outcome of operative treatment of ununited fractures of the humeral diaphysis in older patients. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 177-90.
2. Sarmiento A, Zagorski JB, Zych GA, Latta LL, Capps CA. Functional bracing for the treatment of fractures of the humeral diaphysis. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 478-86.
3. Jupiter JB, Von Deck M. Ununited humeral diaphyses. *J Shoulder Elbow Surg* 1998; 7: 644-53. [\[CrossRef\]](#)
4. Pugh DMW, McKee MD. Advances in the management of humeral non-union. *J Am Acad Orthop Surg* 2003; 1: 48-59.
5. Weber BG. Minimax fracture fixation. AO Masters Series. Stuttgart: Thieme Medical Publishers, 2004.
6. Ring D, Kloen P, Kadzielski J, Helfet D, Jupiter JB. Locking compression plates for osteoporotic non-unions of the diaphyseal humerus. *Clin Orthop* 2004; 425: 50-4. [\[CrossRef\]](#)
7. Van Houwelingen AP, McKee MD. Treatment of osteopenic humeral shaft non-union with compression plating, humeral cortical allograft struts, and bone grafting. *J Orthop Trauma* 2005; 9: 36-42. [\[CrossRef\]](#)
8. Ilyas I, Young DA. Locked intramedullary nailing for difficult non-unions of the humeral diaphysis. *Int Orthop* 2003; 27: 278-81. [\[CrossRef\]](#)
9. Martinez AA, Cuenca J, Herrera A. Treatment of humeral shaft non-unions: nailing versus plating. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004; 124: 92-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Kocaoglu M, Eralp L, Tomak Y. Treatment of humeral shaft non-unions by the Ilizarov method. *Int Orthop* 2001; 25: 396-400. [\[CrossRef\]](#)
11. Marti RK, Verheyen CC, Besselaar PP. Humeral shaft non-union: evaluation of uniform surgical repair in fifty-one patients. *J Orthop Trauma* 2002; 16: 108-15. [\[CrossRef\]](#)
12. Gonzalez del Pino J, Bartolome del Valle E, Lopez Grana G, Ferreira Villanova J. Free vascularized fibula grafts have a high union rate in atrophic non-unions. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 419: 38-45. [\[CrossRef\]](#)
13. Adani R, Delcroix L, Innocenti M, Tarallo L, Baccarani A. Free fibula flap for humerus segmental reconstruction: report on 13 cases. *Chir Organi Mov* 2008; 91: 21-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Hornicek FJ, Zych GA, Hutson JJ, Malinin TI. Salvage of humeral non-unions with onlay bone plate allograft augmentation. *Clin Orthop* 2001; 386: 203-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Vidyadhara S, Vamsi K, Rao SK, Gnanadoss JJ, Pandian S. Use of intramedullary fibular strut graft: a novel adjunct to plating in the treatment of osteoporotic humeral shaft non-union. *International Orthopaedics (SICOT)*. [DOI 10.1007/s00264-008-0596-x]. June 19, 2008. Available from: www.Springerlink.com, Springer, Berlin. [\[CrossRef\]](#)
16. Farouk O, El-Sherif E, Mostafa K, Khalil A. Intramedullary fibular graft and quadricortical plate fixation in atrophic non-union of the osteoporotic humerus. *Injury Extra* 2008; 39: 152-4. [\[CrossRef\]](#)
17. Jupiter JB, Ring D, Rosen H. The complications and difficulties of management of non-union in the severely obese. *J Orthop Trauma* 1995; 9: 363-70. [\[CrossRef\]](#)
18. Gregory PR Jr. Fractures of the shaft of the humerus. In: Bucholz RW, Heckman J, eds. *Rockwood and Green's Fractures in Adults*, 5th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 973-96.
19. Ring D, Jupiter J. Ununited Diaphyseal Fractures of the Humerus: Techniques for Fixation of Osteoporotic Bone. *Tech Hand and Up Extrem Surg* 2003; 7: 2-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Ahrens PH, Nicoletti S, Houghton-Clemmey RSA. Non-union of the Surgical Neck of the Humerus: Treatment With Fibular Graft and Locking Plate Fixation. *Tech Should Surg* 2010; 11: 15-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Hierholzer C, Sama D, Toro JB, Peterson M, Helfet DL. Plate fixation of ununited humeral shaft fractures: effect of type of bone graft on healing. *J Bone Joint Surg.* 2006; 88A: 1442-7. [\[CrossRef\]](#)

Kliniğimizde Gerçekleşen 11561 Doğumdaki Bebek Cinsiyetinin Makrozomi ve Sezaryen Oranı ile İlişkisi

The Relation Between Gender of Babies, Macrosomia and Cesarean Ratio in 11561 Deliveries in Our Clinic

Ayşe Ender Yumru, Burcu Dinçgez, Banu Öndeş, Naz Atalay

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde doğum yapmış gebelerin bebeklerinin cinsiyetleri ile sezaryen oranı ve doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin araştırılması.

Yöntemler: Çalışmamıza 1 Ocak 2000-31 Aralık 2010 tarihleri arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğumunu gerçekleştiren 11561 gebe alındı. Gebelerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Maternal yaş, gebelik sayısı, gebelik haftası, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları ve cinsiyetleri, erken membran rüptürü, fetal distres ve in utero mort de fetüs varlığı kaydedildi. Cinsiyetin makrozomi ve buna bağlı olarak gerçekleşen sezaryen oranı ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 11561 gebenin ortalama yaşı 26.2 ± 8.4 , ortalama gebelik sayısı 2.73 ± 1.6 olarak hesaplandı. Ortalama gebelik haftası ise 38 ± 6 olarak bulundu. Toplam sezaryen sayısı 2679, sezaryen oranı %23.1 (2679/11561) idi. Sezaryen ile doğan bebeklerin %52.1'inin (1396/2679) erkek, %47.9'unun (1283/2679) kız olduğu gözlemlendi. Cinsiyet ile sezaryen oranları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). Sezaryen ile doğan 2679 bebeğin doğum ağırlıklarına göre dağılımına bakıldığında 3000 gramın altındaki grupta bebeklerin %45.9'unun (139 bebek) erkek, %54.1'inin (164 bebek) kız olduğu, 3000-4000 gram arası olan grupta bebeklerin %48'inin (853 bebek) erkek, %52'sinin (923 bebek) kız ve 4000 gramın üstü olan gruptaki bebeklerin %67.4'ünün (404 bebek) erkek, %32.6'sının (196 bebek) kız olduğu tespit edildi. Cinsiyetin doğum ağırlığı ile olan ilişkisi incelendiğinde 3000 gramın altı ve 3000-4000 gram arası olan grupta anlamlı ilişki bulunmazken ($p > 0.05$), makrozomik bebeklerin grubunda erkek bebeklerin istatistiksel anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Cinsiyet ile sezaryen oranı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, cinsiyet ile makrozomi ilişkisi erkek bebeklerin lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (JAREM 2011; 1: 18-20)

Anahtar Sözcükler: Makrozomi, cinsiyet, sezaryen

ABSTRACT

Objective: To investigate the relation between gender of babies, cesarean ratio and birth weight in pregnant admitted to our clinic.

Methods: In our study, 11561 pregnant who gave birth in Taksim Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic between 1 January 2000 and 31 December 2010 were admitted to our study. Files of pregnant were analysed retrospectively. Maternal age, parity, gestational week, delivery type, birth weight and gender, early rupture of membrane, fetal distress and intrauterine fetal death were recorded. The relation between gender of babies, macrosomia and cesarean ratio was analysed statistically.

Results: Mean age of 11561 pregnant was calculated as 26.2 ± 8.4 and mean parity was 2.73 ± 1.6 . Mean gestational week was 38 ± 6 . Total number of cesareans was 2679 and rate of cesarean was 23.1% (2679/11561). Gender of babies born by cesarean operation was 52.1% male (1396/2679) and 47.9% (1283/2679) female. No statistically significant relation was found between gender and cesarean ratio ($p > 0.05$). The distribution of 2679 babies born by cesarean operation according to birth weight was as follows: weight under 3000 grams: 45.9% (139) of babies were male, 54.1% (164) of babies were female, weight between 3000 and 4000 grams: 48% (853) of babies were male, 52% (923) of babies were female, weight over 4000 grams: 67.4% (404) of babies were male, 32.6% (196) of babies were female. When the relationship between birth weight and gender of babies was analysed, no statistically significant relation could be found in the group of babies with a weight under 3000 grams and weight between 3000 and 4000 grams. In the macrosomic babies group, the number of male babies was greater than females and this was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Although no statistically significant relation between gender of babies and cesarean ratio was found, the relationship between gender of babies and macrosomia was statistically significant. According to our study, macrosomia was more common in the male gender.

(JAREM 2011; 1: 18-20)

Key Words: Macrosomia, gender, cesarean

GİRİŞ

Gebelik sürecinin erkek fetüsler için gebelik komplikasyonları açısından daha riskli olduğu yıllardan beri bilinmektedir. In utero mort de fetüs, erken membran rüptürü ve fetal distres gibi gebelik komplikasyonları erkek fetüslerde daha sık görülmektedir (1, 2). Bunun sebeplerinden birisi de erkek fetüslerin, kız fetüslere oranla daha yüksek ağırlıklı olmasıdır (1-3). Doğum sırasında da erkek

bebeklerin, kız bebeklere göre daha uzun ve daha ağır olduğu bilinmektedir (4).Yine aynı şekilde makrozominin de erkek bebeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (5). Makrozomi 4000 gramın veya 90 persantilin üzerindeki bebekler için kullanılan bir terimdir ve gebeliğin sık komplikasyonlarından biridir (6). Makrozomi aynı zamanda artan sezaryen oranlarına neden olmaktadır. Makrozomik bebeklerle ilgili yayınlarda %73.3'e ulaşan sezaryen oranları bildirilmiştir (7). Biz de bu çalışmada cinsiyetin makrozomi ve

buna bağlı olarak artan sezaryen oranı ile ilişkisinin olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Çalışmamıza 1 Ocak 2000-31 Aralık 2010 tarihleri arasında Tak- sim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğumunu gerçekleştiren 11561 gebe alındı. Gebelerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Maternal yaş, gebelik sayısı, gebelik haftası, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları ve cinsiyetleri, erken membran rüptürü, fetal distres ve in utero mort de fetüs varlığı kaydedildi. Yıllara göre sezaryen oranları yüzde değer olarak hesaplandı. Sezaryen oranı ile cinsiyet ilişkisi istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Sezaryen ile doğan bebekler doğum ağırlıklarına göre 3 gruba ayrıldı. 1. grup 3000 gramın altı, 2. grup 3000 ile 4000 gram arası, 3. grup 4000 gramın üstü olarak sınıflandırıldı. Tüm gruplarla cinsiyet ilişkisi istatistiksel olarak incelendi, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

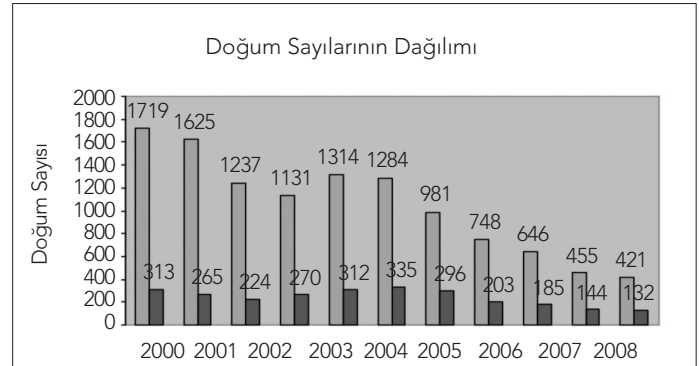
BULGULAR

Çalışmaya alınan 11561 gebenin ortalama yaşı 26.2 ± 8.4 , ortalama gebelik sayısı 2.73 ± 1.6 olarak hesaplandı. Ortalama gebelik haftası ise 38 ± 6 olarak bulundu. Yıllara göre doğum sayısının 2000 yılında 1719, 2001 yılında 1625, 2002 yılında 1237, 2003 yılında 1131, 2004 yılında 1314, 2005 yılında 1284, 2006 yılında 981, 2007 yılında 748, 2008 yılında 646, 2009 yılında 455 ve 2010 yılında 421 olduğu tespit edildi. Toplam sezaryen sayısı 2679 idi. Sezaryen oranlarına bakıldığında genel oran %23.1 (2679/11561), yıllara göre ise 2000 yılında %18.2 (313/1719), 2001 yılında %16.3 (265/1625), 2002 yılında %18.1 (224/1237), 2003 yılında %23.8 (270/1131), 2004 yılında %23.7 (312/1314), 2005 yılında %26 (335/1284), 2006 yılında %30.1 (296/981), 2007 yılında %27.1 (203/748), 2008 yılında %28.6 (185/646), 2009 yılında %31.6 (144/455) ve 2010 yılında %31.3 (132/421) olarak hesaplandı. Toplam doğum sayısı ve sezaryen sayısı Şekil 1'de gösterildi.

Sezaryen ile doğan bebeklerin %52.1'inin (1396/2679) erkek, %47.9'unun (1283/2679) kız olduğu gözlemlendi. Cinsiyet ile sezaryen oranları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). 11561 gebenin 1156'sında erken membran rüptürü varlığı kaydedildi. Bunların 621'i (%53.8) erkek, 535'i (%46.2) kız idi. Cinsiyet ile erken membran rüptürü arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Toplam 96 in utero mort de fetüs mevcuttu. Bunların %47.9'u (46 bebek) kız, %52.1'i (50 bebek) erkekti. İn utero mort de fetüs ve cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Sezaryen olan 2679 gebenin 453'ünde fetal distres gelişti. Fetal distres gelişen bebeklerin 132'sinin (%29.1) kız, 321'inin (%70.9) erkek olduğu gözlemlendi. Fetal distres gelişimi erkeklerde kızlara oranla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Sezaryen ile doğan 2679 bebeğin doğum ağırlıklarına göre dağılımına bakıldığında 3000 gramın altındaki grupta bebeklerin %45.9'unun (139 bebek) erkek, %54.1'inin (164 bebek) kız olduğu, 3000-4000 gram arası olan grupta bebeklerin %48'inin (853 bebek) erkek, %52'sinin (923 bebek) kız ve 4000 gramın üstü olan gruptaki bebeklerin %67.4'ünün (404 bebek) erkek, %32.6'sının (196 bebek) kız olduğu tespit edildi. Bebeklerin doğum ağırlığına göre dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Cinsiyetin doğum ağırlığı ile olan ilişkisi incelendiğinde 3000 gramın altı ve 3000-4000 gram arası olan grupta anlamlı ilişki bu-



Şekil 1. Doğum sayılarının yıllara göre dağılımı

Tablo 1. Bebeklerin doğum ağırlıklarına göre dağılımı

Doğum Ağırlığı	Erkek (n)	Kız (n)	Toplam (n)	p değeri
<3000 gram	139 (%45.9)	164 (%54.1)	303	>0.05
3000-4000 gram	853 (%48)	923 (%52)	1776	>0.05
>4000 gram	404 (%67.4)	196 (%32.6)	600	<0.05

lunmazken ($p > 0.05$), makrozomik bebeklerin grubunda erkek bebeklerin sayısının kız bebeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$).

Toplam 895 makrozomik bebek mevcuttu. Bunların 600'ü sezaryen, 295'i ise vaginal yolla doğurtuldu. Makrozomik bebeklerde sezaryen oranı %67 (600/895) olarak hesaplandı. Tüm gebeler arasında makrozomi insidansı %7.74 (895/11561) olarak bulundu.

TARTIŞMA

Gebelik sürecinin erkek fetüsler için gebelik komplikasyonları açısından daha riskli olduğu yıllardan beri bilinmektedir. İn utero mort de fetüs, erken membran rüptürü ve fetal distres gibi gebelik komplikasyonları erkek fetüslerde daha sık görülmektedir (1, 2). Bekedam ve arkadaşlarının (1) yaptıkları çalışmada fetal distresin erkeklerde kızlardan 1.48 kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda sezaryen olan 2679 gebenin 453'ünde fetal distres geliştiği ve fetal distres gelişen bebeklerin 132'sinin (%29.1) kız, 321'inin (%70.9) erkek olduğu gözlemlendi. Fetal distres gelişimi erkeklerde kızlara oranla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Birçok çalışmada erken membran rüptürü ve preterm eylemin erkek bebeklerde daha sık olduğu belirtilmişse de Brettel ve arkadaşlarının (2) çalışmasında erkek bebeklerin spontan doğumlarda membran rüptürü ve preterm eylem açısından 1.13 kat riskli olduğu, fakat tüm doğum yöntemleri dahil edildiğinde erkek ve kız bebekler arasında anlamlı farkın olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda 11561 gebenin 1156'sında erken membran rüptürü ve preterm eylem varlığı kaydedildi. Bunların 621'i (%53.8) erkek, 535'i (%46.2) kız idi. Cinsiyet ile erken membran rüptürü arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). Jakobovits ve arkadaşlarının (8) çalışmasında erkek bebeklerde intrauterin ölümlerin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda toplam 96 in utero mort de fetüs mevcuttu. Bunların %47.9'u (46 bebek) kız, %52.1'i (50 bebek) erkekti. İn utero mort de fetüs ve cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda yıllara göre doğum sayısının 2000 yılında 1719, 2001 yılında 1625, 2002 yılında 1237, 2003 yılında 1131, 2004 yılında 1314, 2005 yılında 1284, 2006 yılında 981, 2007 yılında 748, 2008 yılında 646, 2009 yılında 455 ve 2010 yılında 421 olduğu tespit edildi. Toplam sezaryen sayısı 2679 idi. Sezaryen oranlarına bakıldığında genel oran %23.1 (2679/11561), yıllara göre ise 2000 yılında %18.2 (313/1719), 2001 yılında %16.3 (265/1625), 2002 yılında %18.1 (224/1237), 2003 yılında %23.8 (270/1131), 2004 yılında %23.7 (312/1314), 2005 yılında %26 (335/1284), 2006 yılında %30.1 (296/981), 2007 yılında %27.1 (203/748), 2008 yılında %28.6 (185/646), 2009 yılında %31.6 (144/455) ve 2010 yılında %31.3 (132/421) olarak hesaplandı. Yılmaz ve arkadaşlarının (9) 4389 gebede, 2002-2007 yılları arasında yaptıkları çalışmalarında sezaryen oranı %43.72 olarak, Yumru ve arkadaşlarının (10) 7923 gebede yaptıkları çalışmada 1995 yılında sezaryen oranı %11.8, 1999 yılında %20.9 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki sezaryen oranları da literatür ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda sezaryen ile doğan bebeklerin %52.1'inin (1396/2679) erkek, %47.9'unun (1283/2679) kız olduğu gözlemlendi. Cinsiyet ile sezaryen oranları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Benzer şekilde Doğanay ve arkadaşlarının (11) 1747 sezaryen olan gebeyi içeren çalışmalarında gebelerin %58.7'sinin erkek, %41.3'ünün kız olduğu, Yılmaz ve arkadaşlarının (9) çalışmasında ise %50.8'inin erkek, %49.2'sinin kız olduğu saptanmıştır. Cinsiyete bağlı sezaryen oranlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Sezaryen ile doğan 2679 bebeğin doğum ağırlıklarına göre dağılımına bakıldığında 3000 gramın altındaki grupta bebeklerin %45.9'unun (139 bebek) erkek, %54.1'inin (164 bebek) kız olduğu, 3000-4000 gram arası olan grupta bebeklerin %48'inin (853 bebek) erkek, %52'sinin (923 bebek) kız ve 4000 gramın üstü olan gruptaki bebeklerin %67.4'ünün (404 bebek) erkek, %32.6'sının (196 bebek) kız olduğu tespit edildi. Cinsiyetin doğum ağırlığı ile olan ilişkisi incelendiğinde 3000 gramın altı ve 3000-4000 gram arası olan grupta anlamlı ilişki bulunmazken ($p>0.05$), makrozomik bebeklerin grubunda erkek bebeklerin kız bebeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$). Doğanay ve arkadaşlarının çalışmasında 2500 gram altında erkek bebeklerin oranı %53.3 (56 bebek), kız bebeklerin oranı %46.7 (49 bebek), 2500-4000 gram arasındaki bebeklerin %58'i (888 bebek) erkek, %42'si kız (642 bebek), 4000 gramın üzerindeki bebeklerin %73.2'si (82 bebek) erkek, %26.8'i (30 bebek) kız olarak bulunmuş ve yalnızca 4000 gram üzerindeki bebeklerde erkeklerde oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (11). Bizim verilerimiz de bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Makrozomi 4000 gramın veya 90 persantilin üzerindeki bebekler için kullanılan bir terimdir ve gebeliğin sık komplikasyonlarından biridir (6). Makrozomi aynı zamanda artan sezaryen oranlarına neden olmaktadır. Makrozomik bebeklerle ilgili yayınlarda %73.3'e ulaşan sezaryen oranları bildirilmiştir (7, 12, 13). Srofenyoh ve arkadaşlarının (14) çalışmasında ise bu oran %53.9 olarak bulun-

muştur. Yılmaz ve arkadaşlarının (9) sezaryen endikasyonları ile ilgili çalışmasında makrozomi nedeniyle yapılan sezaryen oranının %3.2 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda toplam 895 makrozomik bebek mevcuttu. Bunların 600'ü sezaryen, 295'i ise vaginal yolla doğurtuldu. Makrozomik bebeklerde sezaryen oranı %67 (600/895) olarak hesaplandı. Tüm gebeler arasında makrozomi insidansı %7.74 (895/11561) olarak bulundu.

Sonuç olarak; makrozomik erkek fetüslerin oranının kız fetüslere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu unutulmamalıdır. Her ne kadar cinsiyetin doğum şekline etkisi ispatlanamamış olsa da erkek fetüslerin doğum komplikasyonları açısından daha riskli olduğu kesindir. Dolayısıyla makrozomik fetüslerin, özellikle de fetüs erkek ise, yüksek riskli gebelikler grubuna göre doğum yönetiminin uygun olduğu kanaatine varıldı.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bekedam DJ, Engelsbel S, Mol BW, Buitendijk SE, van der Pal-de Bruin KM. Male predominance in fetal distress during labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1605-7. [\[CrossRef\]](#)
2. Brettel R, Yeh PS, Impey LWM. Examination of the association between male gender and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141: 123-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Lieberman E, Lang JM, Cohen AP, Frigoletto ED, Acker D, Rao R. The association of fetal sex with the rate of cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 667-71. [\[CrossRef\]](#)
4. Baytur BY, Yıldız H, Özler A, İnceboz ÜS, Çağlar H. Cinsiyetin fetal ultrason ölçümleri üzerine etkisi: cinsiyete özgü büyüme eğrileri gerekli mi?. *Perinatoloji Dergisi* 2006; 14: 26-30.
5. Donma M. Macrosomia, top of the iceberg: The charm of underlying factors. *Pediatrics International* 2011; 53: 78-84. [\[CrossRef\]](#)
6. Aşar F, Taş E. Makrozomik fetüs ve takibi. *Türkiye Klinikleri Gynecol Obst: Special Topics* 2011; 4: 257-63.
7. Sinclair BA, Rowan JA, Hainsworth OT. Macrosomic infants are not all equal. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 101-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Jakobovits A, Jakobovits AA, Viski A. Sex ratio of the stillborn fetuses and neonates dying in the first week. *Early Hum Dev* 1987; 15: 131-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Yılmaz M, İsaoglu Ü, Kadanalı S. Kliniğimizde 2002-2007 yılları arasında sezaryen olan hastaların incelenmesi. *Marmara Medical Journal* 2009; 22: 104-10.
10. Yumru E, Davas İ, Baksu B, Altıntaş A, Altın A, Mert M. 1995-1999 yılları arasında sezaryen operasyonu endikasyonları ve oranları. *Perinatoloji Dergisi* 2000; 8: 94-8.
11. Doğanay M, Kaymak O, Okyay E, Kılıç S, Mollamahmutoğlu L. Risk faktörü olmayan olgularda cinsiyetin sezaryen hızına ve doğum ağırlığına etkisi. *Perinatoloji Dergisi* 2008; 16: 62-6.
12. Pirgon MÖ, Atabek ME. Infant of diabetic mother and macrosomia. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4: 8-13.
13. Navti OB, Ndumbe FM, Konje JC. The peripartum management of pregnancies with macrosomic babies weighing > or = 4500 g at a tertiary University Hospital. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 267-70. [\[CrossRef\]](#)
14. Srofenyoh EK, Seffah JD. Prenatal, labor and delivery characteristics of mothers with macrosomic babies. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 93: 49-50. [\[CrossRef\]](#)

Yenidoğan ve Bebeklik Döneminde Gastroözefageal Reflü

Gastroesophageal Reflux in Newborn and Infants

Sinan Uslu, Ali Bülbül

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan ve Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Gastroözefageal reflü (GÖR) gastrik içeriğin özefagus içerisine geri kaçıışı olarak tanımlanmaktadır. Ebeveynlerin anksiyetesine ve bebeklerin gereksiz yere birçok kez muayene olmasına yol açan sık görülen bir semptomlar kompleksidir. Bebeklik çağında ve tüm yaş gruplarında beslenme sonrası sıkça görülen ve genellikle yaşamın ilk 6-12 ayında kendiliğinden düzelen fizyolojik bir durumdur. İki yaş altındaki sağlıklı bebeklerde fizyolojik GÖR genellikle semptomatik olup rejürjitasyon karakteristik bulgusudur. Bir çok bebekte tekrarlayan rejürjitasyon dışında dikkat çekici bir bulgu yoktur. Eğer bebekte yeterli kilo alımı ve beslenme süreci varsa, anormal bir huzursuzluk hali gözlenmiyorsa bu bebek komplike olmayan GER olarak değerlendirilir. Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) ise yetersiz kilo artışı, özefajit ve persiste eden solunum sistemi bulgularının eşlik ettiği patolojik bir klinik tablodur. Tanısal yaklaşımda bir çok tanı metodu kullanılmakla birlikte etkili bir yöntem tanımlanamamıştır. Gastroözefageal reflü hastalığı düşünüldüğünde ilk yapılması gereken hastanın ayrıntılı anamnez ve fizik muayenesinin tamamlanmasıdır. Özefageal pH monitorizasyonu, radyolojik ve endoskopik incelemeler gibi tanı metodlarına nadiren başvurulur. Konservatif yaklaşımlar kıvamlı beslenme, pozisyonel beslenme şekli, beslenmeden süt, soya gibi öğelerin çıkarılması ve ebeveynlerin mevcut problem konusunda bilinçlendirilmelerini içermektedir. Birçok hastada ileri tetkike ve antasit/alginat, H2 reseptör antagonisti, proton pompa inhibitörü veya bu tedavi unsurlarının kombinasyonuna gerek duyulmamaktadır. Cerrahi tedaviye çok nadiren başvurulur. Bununla birlikte bebeklik döneminden itibaren sebat eden semptomları olan ve GÖRH tanısı ile izlenen hastalara çocukluk yaş grubunda cerrahi tedavi gerekebilir. Bu derleme yazısında GÖR/GÖRH'nin yenidoğan ve bebeklik dönemindeki klinik bulguları, patofizyolojisi, tanısı ve yaklaşımı güncellenen literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır. (*JAREM 2011; 1: 21-5*)

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, gastroözefageal reflü, gastroözefageal reflü hastalığı

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux (GER) is defined as the backward flow of gastric contents into the esophagus. A common symptom complex in infants is GER, which causes parental anxiety resulting in numerous visits to the physician. Gastroesophageal reflux is a normal, common physiological process that occurs from time to time in almost everyone, of all ages, particularly after meals. It is a self-limited process in infants that usually resolves by 6 to 12 months of age. Episodes of physiological GER in healthy infants aged less than two years often are symptomatic, and regurgitation is the characteristic symptom. In most infants presenting with GER in the form of frequent regurgitation, warning signals will be absent. If the infant also has good weight gain, feeds well, and is not unusually irritable, he or she can be considered to have "uncomplicated" gastroesophageal reflux. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a pathological process in infants, manifested by poor weight gain, signs of esophagitis and persistent respiratory symptoms. Many tools exist for use in the workup of GERD; however, the most effective method of diagnosis is not clear. If a child is suspected of having GERD, the first step in the evaluation is a complete medical history and physical examination. The need for further testing depends upon what is found, and may rarely include one or more of the following: Esophageal pH and impedance monitoring; a pH probe is rarely useful in establishing the diagnosis of GER in infants; However, in special situations, such as infants with severe discrete episodes of symptoms (such as apnea, bradycardia, cough, or oxygen desaturation), esophageal pH monitoring may be used in conjunction with monitoring of respirations, heart rate, or oxygen saturation, radiographic; may be helpful to exclude anatomic abnormalities, and endoscopic studies; may be of benefit in patients who have not responded to dietary or empiric clinical trials and/or are suspected of having dietary protein intolerance. Conservative management involves thickened feedings, positional treatment, and parental reassurance. Most patients do not require investigation and respond either to antacid/alginates, H2 receptor antagonists, proton pump inhibitors or a combination of these treatments. Surgery is only rarely indicated. However, some children who present with reflux during infancy may ultimately require surgical management later in childhood. In this review, we update the literature with respect to clinical manifestations, diagnosis, pathophysiology and management of GER/GERD in newborn and infants. (*JAREM 2011; 1: 21-5*)

Key Words: Newborn, gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease

GİRİŞ

Gastrik içeriğin özefagusa doğru geri pasajı yani gastroözefageal reflü (GÖR) sağlıklı bebeklerde, çocuklarda ve erişkinlerde normal fizyolojik bir prostestir. Birçok epizod kısa sürmekte ve herhangi bir semptom veya komplikasyona yol açmamaktadır. Eğer mevcut entegre yapıda fonksiyonel bir bozukluk olursa asitten zengin içerik distal özefagusa ilerler, erozyonlara, semptom ve komplikasyonlara neden olur. Bu durum gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak tanımlanmaktadır (1). Klinik pratikte kesin bir ayrımı olmasa da konu ile ilgili bazı terimler ve açıklamaları şöyledir;

Regürjitasyon; gastrik içeriğin özefagustan geri gelerek ağız içine dolması

Komplike olmayan gastroözefageal reflü; patolojik bulgu ile birlikte olmayan sık regürjitasyon

Gastroözefageal reflü hastalığı; Özefajit, beslenme bozukluğu, solunumsal komplikasyonlar gibi patolojik bulguların eşlik ettiği regürjitasyon

Kusma; gastrik içeriğin ağızdan dışarı çıkarılması

Bu derleme yazısında GÖR/GÖRH'nin yenidoğan ve bebeklik dönemindeki klinik bulguları, patofizyolojisi, tanısı ve yaklaşımı güncellenen literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Epidemiyoloji

Gastroözefageal reflü, gastrik içeriğin özefagusa günde 30 veya daha fazla sayıda geri geldiği sağlıklı infantlarda son derece sık görülen bir durumdur (2). Tamamı olmamakla birlikte birçok ref-

lülü içeriği oral kaviteye ulaşmaktadır. Reflü sıklığı ilerleyen yaş ile azalmakta, 1 yaş civarında sona ermektedir. 18 aylıktan itibaren son derece nadirdir (3). Yapılan bir çalışmada 0-3 aylık çocukların 1/3'ünde günde en az bir reflü epizodu tanımlanırken, 10-12 aylıkta bu sıklık %5'lere düşmektedir (4). Özellikle reflü sıklığının beslenme şeklinin değiştiği (anne sütünün yanında katı beslenmeye geçişin başladığı) 6. aydan itibaren belirgin azaldığı, fakat problemin hemen hemen tamamen ortadan kalktığı ilk yaş sonuna kadar ailelerce önemli bir sorun olarak algılanmaya devam ettiği bilinmektedir. Sanılanın aksine GÖRH'ün batı toplumlarında azalmadığı, dünya genelinde de artış gösterdiği izlenmektedir. Bebeklik dönemindeki GÖR ile ilerleyen yaşlarda tanımlanan GÖRH arasında ilişki gösterilmiştir. İlk 2 yıl sık regürjasyon hikayesi (90 günden daha uzun) olan bebeklerde GÖRH bulgularının 9 yıllık izlemde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (5).

Patofizyoloji

Besin maddesinin alınması ve yutkunma proksimalden distal özefagusa doğru ardışık kontraksiyonları başlatır. Alt özefageal sfinkter (AÖS) distal özefagusun 1-2 cm'lik segmenti olup yüksek basınca sahip bir yapıdır. Primer fonksiyonu, yutkunma olmadığı anlarda mide içeriğinin distal özefagusa geçişine engel olmaktır. Besin distal özefagusa ulaştığında AÖS'in tonik kontraksiyonu internöronal mesaj ile inhibe olur. AÖS gevşer ve besin maddesi mideye ulaşır. AÖS'in tonusu diafragmatik crura yardımıyla elastik bir askı ile çevrelenmiş gibi sağlanır.

İstirahat halinde AÖS basıncı yenidoğanlarda 5-10 mmHg iken erişkinlerde bu değer 10-30 mmHg'dir (6). Bununla birlikte GÖRH olan birçok bebekte AÖS basıncı normaldir. Gastrik distansiyon, akut ve kronik beyin hasarı, sfinkter pozisyonu, özefagusun mideye giriş açısı, ödem, artmış intraabdominal basınç artışı ve gastrik boşalmada gecikme gibi faktörler AÖS basıncı üzerine intrinsek kas tonusundan daha fazla etkilidir (7, 8). Uykuda AÖS gevşemesinin arttığı bilinmektedir. Zamanın büyük bölümünü uykuda geçirdikleri düşünüldüğünde yenidoğanlarda GÖR sıklığının yüksek olması beklenir.

Diafragmatik krura ilk 6 ayda diafragmanın 2 cm kadar yukarısında olduğundan dolayı AÖS'i çevrelemede (abdominal boşluğa ininceye kadar) yetersizdir (9). Bu nedenden dolayı derin inspi-rasyonda veya gerilme durumunda intraabdominal basınç artar, yetersiz olan çevreleme mekanizması nedeniyle özellikle yaşayan diafragma hernili olgularda GÖRH riski çok yüksektir.

Birçok fizyolojik reflü epizodu, geçici AÖS gevşemesi sırasında gerçekleşir. Gastrik distansiyonun, AÖS relaksasyonuna yol açan internöronal yolu tetiklediği düşünülmektedir (10). AÖS'in relaksasyonu peristaltik özefagus kontraksiyonlarından bağımsız olarak yutkunma işlevi ile tetiklenmektedir.

Distal özefagusa reflü olunca mekanik ve asit reseptörler distal özefagusun peristaltik kontraksiyonlarını tetikleyerek materyelin mideye geri dönmesini sağlamaya çalışır. Bir yandan da yutkunmayı ve böylelikle asiti tampona edecek tükürük salgılanmasını artırırlar. GÖRH artmış GÖR'e ya da bu düzenlenme mekanizmasındaki bozukluğa bağlı olabilir.

Pretermelerde patofizyoloji

Preterm bebeklerin özefagus kontraksiyonunun çok az bir kısmı koordine ve pretermelerde GÖR'ün en önemli mekanizması AÖS'nin geçici gevşemesidir (AÖS basıncının aniden intragastrik basıncın altına düşmesi). Prematürelere reflü epizodlarının

%82'si spontan olarak geçici AÖS gevşemesi ile ilişkilidir (11). GÖRH olan ve olmayan preterm bebeklerde geçici AÖS gevşeme sıklığında fark yoktur, ama GÖRH olan pretermelerde AÖS gevşemesi sırasında asit reflüye eğilim vardır (12).

Prematürelere gastrik boşalma süresi uzamıştır, bu durum gastrik volümün dolayısı ile reflü riskinin de artışına yol açmaktadır. Fakat GÖRH'lü olan veya olmayan pretermeler arasında gastrik boşalma süreleri arasında bir fark bulunamamıştır (12).

Prematürelere özefageal motilite immatürdür, postmenstrüel yaşın ilerlemesi ile sekonder özefageal peristaltizm düzenlenir, besinlerin geçişi hızlanır. Fakat GÖRH'ü olan veya olmayan preterm bebeklerde özefageal motilite farklılığı da saptanamamıştır (13).

Prematüre bebeklerde RDS, BPD gibi respiratuar hastalıklar daha fazla görüldüğünden solunum işgücü ile beraber intraabdominal basıncı rölatif olarak arttıran bu faktörlerin etkisi GÖR'ü tetikleyebilmektedir.

Yine pretermelerde nazogastrik ve orogastrik tüplerin varlığı AÖS gevşemesine yol açarak ve gastrik boşalım sürecini azaltarak GÖR'ü arttıran faktörlerdir (14).

Klinik Bulgular ve Predispoze Faktörler

Regürjasyonu olan bebeklerde beslenme sonrası tekrarlayan kusmalar, yetersiz kilo alımı, non spesifik irritabilite (asit reflünün özefageal ağrı yapması), uyku bozuklukları ve apne GÖR'ü akla getirmelidir. Parenteral nutrisyon uygulaması nedeniyle GÖR'lü hastalarda büyüme geriliği nadiren görülür. Beslenme isteksizliği, bradikardi, veya siyanotik epizodlar gibi bulgularda görülebilir. Fakat bulgular nonspesifiktir. Sık tekrarlayan solunum sistemi bulguları (öksürük, hışıltılı solunum), infeksiyonları, otitis media atakları olan bebeklerde GÖR'ün tetikleyici rol oynadığı akıldan bulundurulmalıdır.

Santral sinir sistemi anomalisi, bronkopulmoner displazi, kistik fibroz ve özefageal atrezisi olan hastalarda GÖR daha sık görülür. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kullanılan bazı ilaçlar ve uygulamalar da fizyolojik regulasyonu bozar ve GÖR'e predispoze bir durum yaratırlar. Metilksantinler AÖS basıncını düşürürler, gastrik asit salgısını arttırırlar. Gastrik tüpler de AÖS basıncını azaltır. Solunum fizyoterapisi sırasında intraabdominal basıncın artışı AÖS basıncını düşürür. Yine yaşamının önemli dönemini uykuda geçiren yenidoğanlarda uykuda AÖS basıncının daha düşük olması nedeniyle GÖR'e eğilim vardır.

Prematürelere;

- Gastrik içeriğin akciğerlere aspirasyonu nedeniyle GÖR'ün pretermelerde BPD gelişimine katkıda bulunduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte GÖR ile BPD arasında ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da vardır (15).
- Pretermelerde GÖR'ün büyüme geriliğine yol açtığı belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda GÖR'ün prematürelere haftalık kilo alımına, kalorik beslenmeye ve büyüme parametrelerine etki etmediği fakat oral beslenmeye geçiş ve hastanede yatış süresini uzattığı gösterilmiştir.
- Prematüre bebeklerde apne ile GÖR arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde larengeal mukozanın sıvı ile stimule edilmesinin solunumu inhibe ettiği gösterilmiştir (16). Prematüre bebeklerle yapılan tek merkezli geniş serili bir çalışmanın sonuçlarına göre; ≥ 15 sn

süren apnelerin sadece %1'inin, ≥ 10 sn süren apnelerin ise %8.5'inin GÖR ile ilişkili olduğu ve GÖR epizotları öncesi ve sonrasında ortalama apne süreleri arasında bir farklılık olmadığı belirtilmiştir (17). Başka bir çalışmada ise prematürelde apneik epizodların AÖS tonusunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (18). Bu veriler eşliğinde GÖR ile apnenin aynı bebekte ortaya çıkan iki farklı patoloji olduğu hatta apnenin GÖR gelişimini presipite ettiği söylenebilir.

TANISAL TESTLER

Özefageal pH ve Empedans (Dalgalı Akıma Karşı Olan Direnç) Monitorizasyonu;

Özefageal pH monitorizasyonu infantlarda GÖR'ün tanısında çok yararlı değildir. Çünkü regürjitasyon zaten bu yaş grubunda beklenen bir durumdur ve reflüye bağlı komplikasyonlar ile anormal özefageal pH monitorizasyonu arasındaki ilişki zayıftır (19). Çünkü; 1. Probun anatomik lokasyonuna göre sonuçlar farklı çıkabilir öyle ki; eğer prob gastroözefageal bileşkenin proksimalinde ise reflü tespit edilmeyebilir, 2. Sütün mide pH'ını alkali tarafa kaydırması nedeniyle reflülerin çoğu nonasidik olmakta, bu durum yorumda güçlükler neden olmaktadır. Fakat özel durumlarda (apne, bradikardi, öksürük ve oksijen desatürasyonu gibi ağır semptomların varlığında) vital bulguların monitorizasyonu eşliğinde özefageal pH monitorizasyonu, bu semptomlarla reflü epizodları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak açısından faydalı olabilir (20). Öte yandan reflü indeksi (RI) ile kaydedilen zaman aralığı içerisinde pH<4 olduğu zaman süresi belirlenir ve % ile ifade edilir. Yenidoğanlarda %5'in üzerindeki değerler anormal kabul edilir (21).

Multipl intraluminal empedans özefagus persitaltik hareketlerini, yutma sonrası ve reflü sırasındaki AÖS basıncını değerlendirmede kullanılır. Bu teknik ile çok daha fazla sayıda kısa süreli epizodlar tespit edilir fakat klinik anlamlılığı ortaya konamaz. Tek bir prob yardımıyla sürekli özefageal pH ve empedans monitorizasyonunun birlikte değerlendirilmesi daha rasyonel gözükmektedir. Öte yandan özellikle klinik bulguları stabil olmayan yenidoğanlarda ve pretermelerde bu invaziv yöntemler klinisyenler tarafından ancak son derece sınırlı vakalarda kullanılmaktadır.

Radyoloji

Gastrointestinal sistem grafileri ve ultrasonografisi anatomik anormallikleri ayırt etmede yararlı olabilir. Fakat yapılan tetkik sırasında da GÖRH olsun veya olmasın reflü olabileceğinden GÖRH'ün tanısında tek başına kullanılmaz.

Baryumlu grafi ise GÖR'ü göstermede etkili değildir. Çünkü hem bazı anomaliler kusmaya yol açmakta, öte yandan tetkik fizyolojik olmayan bir ortamda (soğuk stres, sıklıkla ağlayarak ve abdominal kompresyon) gerçekleştirilmekte ve floroskopi çok kısa sürede (5 dakikadan daha kısa süre) yapılmakta o süre zarfında gerçekleşmeyen reflüleri tanımlamada yetersiz kalmaktadır.

Endoskopi

Protein intoleransı şüphesi olan, diyetle ve ampirik klinik çalışmalara yanıtız vakalarda üst gastrointestinal sistem (GIS) endoskopisi tanisal açıdan yararlı olabilir. Özefagus, mide ve duodenum biopsileri ile protein intoleransı veya diğer sistemik hastalıklar ayırt edilebilir. Aside maruziyet bazal zonda hiperplazi ve papiller uzunlukta artış dikkat çekicidir. Öte yandan normal görünüm patolojik durumu ekarte ettirmez.

Sintigrafi

Teknesyum sintigrafisi reflü ve pulmoner aspirasyonu monitorize etmede ve mide boşalma zamanının ölçülmesinde kullanılabilir. Fakat fazla sayıda hatalı patolojik olgu saptanmaktadır.

YAKLAŞIM VE TEDAVİ

Sık tekrarlayan regürjitasyonu olan bebeklerdeki algoritma Şekil-1'de sunulmuştur.

Yaşam Şeklindeki Değişiklikler

Bu yaklaşımda inek sütünün ve ürünlerinin diyetten çıkarılması, koyu kıvamda beslenme ile prone pozisyonundan, aşırı beslenme ve siğara maruziyetinden sakınmak gibi faktörler yer almaktadır (22).

İnek Sütünün Diyetten Uzaklaştırılması

Çalışmalarda GÖR'lü bebeklerin %40'ında protein intoleransı tanımlanmıştır. Bu bebeklerin büyük bir kısmı inek sütü proteinine, bir kısmı da soya proteinine duyarlı hastalardır (23). Bu nedenle soya bazlı formüller ile beslenme önerilmez. Özellikle kilo alamayan, irritabl ve beslenme isteksizliği olan bebeklerde beslenme 1-2 hafta hipoallerjenik formülle sürdürülmelidir (24). Atopik semptomu olan bebeklerde aminoasit bazlı özel formüller denebilir. Yine bu bebeklerin annelerinin diyetlerinden inek sütü ile soya bazlı ürünler çıkarılmalıdır. Bu yaklaşımlar bebeğin yaşamının ilk yılında proteine tolerans geliştirebileceği düşünülerek tekrar değerlendirilmelidir. İnek sütü proteini içermemesi ve gastrik boşalım sürelerinde farklılıklar nedeniyle anne sütünün özellikle nokturnal özefageal asit maruziyetini azalttığı öne sürülmektedir (25).

Kıvam Arttırıcı Beslenme

Meta analizlerde koyu kıvamla beslenmenin reflü ve kusma sıklığını azalttığı, reflü indeksi ve özefajit sıklığını değiştirmediği bildirilmektedir (26). Pirinçli tahıllı ek gıdalar veya keçiyoynuzu içerikli formüller ile beslenme kıvam arttırıcı beslenme stratejileri içerisinde başarılı oldukları bildirilen preparatlardır (27). Bu beslenme stratejisinin başka bir avantajı da kalori alımını arttırmaları ve yetersiz kilo alımı olan semptomatik bebeklerde etkili olabilmeleridir. Fakat aileler aşırı kilo artışı hususunda bilgilendirilmelidir. Beslenme sırasında öksürük artışı dışında güvenle kullanılabilen preparatlar oldukları bildirilmektedir (28).

Yatış Pozisyonu

Bir yaşından önce bebeklerin supine pozisyonunda yatırılması önerilmektedir. Prone pozisyonunun GÖR'ü arttırmadığı, ama ani bebek ölümü sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (29, 30). Başın yükseltilmesinin, semi-supin, sol veya sağ yan yatış pozisyonlarının GÖR'lü bebeklerde etkili olmadığı gösterilmiştir.

Farmakoterapi

Regürjitasyonlu bebeklerin tedavisinde, gastrik asit supresyonu yapan ilaçlar ve prokinetik ajanların etkinlikleri sınırlıdır. 1 yaş altında komplike olmayan gastroözefageal reflüsü olan bebeklerin ("happy spitters"-mutlu tükürenler) tedavisinde değerli değildir. Yapılan çalışmalarda sadece konservatif yaklaşım ile (koyu kıvamlı beslenme, sigara maruziyetinden kaçınma, diyetten inek sütü proteinlerinin kaldırılması) vakaların %50'sinden fazlasının düzeldiği kaydedilmiştir (31).

Antiasitler

Birçok pediatristin hastalarını pediatrik gastroenterologlarla konsulte etmeden önce antiasit ilaçları kullanmaya başladığı tespit

edilmiştir. Fakat bu ilaçların kesilmesinin semptomları kötüleştirmediği saptanmıştır (32). Konservatif yaklaşımdan yarar görmeyen bebeklerden çok az bir kısmı için antiasit tedavi uygun olabilir. Yapılan çalışmalarda antiasit tedavinin var olan özefajitlerde klinik önemi olmayan minor yarar sağladığı gösterilmiştir. Özefageal atrezi, kronik muskuler hastalık, kronik akciğer hastalığı veya diafragmatik hiatal herni gibi hastalıklarda GÖR'e bağlı erosiv özefajit sıklığı yüksek olup bu hastalarda antiasit tedavi yararlı olabilir (33).

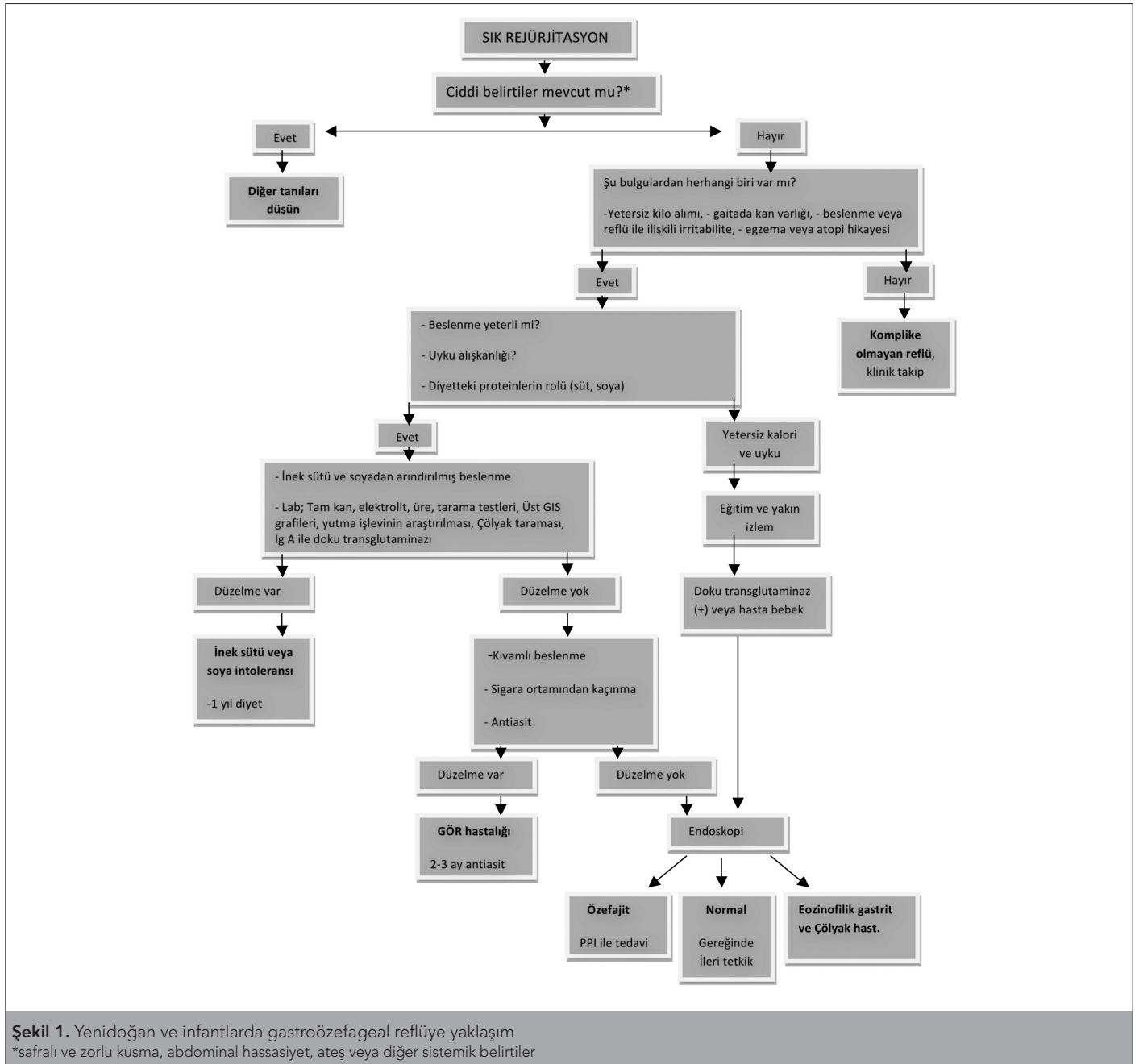
GÖRH'den şüphe edilen ve konservatif yaklaşımdan yarar görmeyen bebeklerden çok az bir kısmı için antiasit tedavi uygun olabilir. Yapılan çalışmalarda antiasit tedavinin var olan özefajitlerde klinik önemi olmayan minor yarar sağladığı gösterilmiştir. Özefageal atrezi, kronik muskuler hastalık, kronik akciğer hastalığı veya diafragmatik hiatal herni gibi hastalıklarda GÖR'e bağlı erosiv özefajit sıklığı yüksek olup bu hastalarda antiasit tedavi yararlı olabilir (33).

Antiasit tedavide genellikle proton pompa inhibitörleri (PPI-omeprazol, lansoprazol, ezomeprazol ve pantoprazol) tercih edilmektedir. İnfantlarda hızla metabolize olduğundan erişkinlere göre dozları yüksektir ve günün ilk beslenmesinden 30 dakika önce verilmesi etkinliğini artırır (34). Hiç bir preparat FDA'dan

kullanım izni alamamıştır. Öte yandan yapılan randomize bir çalışmada histamin H₂ reseptör antagonistlerinin (ranitidin ve famotidin) etkin olduğu bulunmuştur. Yenidoğanlarda PPI ile yapılmış çalışma yoktur. Aljiniktasit içerikli (gaviscon) preparattaki alginat mide asidi varlığında presipite olarak mide içeriğinin yüzeyinde kalın, köpüksü bir tabaka meydana getirmekte ve mide fundusunu doldurarak içeriğin özefagusa geri kaçışı engellenmektedir. Ayrıca mide asidini alkalize etmektedir. Yenidoğanlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

Prokinetik Ajanlar

GÖR temelde bir motilite bozukluğu olduğundan teorik olarak prokinetik ajanların gastrik boşalmayı hızlandırarak ve AÖS basıncını arttırarak etkin olmaları beklenmektedir. Fakat metoklopramidin (dopamin antagonisti) ve domperidonun santral sinir sistemine ait yanı etkileri (iritabilite, distonik reaksiyonlar ve ekstra-



Şekil 1. Yenidoğan ve infantlarda gastroözefageal reflüye yaklaşım
*safra ve zorlu kusma, abdominal hassasiyet, ateş veya diğer sistemik belirtiler

piramidal reaksiyonlar), sisapridin (nonkolinerjik nonantidopamin-erjik) ventriküler aritmiye yol açması (kullanımdan kalkmıştır) gibi nedenlerden dolayı aileler yan etkiler açısından bilgilendirilerek, yakın gözetim dahilinde seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır (22). Baklofen (bir gama-aminobütirik asit B reseptör antagonisti) ve eritromisin yararlı bir etkisi gösterilememiştir.

Cerrahi ve Girişimsel Yaklaşım

Fundoplikasyon (Nissen) gibi cerrahi prosedürler, rekürrent pnömoni, hayatı tehdit eden reaktif hava yolu hastalığı gibi endikasyonlar dahilinde 1 yaş altında nadiren uygulanır. Transpilorik beslenme oral beslenemeyen ve orogastrik beslenme nedeniyle GÖR'ü olan özellikle prematüre bebeklerde enteral beslenmeyi sağlamak için kullanılabilir. GÖR birçok prematüre bebekte immatürite ile ilişkilidir, 2-3 hafta boyunca uygulanan transpilorik beslenme ile preterm bebeğin maturasyonu gerçekleşmeye devam ederken parenteral nutrisyona bağlı olası komplikasyonlardan korunmuş olur. Bu beslenme tekniğinde silastik tüp floroskopi eşliğinde transpilorik olarak yerleştirilir, tüp 30 gün kadar yerinde kalabilir ve sürekli beslenme uygulanır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Berseth CL. Physiologic and inflammatory abnormalities of the gastrointestinal tract. In: Taesch HW, Ballard RA, eds. *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 1103-12. [\[CrossRef\]](#)
- Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 834-40.
- Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, Panetta F, Marseglia A, Strisciuglio P, et al. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: pediatric prospective survey. *Pediatrics* 2009; 123: 779-83. [\[CrossRef\]](#)
- Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 150-4.
- Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, Ruffin RE, Miles H, Marley J. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002; 109: 1061-7. [\[CrossRef\]](#)
- Novak DA. Gastroesophageal reflux in the preterm infant. *Clin Perinatol* 1996; 23: 305-20.
- Kawahara H, Dent J, Davidson G, Okada A. Relationship between straining, transient lower esophageal sphincter relaxation, and gastroesophageal reflux in children. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2019-25. [\[CrossRef\]](#)
- Pensabene L, Miele E, Del Giudice E, Strisciuglio C, Staiano A. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children with sequelae of birth asphyxia. *Brain Dev* 2008; 30: 563-71. [\[CrossRef\]](#)
- Moroz SP, Espinoza J, Cumming WA, Diamant NE. Lower esophageal sphincter function in children with and without gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1976; 71: 236-41.
- Cucchiara S, Staiano A, Di Lorenzo C, De Luca G, della Rocca A, Auricchio S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux and distal esophageal motility in children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 830-6. [\[CrossRef\]](#)
- Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 2002; 51: 475-9. [\[CrossRef\]](#)
- Davidson G. The role of lower esophageal sphincter function and dysmotility in gastroesophageal reflux in premature infants and in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: S17-22. [\[CrossRef\]](#)
- Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, Dent J, Davidson GP. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 2002; 51: 475-9. [\[CrossRef\]](#)
- Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Influence of nasogastric tubes on gastroesophageal reflux in preterm infants: a multiple intraluminal impedance study. *J Pediatr* 2002; 141: 277-9. [\[CrossRef\]](#)
- Khalaf MN, Porat R, Brodsky NL, Bhandari V. Clinical correlations in infants in the neonatal intensive care unit with varying severity of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 45-9. [\[CrossRef\]](#)
- St-Hilaire M, Nsegbe E, Gagnon-Gervais K, Samson N, Moreau-Bussière F, Fortier PH, et al. Laryngeal chemoreflexes induced by acid, water, and saline in nonsedated newborn lambs during quiet sleep. *J Appl Physiol* 2005; 98: 2197-203. [\[CrossRef\]](#)
- Di Fiore JM, Arko M, Whitehouse M, Kimball A, Martin RJ. Apnea is not prolonged by acid gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116: 1059-63. [\[CrossRef\]](#)
- Omari TI. Apnea-associated reduction in lower esophageal sphincter tone in premature infants. *J Pediatr* 2009; 154: 374-8. [\[CrossRef\]](#)
- Salvatore S, Hauser B, Vandemaële K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 210-5. [\[CrossRef\]](#)
- Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 253-62. [\[CrossRef\]](#)
- Vandenplas Y, Franckx-Goossens A, Pipeleers-Marichal M, Derde MP, Sacré-Smits L. Area under pH 4: advantages of a new parameter in the interpretation of esophageal pH monitoring data in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 34-9. [\[CrossRef\]](#)
- Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498-547.
- Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972-84. [\[CrossRef\]](#)
- Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Campagna P, et al. Gastroesophageal reflux associated with cow's milk allergy in infants: which diagnostic examinations are useful? *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1215-20.
- Heacock HJ, Jeffery HE, Baker JL, Page M. Influence of breast versus Formula milk on physiological gastroesophageal reflux in healthy, newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 41-6. [\[CrossRef\]](#)
- Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback SP, Moffatt M. WITHDRAWN: Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003502.
- Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics* 2003; 111: e355-9. [\[CrossRef\]](#)
- Orenstein SR, Shalaby TM, Putnam PE. Thickened feedings as a cause of increased coughing when used as therapy for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1992; 121: 913-5. [\[CrossRef\]](#)
- American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics* 2005; 116: 1245-55. [\[CrossRef\]](#)
- Orenstein SR, Whittington PF, Orenstein DM. The infant seat as treatment for gastroesophageal reflux. *N Engl J Med* 1983; 309: 760-3. [\[CrossRef\]](#)
- Orenstein SR, McGowan JD. Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2008; 152: 310-4. [\[CrossRef\]](#)
- Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009; 154: 514-20. [\[CrossRef\]](#)
- Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007; 150: 262-7. [\[CrossRef\]](#)
- Higginbotham TW. Effectiveness and safety of proton pump inhibitors in infantile gastroesophageal reflux disease. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 572-6. [\[CrossRef\]](#)

Varis Operasyonu Sonrası Masif Pulmoner Emboli'de Trombolitik Tedavi

Thrombolytic Treatment of Massive Pulmonary Embolism as a Complication of Varicose Vein Surgery

Berk Özkaynak¹, Nihan Kayalar¹, Adil Polat¹, Bülent Mert¹, Funda Gümüş², Mustafa Bora Forsak³, Seçkin Sarıoğlu¹, Cihan Yücel¹, Vedat Erentuğ¹

¹Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Konya Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Konya, Türkiye

ÖZET

Varis operasyonu sonrası derin ven trombozu (DVT) gelişmesi ve buna sekonder masif pulmoner emboli (PE) oldukça nadirdir. Masif PE sonrası senkop, sistemik arteriyel hipotansiyon, kardiyojenik şok veya kardiyak arrest gelişen hastalar en yüksek riskli grubu oluşturmakta ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda mortalite %15-25 civarında tahmin edilmektedir. Kardiyak arrest gelişen hastalarda %50'nin üzerinde mortalite olduğu bildirilmiştir. Masif pulmoner emboliye sekonder kardiyak arrest sonrası yapılan kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında tromboliz uygulanması yeni ve göreceli olarak güvenilir bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. Kliniğimizde varis operasyonu sonrası geçirdiği masif pulmoner emboliye sekonder kardiyak arrest gelişen 50 yaşında bayan hastaya en muhtemel sebebin pulmoner emboli olacağı düşünülerek resüsitasyon ile eş zamanlı trombolitik tedavi uygulandı. Yaklaşık 2 saat süren resüsitasyon sonrası hastanın hemodinamisi stabilize edildi. Yoğun bakım ünitesinde 21 gün süren takip sürecinden sonra herhangi bir nörolojik sekel olmadan taburcu edildi. Kardiyak areste sebep olan masif pulmoner emboli acilen müdahale edilmesi gereken ciddi bir komplikasyondur. Kardiyak resüsitasyon sırasında eş zamanlı tromboliz uygulanması kısa sürede tedavinin başlanmasını sağlamakta ve resüsitasyonun başarılı olmasında önemli rol oynamaktadır. Özellikle PE tanısının kuvvetle muhtemel olduğu hastalarda hızla trombolitik tedavi başlanması göreceği olarak güvenli bir tedavi seçeneği olup, hayat kurtarıcı olabilmektedir. Trombolitik uygulamaya alternatif tedaviler cerrahi embolektomi, kateter-yardımlı embolektomi ve inferior vena kavaya filtre yerleştirilmesi olabilir ve trombolitik tedaviye kontraendikasyon olması veya başlangıç tedavisine yanıt alınamaması durumunda düşünülmelidirler. (*JAREM 2011; 1: 26-7*)

Anahtar Sözcükler: Varis operasyonu, pulmoner emboli, trombolitik tedavi

ABSTRACT

Development of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) after varicose vein surgery is a rare complication. Once developed, acute massive pulmonary embolism (PE) carries an exceptionally high mortality rate. Many deaths occur in hemodynamically unstable patients and the estimated mortality for inpatients with hemodynamic instability is between 15% and 25%. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation may represent a new and relatively safe therapeutic option during resuscitation after cardiac arrest due to acute fulminant pulmonary embolism. We used thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation for a 50 year old female patient who developed cardiac arrest during mobilization one day after varicose vein surgery. She had varicose veins on the pretibial area and venous Doppler examination revealed grade III-IV insufficiency of the great saphenous vein without any deep venous pathology. She underwent stripping and extraction of venous dilatations with spinal anesthesia. Upon development of cardiac arrest, PE was suspected to be the most probable underlying pathology and thrombolytic treatment was started (1.500.000 units of streptokinase) as soon as possible during resuscitation. After 2 hours of successful resuscitation, the patient was stabilized with the use of vasopressors, inotropes, pulmonary artery (PA) vasodilators and mechanical ventilation. Thorax CT showed no thrombus in the main pulmonary arteries, but a possible infarct area at the left upper lobe. Cranial CT after resuscitation did not reveal any pathology. She stayed in intensive care unit for 21 days and was discharged without any neurologic sequela. She has been followed without any problems for the last 20 months. Acute massive pulmonary embolism (PE) carries an exceptionally high mortality rate and should be treated aggressively. The majority of deaths from acute PE are due to RV pressure overload and subsequent RV failure. The goal of fibrinolysis in acute PE is to rapidly reduce RV afterload and avert impending hemodynamic collapse and death. Thrombolytics during resuscitation also enable immediate treatment and play an important role in the success of resuscitation. Traditionally, thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation has been contraindicated because of the risk of life-threatening bleeding complications. Early clinical experience and results of several trials suggest that the risk of bleeding is lower and the overall clinical benefit is greater than previously thought. Initiation of thrombolysis immediately during resuscitation after cardiac arrest, especially secondary to PE, represents a relatively safe and life saving treatment. If the results of an international randomised, controlled clinical multicentre trial presently underway confirm the previous clinical findings, thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation could become an important part of future cardiopulmonary resuscitation algorithms. For patients with a contraindication to anticoagulation and thrombolytic therapy, insertion of inferior vena cava filters, surgical embolectomy and catheter-based therapies are options. (*JAREM 2011; 1: 26-7*)

Key Words: Varicose vein surgery, pulmonary embolism, thrombolytic treatment

GİRİŞ

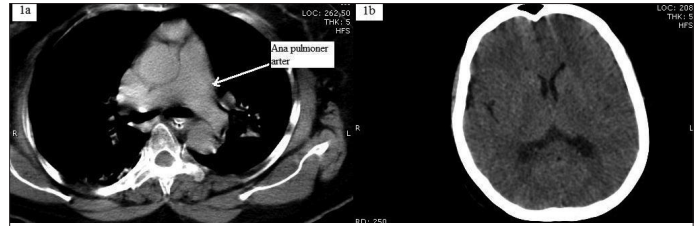
Varis operasyonu sonrası derin ven trombozu (DVT) gelişmesi oldukça nadir görülen bir komplikasyon olup buna sekonder masif pulmoner emboliyle (PE) çok az karşılaşılmaktadır (1, 2). Masif pulmoner emboliye sekonder kardiyak arrest sonrası yapılan kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında tromboliz uygulanması yeni ve göreceli olarak güvenilir bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır (3, 4). Uygulanmakta olan klinik çalışmaların sonucuna göre trombolitik tedavinin gelecekte kardiyopulmoner resüsitasyon algoritmalarının önemli bir parçası olabileceği belirtilmektedir (2). Kliniğimizde varis operasyonu sonrası geçirdiği masif pulmoner emboliye sekonder kardiyak arrest gelişen hastamızda kardiyopulmoner resüsitasyon ve eş zamanlı trombolitik uygulama ile elde ettiğimiz başarılı sonucu sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

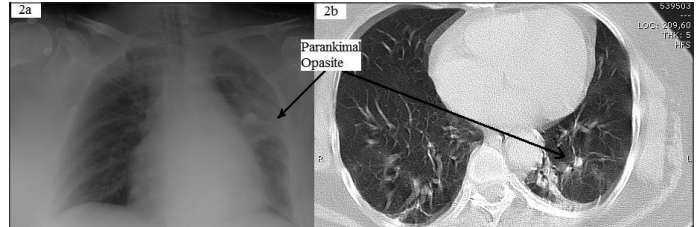
Elli yaşında bayan hasta sol bacağına variköz pakeler ve bacak ağrısı şikayeti ile başvurdu. Herhangi bir ek hastalığı olmayan hastanın muayenesinde diz altında tibia ön yüz medialde variköz pakeler tespit edildi. Alt ekstremitte venöz Doppler USG tetkikinde sol vena safena magna'da Valsalva manevrası ile III-IV. derece venöz yetmezlik ve vena safena magna kalibresinde belirgin artış saptandı. Derin ven trombozu yoktu. Operasyonuna karar verilerek spinal anestezi altında sol vena magna stripping ve pake eksizyonu yapıldı. Postoperatif 1. gününde hastanın mobilizasyonu sırasında kardiyak arrest gelişti. Derhal resüsitasyona başlandı ve en muhtemel sebebin pulmoner emboli olacağı düşünülerek trombolitik tedavi eş zamanlı uygulandı (1.500.000 unite streptokinaz). Yaklaşık 2 saat süren resüsitasyon sonrası hastanın hemodinamisi stabilize edildi. Yoğun bakım ünitesinde takibe alınan hastaya çekilen toraks BT'de ana pulmoner arterlerde trombüse ve Kranial BT'de patolojiye rastlanmadı (Şekil 1a, b). Sol üst lobda parankimde mevcut opasitelerin enfarkt alanı olduğu düşünüldü (Şekil 2a, b) Yoğun bakım ünitesinde 21 gün süren takip sürecinden sonra herhangi bir nörolojik sekel olmadan taburcu edildi. Hasta operasyondan 20 ay sonra herhangi bir şikayeti olmadan takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Varis operasyonu sonrası DVT ve özellikle de PE gelişmesi riski düşük olmakla birlikte masif PE ve buna bağlı kardiyak arrest gelişmesi hayatı tehdit edici bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Masif PE sonrası senkop, sistemik arteriyel hipotansiyon, kardiyojenik şok veya kardiyak arrest gelişen hastalar en yüksek riskli grubu oluşturmakta (5) ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda mortalite %15-25 civarında tahmin edilmektedir (3). Kardiyak arrest gelişen hastalarda %50'nin üzerinde mortalite olduğu bildirilmiştir (6). Bu hastalarda resüsitasyonla birlikte trombolitik tedaviye hızla başlanması hayat kurtarıcı olabilmektedir. Akut PE sonrası ölümlerin çoğunluğu sağ ventrikül basınç yüklenmesi ve buna sekonder sağ ventrikül yetmezliğinden olmaktadır. Trombolitik tedavi ile sağ ventrikül art yükün hızla düşürülmesi ve böylece hemodinamik bozulmanın engellenmesi amaçlanmaktadır. Klinik çalışmaların sonucuna göre trombolitik tedavinin gelecekte kardiyopulmoner resüsitasyon algoritma-



Şekil 1. Resüsitasyon sonrası çekilen toraks BT'de pulmoner arterlerde trombüs görülmemekte (a) ve kranial BT'de patoloji izlenmemektedir (b)



Şekil 2. Resüsitasyon sonrası çekilen PA akciğer grafisinde sol üst lobda üçgen şeklinde opasite artışı (a) çekilen toraks BT'de de izlenmektedir (b)

larının önemli bir parçası olabileceği belirtilmektedir (2). Bizim hastamız gibi PE şüphesinin yüksek olduğu hastalarda resüsitasyonla eş zamanlı trombolitik tedaviye hızla karar verilmesi hayat kurtarıcı bir yaklaşım olacaktır. Trombolitik uygulamaya alternatif tedaviler cerrahi embolektomi, kateter-yardımlı embolektomi ve inferior vena kavaya filtre yerleştirilmesi olabilir ve trombolitik tedaviye kontraendikasyon olması veya başlangıç tedavisine yanıt alınamaması durumunda düşünülmelidirler (3, 6).

SONUÇ

Kardiyak areste sebep olan masif pulmoner emboli acilen müdahale edilmesi gereken ciddi bir komplikasyondur. Kardiyak resüsitasyon sırasında eş zamanlı tromboliz uygulanması kısa sürede tedavinin başlanmasını sağlamakta ve resüsitasyonun başarılı olmasında önemli rol oynamaktadır. Özellikle PE tanısının kuvvetle muhtemel olduğu hastalarda hızla trombolitik tedavi başlanması göreceli olarak güvenli bir tedavi seçeneği olup, hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Miller GV, Lewis WG, Sainsbury JR, Macdonald RC. Morbidity of varicose vein surgery: auditing the benefit of changing clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78: 345-9.
2. van Rij AM, Chai J, Hill GB, Christie RA. Incidence of deep vein thrombosis after varicose vein surgery. *Br J Surg* 2004; 91: 1582-5. [CrossRef]
3. Marshall PS, Matthews KS, Siegel MD. Diagnosis and Management of Life-Threatening Pulmonary Embolism. *J Intensive Care Med* 2011 May 23. [Epub ahead of print]
4. Stackeviciute R, Naudziunas A, Furmonavicius T. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40: 1038-44.
5. Piazza G, Goldhaber SZ. Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Vasc Med* 2010; 15: 419-28. [CrossRef]
6. Konstantinides SV. Massive pulmonary embolism: what level of aggression? *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 47-55. [CrossRef]

Onüç Aylık Çocukta Osteoid Osteomanın Jamshidi ile Eksizyonu: Olgu Sunumu

Osteoid Osteoma in a 13-Month-Old Infant Excised with Jamshidi: Case Report

Fuat Bilgili¹, İsmet Bilgi¹, Halil Polat¹, Serdar Kamil Çepni¹, Yavuz Selim Kabukçuoğlu²

¹Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Baltalimanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Osteoid osteoma 5-30 yaş grubu arasında sık görülen selim osteoblastik primer kemik tümörüdür. 5 yaş altında çok nadir görülmektedir (%3-8). Bu yazıda gece ağlamaları sıklaşan, sağ tibiada şişlik yakınması olan 13 aylık çocuktaki osteoid osteoma olgusu sunuldu. Olgunun görülme yaşının osteoid osteomaya uygun olmaması ve radyolojik görüntüleme ile malignitenin ekarte edilememesi sebebiyle jamshidi ile biopsi yapıldı. Biopside nidusun görülmemesi sebebiyle ek cerrahi girişim yapılmadı. Hastanın 7. aydaki takibinde şikayetlerinin tekrarlaması ve MR görüntülerinde lezyonun görülmemesi jamshidi ile nidusun tamamının çıkartılmadığı, yetersiz tedavi edildiğini düşündürdü. (*JAREM 2011; 1: 28-31*)

Anahtar sözcükler: Çocuklarda osteoid osteoma, jamshidi, yetersiz tedavi

ABSTRACT

Osteoid osteoma is a benign primary bone tumor that occurs most commonly in children, adolescents, and young adults between the ages of 5 and 30 years. It is quite uncommon in patients before age 5 years (3-8% of all osteoid osteoma cases). A case of osteoid osteoma in a 13-month-old infant, who presented with increased crying at night due to pain and swelling in his right crus, is reported in this study. While it is easier to misdiagnose clinically for the younger age and imaging features are also more likely to be unspecific for differentiating from the malignancy, biopsy was performed with Jamshidi. Because of nidus formation showing osteoid osteoma in the histological examination, further surgical procedure was not necessary. At follow-up 7 months later, MRI showed sclerosis and edema around the lesion. The patient still had had pain. This made us think that excision of the tumor with jamshidi resulted in inadequate treatment due to incomplete removal of the nidus. (*JAREM 2011; 1: 28-31*)

Key Words: Osteoid osteoma in children, jamshidi, inadequate treatment

GİRİŞ

Osteoid osteoma adolesan ve genç erişkinlerde daha sık görülen selim osteoblastik primer kemik tümörleri arasındadır. En sık 2-3. dekadlarda görülür, erkek-kadın oranı 2/1'dir. İskelet benign neoplazilerinin yaklaşık %12'sini oluşturur. Nedeni bilinmez. Geceleri artan ve aspirine cevap veren lokalize ağrı vardır (1). Birlikte yumuşak doku şişliği olabilir. Lezyon direk grafide 0.5-2 cm çapında yuvarlak veya oval bir radyolüsent alanın çevresinde reaktif yeni kemik oluşumuna bağlı yoğunluk artışı şeklinde izlenir. Nidus adı verilen radyolüsent merkezin histolojik yapısında farklı olgunlaşma derecelerinde kemik ve çok sayıda kapillerler içeren aşırı vasküler bağ dokusu bulunmaktadır. Bu radyolüseni içerisinde genellikle küçük bir kalsifik opasite görülür. Lezyona komşu periost reaksiyonu görülebilir (2). Kayser'in tubuler kemiklerde osteoid osteomanın Manyetik Rezonans (MR) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemesinde lokalizasyonlarına göre sınıflandırması normal kemik (A), subperiostal lokalizasyon(B), intrakortikal lokalizasyon (C), intramedüller lokalizasyon (D) şeklindedir (3). Kortikal yerleşim en sık görülen şeklidir. Uzun kemik shaftlarında fuziform sklerotik kortikal kalınlaşma görülür. Genç çocuklarda yoğunluk artımı çok belirgin olabilir. En sık femur ve tibiada olmak üzere hemen her kemikte görülebilir. Tanı değeri en yüksek görüntüleme yöntemi (BT)'dir. Standart tedavisi nidusun tam eksizyonudur (2). 13

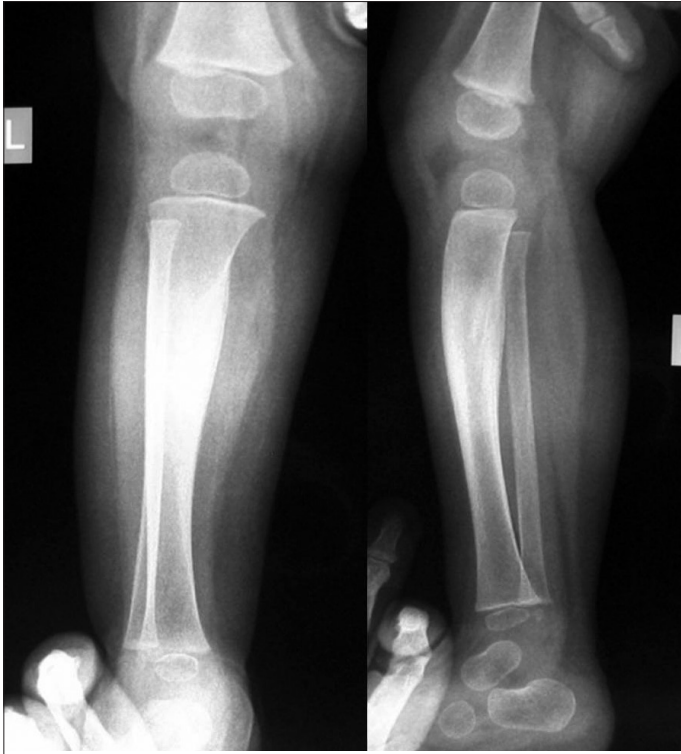
aylık çocukta osteoid osteoma olgusunun sunulmuş amacı erken çocukluk döneminde nadir görülmesi sebebiyle tanının güç kurulması, jamshidi ile biyopside nidusun görülmesiyle tedavinin sonlandırılmasının hata olduğunu literatür eşliğinde tartışarak ortaya koymaktır.

OLGU

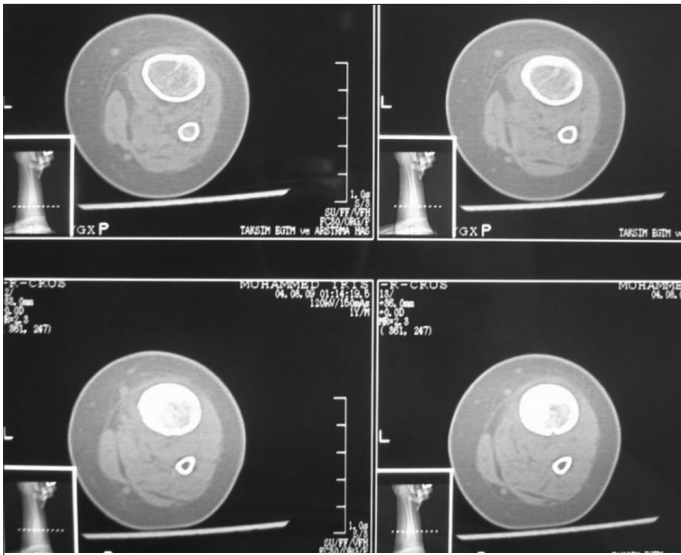
Bir yaşında erkek çocuğu 1.5 ay önce ailesi tarafından fark edilen sağ bacağında şişlik yakınması ile başvurdu. Henüz yürümeye başlamayan hastanın özellikle geceleri ağlamalarının sıklaştığı gözlenmiş. Fiziksel muayenede sağ tibia proksimal 1/3 antero-medialde sınırları belirsiz kitle izlendi. Palpasyonda hassasiyeti vardı. Kızarıklık ve ısı artışı yoktu. Diz ve ayak bileği hareketleri tam ve ağrısızdı. Nörovasküler muayenesi normaldi. Rutin biyokimya ve kan profilinde anemisi (Hb: 8.7 (11-18), Hct:28.4 (35-55)) pıhtılaşma zamanında uzaması (PTT:33.8 (19-32), PT:14.9 (10-14)) tespit edildi. Hematoloji konsültasyonunda spesifik bir patoloji düşünülmedi. Direk grafisinde sağ tibia proksimal 1/3 anteromedialinde fuziform sklerotik kortikal kalınlaşma izlendi (Resim 1).

Bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağ tibia 1/3 proksimal kesim diafizometafizer bölgede ağırlıklı olarak ekzantrik yerleşimli yoğun skleroz ile belirginleşen, proksimal kesim santralinde nidus formasyonu ile uyumlu olabilecek radyolüsent halo formasyonu

Bu olgu Ortopedi İstanbul Buluşması 2011'de sunulmuştur. / This case was presented at the İstanbul Orthopedics Meeting 2011.



Resim 1. Sağ tibia proksimal 1/3 anteromedialinde fuziform sklerotik kortikal kalınlaşma mevcut



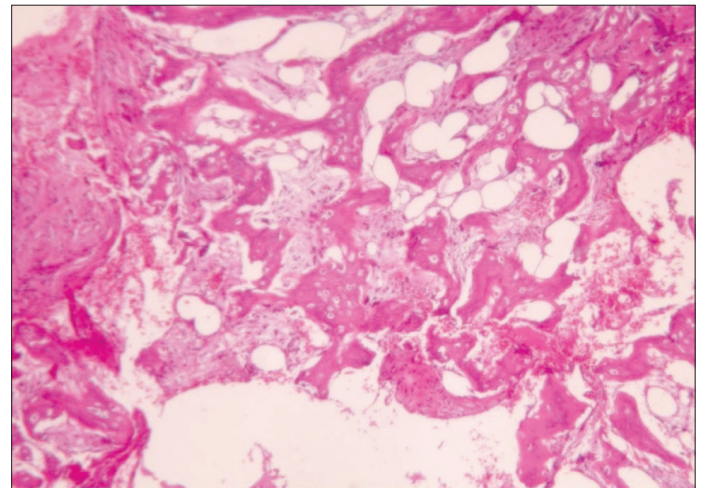
Resim 2. Sağ tibia 1/3 proksimal kesim diafizometafizer bölgede ekzantrik yerleşimli yoğun skleroz ile belirginleşen, proksimal kesim santralinde nidus formasyonu ile uyumlu olabilecek radyolusen halo formasyonu seçilen fokal sklerotik alan mevcut

seçilen fokal sklerotik alan dikkati çekmekteydi (Resim 2). Tanımlanan lezyon komşuluğunda belirgin kortikal destrüksiyon, eşlik eden periost reaksiyonu ve yumuşak doku kitlesi saptanmadı.

Radyolojik bulgular öncelikle osteoid osteoma yönünden anlamlı olsa bile hastanın yaşı ile beraber değerlendirildiğinde ayırıcı tanıda osteomyelit ve düşük olasılıkla Ewing tümörü göz önünde bulunduruldu. Manyetik rezonans incelemesinde sağ tibia proksimalde metafizodiazifer bölgesini tümüyle tutan ve anteriorda



Resim 3. Sağ tibia proksimalde metafizodiazifer bölgesini tümüyle tutan ve anteriorda subkortikal konumda diafiz distaline doğru uzanımı bulunan T1 görüntülemesinde hipointens, T2 görüntülemesinde hiperintens izlenen patolojik sinyal değişikliği mevcut. Permeatif tipte litik destrüktif sürece ait izlenim veren lezyonun ön planda Ewing sarkomu yönünden değerlendirilmesi önerildi



Resim 4. Biopside vasküler konnektif doku içerisinde şişkin osteoblastlarla sınırlanmış kemik trabekülleri içeren nidus formasyonu izlendi

subkortikal konumda diafiz distaline doğru uzanımı bulunan T1 görüntülemesinde hipointens, T2 görüntülemesinde hiperintens izlenen patolojik sinyal değişikliği izlendi (Resim 3). Permeatif tipte litik destrüktif sürece ait izlenim veren lezyonun ön planda Ewing sarkomu yönünden değerlendirilmesi önerildi. Ayırıcı tanıda akut osteomyelit de olabileceği düşünüldü.

Olgumuzda osteoid osteoma Kayser sınıflandırmasına göre tip C (kortikal yerleşimli) olduğu için reaktif kemik dokusu çok belirgindi.

İlk yapılan açık biopsisinde malignite lehine bulgu saptanmadı, spesifik bir neoplazi düşündürmedi. İkinci biopside vasküler konnektif doku içerisinde şişkin osteoblastlarla sınırlanmış kemik trabekülleri içeren nidus formasyonu izlenmesi sebebiyle osteoid osteoma tanısı koyuldu (Resim 4).

Biopsi materyalinde nidusun görülmesi sebebiyle ek bir cerrahi girişim yapılmadan tedaviye son verildi. Hastanın ağrı şikayetlerinin tekrarması üzerine 7 ay sonra çekilen MR incelemesinde lezyonun nüks ettiği görüldü (Resim 5).



Resim 5. Tibiada proksimal diafizer bölgeyi tümüyle, metafizer bölgeyi kısmen tutan patolojik sinyal değişikliği alanında yoğun kontrast tutulumu saptanmıştır. Medial kortekste 5-6 mm'lik destrüksiyon eski biyopsi izini göstermektedir

TARTIŞMA

Osteoid osteomanın beş yaşın altında görülmesi oldukça nadir bir durumdur. Literatürde en erken 8 aylık bir erkek çocukta, en geç ise 70 yaşındaki bir erkek hastada osteoid osteoma olgusu bildirilmiştir ve olguların sadece %3-8'i beş yaşın altında görülmektedir (4-6). Çocuklarda yaş ne kadar küçük olursa klinik ve radyolojik olarak tanı koymak da o kadar güç olmaktadır (4, 7.). Alt ekstremitelerde osteoid osteoma olgularının 2/3'ünde en sık görülen semptomlar ağrı ve topallamadır (4, 8). Olgumuzda en belirgin semptom krusta şişlik ve ağrı olmasıydı.

Ayırıcı tanıda stres kırığı, vertebra lezyonlarında osteoblastom, enfeksiyon, abse, kemik adacığı, osteosarkom, Ewing sarkomu, osteoblastik metastaz, subperiostal anevrizmal kemik kisti bulundurulmalıdır. Stres kırığında sklerotik alanın merkezine lineer radyolüsent alan bulunur. Osteoblastomda daha geniş radyolüsent alan izlenir (1, 9). Olgumuzda nidus oluşumu lineer değil oval şeklinde ve küçük bir alanda izlenmekteydi.

Direk radyografide Brodie absesi nidus ile benzerlik gösterebilmektedir. Absenin sınırları düzensiz olup çevresinde oluşan sklerotik kemikle bağlantılıdır. Osteoid osteomaya kıyasla daha az reaktif kemik içermektedir (9). Abse üzerinde ısı artışı ve şişlik belirgindir. Bazı olgularda direk radyografide yeni kemik oluşumu nidusu örter ve görünüm Garre'nin sklerozan osteomyeliti ile benzerlik gösterebilir (10). Ayırıcı tanıda tomografi faydalıdır (4, 11). Brodi absesinden nidusun kontrast tutması ile ayrılır (12). Olgumuzda klinik muayenede lokalize şişlik vardı, lokal ısı artışı ve kızarıklık yoktu. Sedimentasyon ve CRP normal sınırlardaydı. BT incelemesinde ni-

dus formasyonu ile uyumlu olabilecek radyolüsent halo formasyonu olması osteomyelitten uzaklaştırmaktaydı.

Osteoid osteoma tanısında manyetik rezonans görüntüleme tek başına kullanıldığında %35'e varan tanı hataları ile karşılaşılmaktadır. T1 ağırlıklı kesitlerde nidus kas intensitesinde izlenir. Nidusa komşu kemikte ve yumuşak dokuda inflamasyon ve ödem bulguları izlenir (13, 14). Nidus nadiren izlenebildiğinden medüller kemik ve komşu yumuşak dokulardaki değişiklikler nedeniyle Ewing sarkomu, osteosarkom ve eosinofilik granülomla karışabilmektedir. Aynı yaş grubunda görülmesi tutulum bölgesinin ve yakınmalarının benzerlik göstermesi sebebiyle eosinofilik granülom ve Ewing sarkomu ile ayırıcı tanının iyi yapılması gerekmektedir (2, 9). Çocuklarda osteoid osteomanın tanısında MR ve BT ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada BT'nin tanı değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (15, 16). Osteoid Olgumuzun MR incelemesinde permeatif tipte litik destrüktif sürece ait bulgular sebebiyle Ewing sarkomuna benzerlik göstermekteydi. Bu tür olgularda MR bulgularının direk grafi ve BT incelemesiyle beraber değerlendirilmesi daha faydalı olacaktır.

Olgumuzun MR incelemesinde permeatif tipte litik destrüktif sürece ait bulgular sebebiyle öncelikle Ewing sarkomu yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir.

Osteoid osteomanın literatürde bahsedilen tedavisi lezyonun tamamının eksizyonudur, nidusun tamamı eksize edilmediğinde tekrarlayan semptomlara yol açmaktadır (16). Son zamanlarda konvansiyonel cerrahi eksizyona alternatif olarak BT eşliğinde "core drillleme" ile eksizyon, artroskopik eksizyon, lazer veya radyofrekans ile kriyoablasyon ve termoablasyon gibi minimal invaziv teknikler ortaya çıkmıştır; fakat bu metodların başarısı %70-100 arasında değişmektedir (17). Floroskopi eşliğinde nidusun perkütan eksizyonla tedavisi de bildirilmiştir (18, 19). Bizim olgumuzda floroskopi eşliğinde tanı amaçlı jamshidi ile yapılan biyopside nidusun görülmesi lezyonun tamamının eksize edildiğini düşündürdü fakat sonrasında nüks oluşması bu teknikle yapılan tedavinin yetersiz olduğunu gösterdi.

Sonuç olarak, osteoid osteomanın erken çocukluk döneminde görülmesi radyolojik ve klinik olarak tanısız güçlükler neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu dönemlerde uzun kemiklerin metafizodiyafizer veya diafizer bölgelerinde görülen reaktif kemik oluşumlarının ayırıcı tanısında Ewing sarkomu ve osteomyelit de olabileceğinden sadece direk grafi ve MR ile değil BT ve gerekirse sintigrafi ile beraber değerlendirilmesi tanıda faydalı olacaktır. Malignite ekarte edilemediğinde biopsi yapılmalıdır. Jamshidi ile alınan biopsi materyalinde nidusun görülmesi lezyonun tamamının çıkmış olduğu kanısı oluşturmamalıdır. Lezyonun tam eksize edildiğini teyit etmek için ameliyat sonrası BT çekilmeli veya açık cerrahi eksizyonla lezyonun tamamının çıktığı görülmelidir.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Halanski MA, Mann DC. Case report: unusual tibia intramedullary osteoid osteoma in a two-year-old. Iowa Orthop J 2005; 25: 66-8.
2. Greenspan Adam, Jundt Gernot, Remagen Wolfgang. Differential Diagnosis of Orthopaedic Oncology, 2nd Edition, 2007. Lippincott Williams & Wilkins
3. Kayser F, Resnick D, Haghghi P, Pereira Edo R, Greenway G, Schweitzer M, et al. Evidence of the subperiosteal origin of osteoid osteomas in tubular bones: analysis by CT and MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1998; 170: 609-14.

4. Ekström W, Söderlund V, Brosjö O. Osteoid osteoma in a 1-year-old boy-a case report. *Acta Orthop* 2006; 77: 686-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Habermann ET, Stern RE. Osteoid-osteoma of the tibia in an eight-month-old boy. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1974; 56: 633-6.
6. Virayavanich W, Singh R, O'Donnell RJ, Horvai AE, Goldsby RE, Link TM. Osteoid osteoma of the femur in a 7-month-old infant treated with radiofrequency ablation. *Skeletal Radiol* 2010; 39: 1145-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Kaweblum M, Lehman WB, Bash J, Strongwater A, Grant AD. Osteoid osteoma under the age of five years. The difficulty of diagnosis. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 218-24.
8. Kaweblum M, Lehman WB, Bash J, Grant AD, Strongwater A. Diagnosis of osteoid osteoma in the child. *Orthop Rev* 1993; 22: 1305-13.
9. Chai JW, Hong SH, Choi JY, Koh YH, Lee JW, Choi JA, Kang HS. Radiologic diagnosis of osteoid osteoma: from simple to challenging findings. *Radiographics* 2010; 30: 737-49. [\[CrossRef\]](#)
10. Cohen MD, Harrington TM, Ginsburg WW. Osteoid osteoma: 95 cases and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1983; 12: 265-81. [\[CrossRef\]](#)
11. McGrath BE, Bush CH, Nelson TE, Scarborough MT. Evaluation of suspected osteoid osteoma. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 247-52. [\[CrossRef\]](#)
12. Enneking WF. *Musculoskeletal tumor surgery*, Churchill Livingstone; 1983. p. 1021-54.
13. Davies M, Cassar-Pullicino VN, Davies AM, McCall IW, Tyrrell PN. The diagnostic accuracy of MR imaging in osteoid osteoma. *Skeletal Radiol* 2002; 31: 559-69. [\[CrossRef\]](#)
14. Franceschi F, Marinozzi A, Papalia R, Longo UG, Gualdi G, Denaro E. Intra- and juxta-articular osteoid osteoma: a diagnostic challenge: misdiagnosis and successful treatment: a report of four cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2006; 126: 660-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Hosalkar HS, Garg S, Moroz L, Pollack A, Dormans JP. The diagnostic accuracy of MRI versus CT imaging for osteoid osteoma in children. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 171-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Becce F, Theumann N, Rochette A, Larousserie F, Campagna R, Cherix S, et al. Osteoid osteoma and osteoid osteoma-mimicking lesions: biopsy findings, distinctive MDCT features and treatment by radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2010; 20: 2439-46. [\[CrossRef\]](#)
17. Efstathopoulos N, Sapkas G, Xypnitos FN, Lazaretos I, Korres D, Nikolaou VS. Recurrent intra-articular osteoid osteoma of the hip after radiofrequency ablation: a case report and review of the literature. *Cases J* 2009; 2: 6439. [\[CrossRef\]](#)
18. Altinel L, Degirmenci B, Kose KC, Sahin O. Percutaneous resection of a patellar osteoid osteoma using a cannulated skin punch biopsy needle. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127: 299-302. [\[CrossRef\]](#)
19. Graham HK, Laverick MD, Cosgrove AP, Crone MD. Minimally invasive surgery for osteoid osteoma of the proximal femur *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75: 115-8.

Uterusta Dev Myom

Giant Uterine Leiomyoma

Banu Öndeş, Ayşe Ender Yumru, Burcu Dinçgez

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Kırkbeş yaşında, gravida 1, parite 1 olan hasta batında kitle ön tanısıyla ortopedi kliniğinden devralındı. Jinekolojik muayenesinde tüm pelvisi dolduran, ksifoide kadar uzanan kitle tespit edildi. Abdominal distansiyon dışında fizik muayene bulgusuna rastlanmadı. Yapılan transvaginal ultrasonografik incelemede sadece servikal kanal izlenebildi. Kitlenin uterin ya da adneksiyal olup olmadığına karar verilemedi. Batına yönelik manyetik rezonans (MRI)'nda 33x28x23cm'lik pelvisi dolduran, üst batını doldurarak epigastrik bölgeye uzanım gösteren, uterus korpus ve fundustan ayırt edilemeyen dev kitle tespit edildi (Şekil 1, 2). Komşu yapılara invazyon ve intestinal anslara bası izlenmedi. Hastanın tümör belirteçleri negatifti. Hastaya laparotomi yapıldı. Eksplozyonda uterus 40 haftalık cesamette, ksifoide kadar uzanıyordu. Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingoofektomi (TAH+BSO) uygulandı (Şekil 3). Histopatolojik incelemede; 45x38x11cm ölçülerinde, 25 kilogram ağırlığında TAH+BSO materyalinde myometrial kesitte 37 cm çapında, submukoz yerleşimli, kistik dejenerasyon alanları gösteren, gri-beyaz pembe renkli nodüle lezyon izlendi. Endometrial kavitede genişleme ve bu kitlenin 12x9x4 cm'lik taban yüzeyi ülser ve kistik alanlar içer

polipoid infiltrasyonu izlendi. Hastanın post operatif takiplerinde yara yeri dehisansı komplikasyonu gelişti. Post operatif 19. gün sekonder sütür konuldu ve 26. gün şifa ile taburcu edildi. Bu sırada tartıldığında hastanın 31 kilogram kaybettiği gözlemlendi.

Uterin leiomyomlar, uterus düz kasından kaynaklanan benign neoplazmlardır ve kadın genital traktusunun en sık görülen tümörleridir (1). Nadiren dev boyutlara ulaşırlar (2). Dev myomların pre ve post operatif mortaliteleri %16'lara kadar ulaşabilmektedir (3). Cerrahi öncesi ve sonrası kanama, derin ven trombozu ve respiratuar yetersizlik gelişebilecek potansiyel komplikasyonlardır (4). Bu nedenle hayati önem arz ederler. Çok nadir rastlanan olgulardan olması dolayısı ile görüntüler sunulmuştur.

KAYNAKLAR

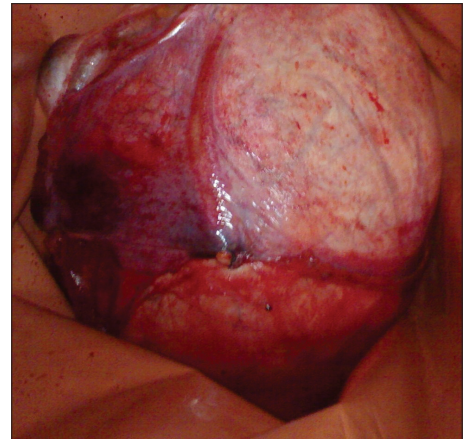
1. Steward RG, Denhartog HW, Katz AR. Giant uterine leiomyomata. Fertil Steril 2011; 95: 1121.
2. Jonas HS, Masterson BJ. Giant uterine tumors: case report and review of the literature. Obstet Gynecol 1977; 50: 2-4.
3. Evans AT III, Pratt JH. A giant fibroid uterus. Obstet Gynecol 1979; 54: 385-6.
4. Reddy BV, Lee J, Cunningham PL. Giant uterine leiomyoma with air-fluid levels J Am Coll Surg 2004; 198: 844-5. [CrossRef]



Şekil 1. Dev myomun coronal kesitteki MRI görüntüsü



Şekil 2. Dev myomun sagittal kesitteki MRI görüntüsü



Şekil 3. TAH+BSO piyesinin makroskopik görüntüsü

