



Jarem

JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

Özgün Araştırmalar / Original Investigations

US and Scintigraphy for Parathyroid Adenoma
Paratroid Adenomu Tanısında US ve Sintigrafi
Bülent Çolakoğlu and Deniz Alış.; İstanbul, Turkey

Caveolin-1 in Prostate Adenocarcinoma
Prostat Adenokarsinomunda Caveolin-1
Özkan Onuk et al.; İstanbul, Turkey

T1D Mikrobiyotasında *L.casei* ve *L.acidophilus*
L.casei and L.acidophilus at T1D Microbiota
Mehmet Demirci et al.; İstanbul, Türkiye

Gestasyonel Diyabette SHBG ve HsCRP
SHBG and HsCRP in Gestational Diabetes
Nurane Dikova ve ark.; İstanbul, Türkiye

VAC Treatment in Fournier Gangrene
Fournier gangreninde VAK Tedavisi
Özkan Onuk et al.; İstanbul, Turkey

Endoskopik Retrosigmoid Yaklaşım
Endoscopic Retrosigmoid Approach
Furkan Diren et al.; İstanbul, Türkiye

VOLUME:9 ISSUE:3 DECEMBER 2019

UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES G.O.P. TAKSİM TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Baş Editör / Editor in Chief**Ömer N. Develioğlu**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Editörler / Editors**Mine Adaş**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Endocrinology, University of Health Sciences Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Makbule Cavidan Arar

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Department of Anesthesiology and Reanimation, Namık Kemal University School of Medicine, Tekirdağ, Turkey

Ali Ayyıldız

Bozok Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi, Yozgat, Türkiye
Retired Lecturer, Bozok University School of Medicine, Yozgat, Turkey

Okcan Basat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Family Medicine, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Okan Demiray

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Tiraje Celkan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatrics, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Erdinç Civelek

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Brain and Nerve Surgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Nevriye Gönüllü

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Medical Microbiology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Seda Geylani Güleç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatrics, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Mustafa Hasbahçeci

Medical Park Fatih Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Medical Park Fatih Hospital, İstanbul, Turkey

Mine Kucur

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Medical Biochemistry, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Veli Mihmanlı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Health Sciences Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

İsmail Mihmanlı

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Radiology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ufuk Özkaya

Memorial Bahçelievler Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of Orthopedics and Traumatology, Memorial Bahçelievler Hospital, İstanbul, Turkey

Nilda Turgut

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Department of Neurology, Namık Kemal University School of Medicine, Tekirdağ, Turkey

Sema Uçak Basat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Internal Medicine, University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Serdal Uğurlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Internal Diseases, Division of Rheumatology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ebru Yılmaz Yalçınkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Physical Therapy and Rehabilitation, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Ulviye Yiğit

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Ophthalmology, University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi adına sahibi / Owned by on behalf of the University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital: Atilla Sancar Parmaksızoğlu • Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Executive Editor: Ömer N. Develioğlu • Yayın türü / Publication Type: Yerel süreli / Periodical • Basım yeri / Printed at: Matsis Matbaa Hizmetleri San. ve Tic.Ltd.Şti, Tevfikbey Mah., Dr. Ali Demir Cad. No: 51, 34290 Sefaköy, Turkey (+90-212-624 21 11) • Basım tarihi / Printing Date: Aralık 2019 / December 2019 • Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından yayınlanmaktadır / Published by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Karayolları Mh. Osmanbey Cd. 621 Sk. No:10 Gaziosmanpaşa, İstanbul/ Turkey



Publisher
İbrahim KARA

Publication Director
Ali ŞAHİN

Editorial Development
Gizem KAYAN

Finance and Administration
Zeynep YAKIŞIRER ÜREN

Deputy Publication Director
Gökhan ÇİMEN

Publication Coordinators
Betül ÇİMEN
Özlem ÇAKMAK
Okan AYDOĞAN
İrem DELİÇAY
Arzu YILDIRIM

Project Coordinators
Sinem KOZ
Doğan ORUÇ

Graphics Department
Ünal ÖZER
Deniz DURAN
Beyzanur KARABULUT

İletişim / Contact:
Adres / Address: Büyükdere Cad. 105/9
34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul
Telefon / Phone: +90 212 217 17 00
Faks / Fax: +90 212 217 22 92
E-posta / E-mail: info@avesyayincilik.com

Uluslararası Yayın Kurulu / International Editorial Board**Fisun Akdeniz**

Ege Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi, İzmir, Türkiye
Retired Assistant Professor of Ege University, Izmir, Turkey

İbrahim Özkan Akıncı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Esen K. Akpek

Johns Hopkins Üniversitesi, Wilmer Göz Enstitüsü, Baltimore, ABD
Wilmer Eye Institute, John Hopkins University, Baltimore, USA

Ali Akyüz

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, İstanbul University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey

A. Cemal Aygıt

Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kemerburgaz University School of Medicine, İstanbul, Turkey

M. Derya Balbay

Koç Üniversitesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Urology, Koç University Hospital, İstanbul, Turkey

M.B. Can Balci

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Urology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Hakan Başar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of Orthopedics and Traumatology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Hakan Bingöl

Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, Aksaray, Türkiye
Clinic of Cardiovascular Surgery, Aksaray Training and Research Hospital, Konya, Turkey

Canan Aykut Bingöl

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Noroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neurology, Yeditepe University School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Günseli Bozdoğan

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatrics, Acıbadem University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Murat Bozkurt

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars, Türkiye
Department of Obstetrics and Gynaecology, Kafkas University School of Medicine, Kars, Turkey

Dursun Buğra

Özel Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Turkey
Department of General Surgery, Private American Hospital, İstanbul, Turkey

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Urology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

Arif Atahan Çağatay

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, İstanbul University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey

İlyas Çapoğlu

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye
Department of Internal Medicine, Erzincan University School of Medicine, Erzincan, Turkey

Fehmi Çelebi

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye
Department of General Surgery, Sakarya University School of Medicine, Sakarya, Turkey

İsmail Çepni

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Obstetrics and Gynaecology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ferda Çiftçi

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Ophthalmology, Yeditepe University School of Medicine, İstanbul, Turkey

M. Onur Demirkol

Koç Üniversitesi, Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Koç University, İstanbul, Turkey

Ali İhsan Dokucu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatric Surgery, University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Hayati Durmaz

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Orthopedics and Traumatology, İstanbul University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ela Erdem

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatric Pulmonology, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Vedat Erentuğ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Cardiovascular Surgery, University of Health Sciences Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Turkey

Oktay Ergene

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Cardiology, Dokuz Eylül University School of Medicine, İzmir, Turkey

Ramon Franco

Massachusetts Göz ve Kulak Hastanesi, Laringoloji Kliniği, Boston, ABD
Department of Laryngology, Massachusetts Eye and Ear Hospital, Boston, USA

Cankon Germiyanoglu

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
Department of Urology, 19 Mayıs University School of Medicine, Samsun, Turkey

Abdulaziz Gül

Elazığ Özel Hayat Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye
Department of Pediatrics, Elazığ Private Hospital, Elazığ, Turkey

H. Canan Hasanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Chest Diseases, University of Health Sciences Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Hakan İlaslan

Radyoloji Bölümü, Cleveland Klinik, OH, ABD
Department of Radiology, Cleveland Clinic, OH, USA

Feruh Kemal İşman

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Biochemistry, Medeniyet University Göztepe Training
and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Tunaya Kalkan

İstanbul Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul, Türkiye
Retired Assistant Professor of İstanbul University, İstanbul, Turkey

Tolga Kapusuz

Maimonides Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Ağrı Tedavisi Bölümü,
Brooklyn, NY, ABD
Maimonides Medical Center, Department of Anesthesiology, SUNY
Downstate Medical School, Brooklyn, NY, USA

Ayhan Kılıç

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul, Türkiye
Department of Orthopedics and Traumatology, Okan University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Reyhan Diz Küçükkaya

Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji ve İç Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye
Clinic of Hematology and Internal Diseases, Florence Nightingale
Hospital, İstanbul, Turkey

Metin Küçükkaya

Florence Nightingale Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye
Clinic of Orthopedics and Traumatology, Florence Nightingale
Hospital, İstanbul, Turkey

Mehmet Külekçi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University
of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research
Hospital, İstanbul, Turkey

Asiye Nuhoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Neonatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neonatology, University of Health Sciences Şişli
Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Barış Nuhoğlu

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa
Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Urology, İstanbul Yeni Yüzyıl University School of
Medicine Özel Gaziosmanpaşa Hospital, İstanbul, Turkey

Ayşe Emel Önal

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
Department of Public Health, İstanbul University İstanbul School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Perihan Ergin Özcan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul University
İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey

Türker Özkan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, El Cerrahisi Bilim Dalı, İstanbul,
Türkiye
Department of Hand Surgery, İstanbul University İstanbul School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Nephrology, University of Health Sciences Haseki
Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Cengiz Pata

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of Gastroenterology, Yeditepe University Hospital, İstanbul, Türkiye

H. Soner Tatlıdede

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Plastik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Plastic Surgery, University of Health Sciences Şişli
Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Aylin Tekeş

Johns Hopkins Hospital, Pediatrik Radyoloji Kliniği, Baltimore, ABD
Clinic of Pediatric Radiology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA

Serdar Tekgöl

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk
Cerrahisi Ünitesi, Ankara, Türkiye
Department of Urology, Pediatric Surgery Unit, Hacettepe University
School of Medicine, Ankara, Turkey

Ralph P. Tufano

Johns Hopkins Üniversitesi, Otolarengoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi
Anabilim Dalı, Baltimore, ABD
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Johns
Hopkins Hospital, Baltimore, USA

Uğur Türe

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neurosurgery, Yeditepe University School of Medicine
Hospital, İstanbul, Turkey

Aygen Türkmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Anesthesiology and Reanimation, University of Health Sciences
Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Sinan Uslu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Neonatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neonatology, University of Health Sciences Şişli
Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Nafiye Urgancı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Kliniği, Pediatrik Gastroenteroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Clinic of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology, University of Health Sciences
Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Yıldız Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatrics, University of Health Sciences Şişli Hamidiye
Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Orhan Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University
of Health Sciences Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research
Hospital, Ankara, Turkey

Ayşe Ayça Vitrinel

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye
Department of Pediatrics, Yeditepe University Medical School
Hospital, İstanbul, Turkey

Birol Özkan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Kardiyooloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Cardiology, University of Health Sciences Kartal
Koşuyolu Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Gürsel Soybir

Memorial Etiler Tıp Merkezi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of General Surgery, Memorial Etiler Medical Centre, İstanbul,
Turkey

Amaç ve Kapsam

Journal of Academic Research in Medicine-JAREM, yayın dili Türkçe-İngilizce olan, açık erişimli, 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 Sağlık Bilimleri Üniversitesi G.O.P. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından sağlanmaktadır.

JAREM'in 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. JAREM, Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin, EBSCO, CINAHL, ve ProQuest tarafından dizinlenmektedir.

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: Ömer N. Develioğlu

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğt. ve Arş. Hast. Kulak Burun Boğaz Kliniği, Gaziosmanpaşa-İstanbul

Telefon: +90 212 252 43 00

E-posta: odevelioğlu@yahoo.com

Yayıncı

AVES

Adres: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy-Şişli-İstanbul

Telefon: +90 212 217 17 00

Faks: +90 212 217 22 92

E-posta: info@avesyayincilik.com

Web: 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. Sağlık Bilimleri Üniversitesi G.O.P. 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 open access international journal published in both Turkish and English and complies with independent and unbiased double-blind reviewing procedures. The journal publishes research 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 University of Health Sciences G.O.P. Taksim Training and Research Hospital.

The aim of JAREM is to publish research 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. JAREM is indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TUBITAK ULAKBIM TR Index, EBSCO, CINAHL and ProQuest.

Subscription / Permissions / Advertisement

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

Editorial Office

Editor: Ömer N. Develioğlu

Address: Clinic of Otolaryngology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Gaziosmanpaşa-İstanbul

Phone: +90 (212) 252 43 00

E-mail: odevelioglu@yahoo.com

Publisher

AVES

Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy-Şişli-İstanbul

Phone: +90 (212) 217 17 00

Fax: +90 (212) 217 22 92

E-mail: info@avesyayincilik.com

Web: 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. University of Health Sciences G.O.P. 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, açık erişimli bir dergi olarak, tıp alanında yapılan deneysel, temel, özgün klinik çalışmaları; mezuniyet sonrası eğitim, olgu sunumları, tıp tarihi, yayın ve araştırma etiğiyle ilgili yazıları yayınlar. Editörlerin yazı seçiminde temel unsur olarak dikkate alacağı hakemler, yurt içi ve yurtdışında konusunda uzman olan dış 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 katılmalıdırlar. Araştırmalara kısmi de olsa yapılan nakdi ya da ayni yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarının yapıldığı dip not olarak bildirilmelidir. (ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmalarını Bildirim Formu)

Makalelerin formatı *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (updated in December 2018 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Orijinal Araştırmalar ve Derlemeler'in sunumu çalışma bildirimi 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 kanaatlerini yansıtmaz.

Dergide basılması amacıyla gönderilen yazılar başka yerde yayınlanmamış olmalıdır. Daha önce bilimsel toplantılarda sunulan 200 kelimeyi geçmeyen özet yazıların, 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 otorite 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 içeriği anlamak için gerekli olan sayı ve içerikte tablo ve grafik desteği olmalıdır. Kaynakların 50'den az olması inandırıcılık için genelde yeterlidir. Özgün Araştırma yazılarının yazar sayısı 5 ile sınırlandırılmıştır. İstisnai durumlarda bu sayı artırılabilir ancak sorumlu yazar tarafından gerekçesi dergiye gönderilmelidir.

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 yazılır.

1.2 Orijinal araştırma makalesi için bölümlü özet: Özetler 250 kelimeyi aşmayacak şekilde çalışmanın amacını, tipini, çalışmadaki ana bulguları ve kısaca çalışmanın sonucunu içermelidir. Özetler; Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenmelidir.

NLM MESH terimleri ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümü özetin 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 (25'inci ve 75'inci 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. Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Yazarlar 10 yıldan eski yayınlara atıf yapmamaya özen göstermelidir. Dergimizde eski kaynakların kullanımı %15 ile sınırlı tutulmaktadır.

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 sahifeler sıralanır.

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: Bengtsson 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, doktor ve kurum isimleri gözükmecek 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 Türkçe metinlerde virgül İngilizce metinlerde ise 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 varlığı düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve ileride yapılacak çalışmalara yön belirleyen düzeyde olmalıdır. Yazarının konusunda otorite olması ve atıfta bulunulmuş yazılarının 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 en az 3, en fazla 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 otörü 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 güçlü 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. Yazının tam başlığı, kısa başlığı, alt başlıklara bölünmemiş 250 kelimeyi geçmeyen özeti ve NLM-MeSH terimlerine uygun olarak hazırlanan en az 3 en fazla 6 adet anahtar kelimesi Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Olgu sunumu formatı, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Sonuç başlıklarından oluşmaktadır. Olgu Sunumu yazılarının yazar sayısı 3 ile sınırlandırılmıştır. İstisnai durumlarda bu sayı artırılabilir ancak sorumlu yazar tarafından gerekçesi dergiyeye gönderilmelidir.

5. Bilimsel Mektup: Yeni bilimsel buluş ve verileri duyurmayı amaçlayan, klinik açıdan önemli ancak ön bildirimi 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 sınırlı olmalıdır.

6. Editöre Mektuplar: Derginin temel yayın amaçlarından birini oluşturmaktadır. Yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir yapısını 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 en az 3, en fazla 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 (kaynaklı) 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 an open access 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 *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (updated in December 2018 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

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-STARD, 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. Number of authors should be limited to 5 with original articles. When there are more than 5 authors the editorial board should be informed about the justification of this situation by the corresponding author.

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: The abstracts should contain the objective of the study, its type, the results, in sum, conclusion of the study without exceeding 250 word limit.

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

At least 3, at most 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, Conclusion, 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: References should be 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. While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. Authors should avoid using references that are older than ten years. The limit for the old reference usage is 15% in the journal.

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.

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](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. At least 3, at most 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. The abstract should be unstructured and should not exceed 250 words. The manuscript should include minimum 3 and maximum 6 keywords which conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM). Case report contains the subheadings of Introduction, Case Presentation, Discussion and Conclusion. Number of authors should be limited to 3 with case reports. When there are more than 3 authors the editorial board should be informed about the justification of this situation by the corresponding author.

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. At least 3, at most 6 keywords compatible with NLM MESH terms (available at [http:// www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](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

- 115** Diagnostic Value of Ultrasound and Tc-99m MIBI scintigraphy and SPECT/CT for Pre-operative Localization of Parathyroid Adenoma in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Single-Center Comparative Study
Operasyon Öncesi Paratiroid Adenomlarının Yerini Saptamada Ultrason ve Tc-99m MIBI sintigrafisi ve SPECT/CT İncelemenin Tanısal Değeri
Bülent Çolakoğlu, Deniz Alış; İstanbul, Turkey
- 121** Comparison of Caveolin-1 and PSA in Prostate Adenocarcinoma
Prostat Adenokarsinomunda Caveolin-1 ve PSA'nın Karşılaştırılması
Özkan Onuk, Barış Nuhoğlu, Arif Özkan, Tuncay Taş, Nusret Can Çilesiz, Aydın İsmet Hazar, Mustafa Bahadır Can Balcı; İstanbul, Turkey
- 125** Tip 1 Diyabet Hastalarının Bağırsak Mikrobiyotasında *Lactobacillus Casei* ve *Lactobacillus Acidophilus*
Investigation of Lactobacillus Casei and Lactobacillus Acidophilus Amount at Gut Microbiota from Adult Type 1 Diabetes Mellitus Patients
Mehmet Demirci, Fatma Ela Temeloğlu Keskin, Zeynep Taner, Mücahit Özyazar, Bekir S. Kocazeybek, Hrisi Bahar Tokman; İstanbul, Türkiye
- 130** Gebeliğin İlk Trimesterinde Bakılan Seks Hormon Bağlayıcı Globulin ve Yüksek Duyarlı C-Reaktif Proteinin Gestasyonel Diyabetes Mellitus Öngörüsündeki Yeri
Role of First Trimester Sex Hormone-Binding Globuline and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Predicting Gestational Diabetes Mellitus
Nurane Dikova, Suat Karataş, Ayşe Ender Yumru, Burcu Dinçgez Çakmak, Ülkü Ayşe Türker; İstanbul, Türkiye
- 135** Vacuum-Assisted Treatment in Ournier Gangrene
Fournier Gangreninde Vakum Yardımlı Tedavi
Özkan Onuk, Arif Özkan, Nusret Can Çilesiz, Arif Kalkanlı; İstanbul, Turkey
- 140** Endoskopik Retrosigmoid Suboksipital Yaklaşımla Pons-Serebellum Sisterna Anatomisinin İncelenmesi: Kadavra Çalışması
Examination of Pons-Cerebellum Cisterna Anatomy by Endoscopic Retrosigmoid Suboccipital Approach: Cadaveric Study
Furkan Diren, Özcan Gayretli, Halil Can, İlke Ali Gürses, Orhan Barlas; İstanbul, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 148** Bruselloz Testis Apsesi: Olgu Sunumu
Brucellosis Testicular Abscess: Case Report
İlke Onur Kazaz, Ayhan Arslan, Ersagun Karagüzel; Trabzon, Türkiye
- 150** Wolman Hastalığında Yeni Bir Mutasyon: Olgu Sunumu
A New Mutation in Diagnosis of Wolman Disease: Case Report
Mehmet Şerif Cansever, Mine Aslan, Tanyel Zübarioğlu; İstanbul, Türkiye

Diagnostic Value of Ultrasound and Tc-99m MIBI scintigraphy and SPECT/CT for Pre-operative Localization of Parathyroid Adenoma in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Single-Center Comparative Study

Operasyon Öncesi Paratiroid Adenomlarının Yerini Saptamada Ultrason ve Tc-99m MIBI sintigrafisi ve SPECT/CT İncelemenin Tanısal Değeri

Bülent Çolakoğlu¹ , Deniz Alış² 

¹Clinic of Radiology, Vehbi Koç Foundation American Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Radiology, İstanbul Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Çolakoğlu B, Alış D. Diagnostic Value of Ultrasound and Tc-99m MIBI scintigraphy and SPECT/CT for Pre-operative Localization of Parathyroid Adenoma in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Single-Center Comparative Study. JAREM 2019; 9(3): 115-20.

ABSTRACT

Objective: To assess and compare the diagnostic ability of ultrasound (US) and 99 mTc-MIBI planar scintigraphy in a combination with single-photon-emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) for the pre-operative evaluation of primary hyperparathyroidism.

Methods: We retrospectively reviewed 60 patients who underwent parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. All patients had to undergo pre-operative Tc-99m MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT and US examinations to be included in the study. All US examinations were performed by the single experienced operator. The diagnostic accuracy of the imaging methods was assessed by using the surgical pathology as a reference method.

Results: Surgical pathology revealed solitary parathyroid adenoma in 54 patients and multiglandular disease in five patients (hyperplasia in four patients and adenoma in one patient). The sensitivity and the diagnostic accuracy of US in detecting solitary adenoma were 88.9% and 87.2%, respectively, while the sensitivity and the diagnostic accuracy of Tc-99m MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT were 96.3% and 94.5%, respectively. However, the combination of the two methods was able to detect all solitary adenomas. The overall diagnostic accuracy of US, Tc-99m MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT, and the combination of the modalities for solitary lesions and multiglandular disease were 86.6%, 90%, and 96.6%, respectively.

Conclusion: The US and Tc-99m MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT had an excellent diagnostic ability in assessing patients with primary hyperparathyroidism in the pre-operative period; however, the combination of these methods showed even a more superior diagnostic accuracy and sensitivity, reaching up to 96.6% and 98.3, respectively. We highlight that the combination of these two methods should always be preferred in the pre-operative assessment of parathyroid adenoma.

Keywords: Hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, parathyroid hyperplasia, ultrasound, Tc-99m MIBI-sestamibi, scintigraphy, SPECT/CT

ÖZ

Amaç: Primer hiperparatiroidili hastalarda operasyon öncesi ultrason (US) ve Tc-99m MIBI planar sintigrafi+ tekli-foton-emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/CT) incelemenin paratiroid adenomlarını saptamada tanı değerini belirleme ve bu iki yöntemin tanısal duyarlılık ve doğruluğunu karşılaştırma.

Yöntemler: Bu çalışmada retrospektif olarak primer hiperparatiroidi nedeniyle operasyon olan 60 hastayı taradık. Çalışmaya dahil olabilmek için tüm hastaların operasyon öncesi US ve Tc-99m MIBI planar sintigrafi + SPECT/CT tetkiklerinin yapılmış olması gerekmektedir. Tüm US incelemesi paratiroid konusunda US deneyimi olan aynı radyolog tarafından gerçekleştirildi. Görüntüleme yöntemlerinin tanısal doğruluğu cerrahi sonuçlar referans kabul edilerek hesaplandı.

Bulgular: Cerrahi sonuçları 54 hastada soliter adenom, 5 hastada ise çoklu bez patolojisi ile uyumlu olarak bulundu. Bir hastada cerrahi sonucunda adenom bulunmadı. US incelemenin soliter adenomlardaki duyarlılığı ve doğruluğu %88,9 ve %87,2; Tc-99m MIBI planar sintigrafi +SPECT/CT incelemenin duyarlılığı ve doğruluğu ise %96,3 ve %94,5 olarak bulundu. İki yöntemin kombinasyonu tüm soliter adenomları saptadı. Soliter adenomlar ve çoklu bez patolojisi bulunan hastalarda ise US, Tc-99m MIBI planar sintigrafi+SPECT/CT, ve bu yöntemlerin kombinasyonu sırası ile %86,6, %90, ve %96,6 tanısal doğruluk oranına sahipti.

Sonuç: US ve Tc-99m MIBI planar sintigrafi+SPECT/CT paratiroid patolojileri göstermede yüksek tanısal duyarlılığa sahiptir. Bununla birlikte bu iki yöntemin kombinasyonu ile çok daha yüksek tanısal doğruluk ve duyarlılık oranları yakalanmaktadır. Bizim önerimiz, primer hiperparatroidili hastaların operasyon öncesi bu iki yöntemle birlikte değerlendirilmesidir.

Anahtar kelimeler: Hiperparatiroidi, paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazisi, ultrason, Tc-99m MIBI, sintigrafi, SPECT/CT

ORCID IDs of the authors: B.Ç. 0000-0003-1268-2654; D.A. 0000-0002-7045-1793.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Bülent Çolakoğlu,
E-mail / E-posta: blntc@yahoo.com

Received Date / Geliş Tarihi: 21.12.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 14.01.2019
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
DOI: 10.5152/jarem.2019.2719

INTRODUCTION

Hyperparathyroidism is defined as an increased level of parathyroid hormone and can be classified as primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. Over functioning of the gland itself due to adenoma or hyperplasia is classified as primary hyperparathyroidism (PHPT), and approximately 80% of PHPT cases occurs due to parathyroid adenomas (1). Although PHPT typically involves the musculoskeletal system, particularly bones, the disease can manifest with diverse clinical symptoms and findings, including peptic ulceration, alterations in the mental status, and nephrolithiasis (1, 2). Traditionally, conventional bilateral neck exploration was the method of choice for the operation, but there has been a recent trend toward minimally invasive parathyroidectomy (MIP), mostly given the technological advancements of the pre-operative imaging methods (3-6). The success of MIP has been endorsed by many studies, showing that while MIP has comparable curative rates with the traditional approaches, it also offers lower complication rates, reduced costs, substantially shorter operation and post-operative hospitalization time, and better cosmetic results (4-6).

Conventional ultrasound (US) and 99 mTc-MIBI scintigraphy are the most widely used modalities in the pre-operative evaluation of the patients with suspicion of PHPT secondary to parathyroid disease. To date, many studies have investigated and favored the diagnostic value of these two methods in detecting parathyroid adenomas, although a considerably wide range of sensitivity has been reported (7-11).

Herein, we aimed to assess and compare the diagnostic value of pre-operative US and 99 mTc-MIBI planar scintigraphy in combination with single-photon-emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) for the pre-operative evaluation of PHPT.

METHODS

A local ethics committee approved this retrospective study, which was carried out from January 2006 to January 2018. A need of informed consent was waived by the ethic board for the retrospective review of the clinical and radiologic data of patients.

A total of 60 patients with clinically and biochemically proven PHPT (increased intact PTH, increased serum calcium, and normal kidney functions) were included in the study. All patients had to have a pre-operative US and 99 mTc-MIBI+SPECT/CT scan to be eligible for the study. Patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism, a history of former thyroid or parathyroid operation, and a history of any neck malignancy were excluded from the study.

99 mTc-MIBI+SPECT/CT and US examinations

Dual-phase parathyroid scintigraphy using the 99 mTc-MIBI was utilized for all patients. First, 740 MBq of 99 mTc-MIBI were given to patients, and then immediate (at 10 minutes) and delayed (at 180 minutes) images were obtained. The immediate phase comprised static images of the chest on the anterior plane at 10 minutes, and static images of the neck on the anterior, left and right, and left oblique planes at 5 minutes after the injection. All acquisitions were handled using a low-energy, high-resolution parallel-hole collimator with a matrix size 256x256 and a 1.85x zoom level. Afterward, static anterior left and right oblique plane images were obtained from a distance of 10cm from the patient's skin using a five pinhole collimator mm in diameter (matrix size, 256x256; 2.19x zoom). A dual-head gamma camera (Siemens) that was adjusted to 140keV and had a 10% width (range, 133–147 keV) was used for all planar imaging. Approximately 1 hour after the 99 mTc-MIBI administration, the neck and the upper thorax of the patients were examined with a SPECT/CT (SIEMENS INTEVO 6 xSPECT) equipped with a dual-head gamma camera (matrix size, 128x128), which was combined with the CT system positioned on the same gantry. The CT system parameters were 2.5 mA and 130 kVp, 2x2.5 mm collimation, and 10 mm sections reconstructed in a 256x256 matrix. The delayed images consisted of the same acquisitions as for the immediate phase 5 min pinhole and parallel hole images.

Two discriminative features of parathyroid adenomas were used when interpreting scintigraphy examinations: 1) Both thyroid parenchyma and parathyroid adenomas show the 99 mTc-MIBI uptake during the early phases; however, normal thyroid gland showed faster wash-out compared to the adenomas, while adenomas showed fixed 99 mTc-MIBI uptake during the later phases;

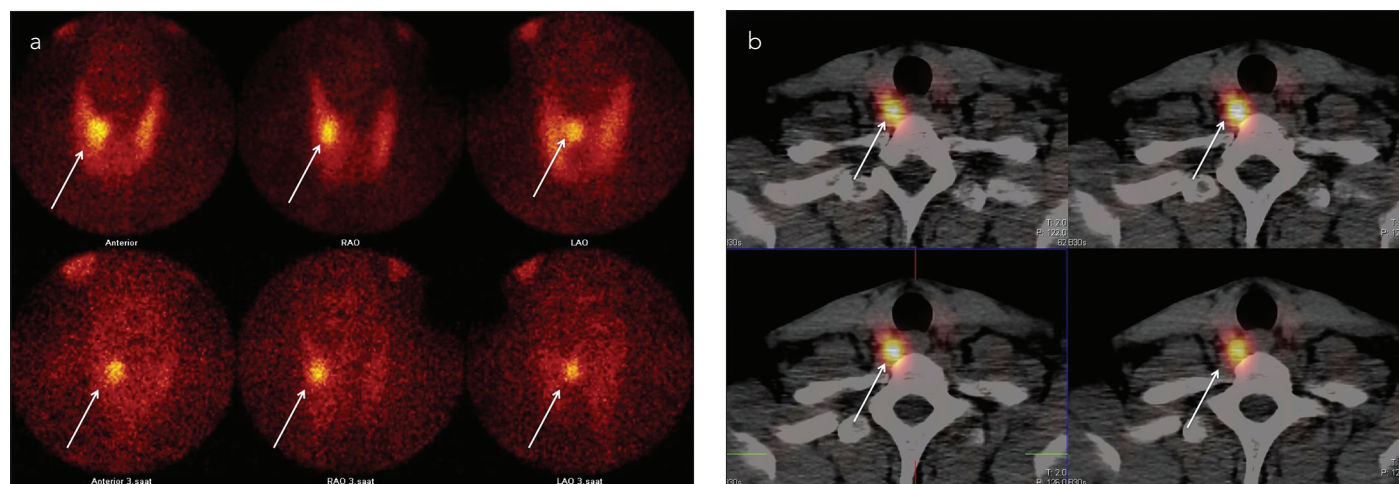


Figure 1. a, b. Tc-99 m MIBI dual-phase planar (a) and SPECT/CT (b) images of a patient with a 13x8 mm parathyroid adenoma (arrows) located on the right lower quadrant of the gland. Please note that the images are ordered from left to right and up to bottom as representing early through the late phases of the examination

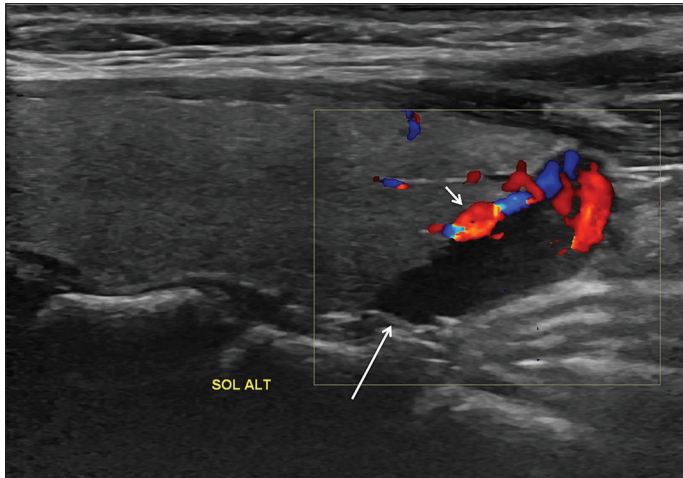


Figure 2. US image of a patient with a parathyroid adenoma located on the left lower quadrant of the gland (arrow). The lesion is hypoechoic with well-defined borders showing a characteristic extrathyroidal feeding vessel (short arrow)

and 2) occasionally, parathyroid adenomas might also show more prominent tracer uptake during the early phases (12). Figure 1 shows a 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT image of a patient with adenoma.

The same observer with over 20 years of thyroid and parathyroid ultrasound experience performed all US examinations. The patients were directed to lay in a comfortable supine position, hyperextending their necks for the US evaluation. The operator performed all examinations with the same device (LOGIQ E9 with XDclear, General Electric (GE) Healthcare, Wauwatosa, WI, USA) using a linear array transducer (ML6-15) with a frequency range 12-15 MHz. The observer examined the neck putting a particular focus on posterior neighborhoods of the upper and the lower parts of the thyroid lobes. Given the more diverse presentation of the lower quadrant adenomas, the observer delicately explored the paratracheal regions, the area around the carotid artery, and deep regions of the neck and superior mediastinum using the oblique craniocaudal view. The observer identified parathyroid adenomas by their oval-shaped, solid, and hypoechoic appearance compared to thyroid parenchyma. In equivocal cases, a Doppler US was also applied to identify the feeder artery, which commonly stems from the inferior thyroid artery and giving it an arc- or rim-like vascular appearance (10). The observer noted whether the adenoma was present, and if present, the exact location of the lesion, as located in the right-upper, right-lower, left-upper, and left-lower pole of the parathyroid gland. Moreover, if more than one lesion was detected, the observer also noted that lesion. The incidental or previously known pathologies of the thyroid gland that were identified during the examination were also indicated for a further diagnostic workup.

Surgery

All the procedures were performed under general anesthesia. Patients with solitary parathyroid adenoma and without additional thyroid pathology were operated by one of the three surgeons in our institute using minimal invasive parathyroidectomy in light of the pre-operative US and 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT. The surgeons applied total or unilateral thyroidectomy operation with a more extensive surgical approach in appropriate cases.

The adenoma location according to US and scintigraphy findings was presented as four quadrants: the right-upper, right-lower, left-upper, and left-lower quadrant. The surgeons started the operation by placing an approximately 2-3 cm transverse incision line over the proper localization of the adenoma. To prevent damage, the recurrent laryngeal nerve was carefully monitored during the procedure. If a thyroid operation was necessary or the disease was multiglandular, a total thyroidectomy with a more extensive neck exploration was performed rather than MIP. The success of the operation was determined by measuring the intraoperative intact parathyroid hormone levels in which the reduction of the PTH <50% was accepted as an adequate removal. All of the patients were discharged within 2 days after the operation, and no significant complications were encountered.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences 21 version (IBM Corp.; Armonk, NY, USA). All continuous variables were presented as the mean standard deviation unless otherwise specified. Pre- and post-operative PTH, Ca, and p levels were compared using the paired Student's t-test. The sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of the US and 99 mTc-MIBI scintigraphy were calculated accepting the surgical pathology as a reference method for both per lesions. The true positive (TP) result was defined as correct identification of the parathyroid adenoma side and the level (i.e., if the imaging study identified a lesion in the right-upper quadrant of the disease and the surgery confirmed the presence, then the diagnosis was classified as TP). If the pre-operative imaging correctly assessed the side but incorrectly interpreted the level, that case was accepted as the false negative (FN). False-positive results were defined as a pre-operative positive lesion in the relevant location despite negative surgical findings. The following formulas were used to calculate sensitivity, $TP/(TP+FN)$; specificity, $TN/(TN+FP)$; and diagnostic accuracy, $(TP + TN)/(TP+TN+FP+FN)$.

RESULTS

A total of 60 patients, 9 male (15%) and 51 female (85%), with a mean age of 54.78 ± 12.80 years were enrolled in the study. Detailed demographics, and pre- and post-operative biochemical and histological findings of the patients are listed in Table 1. Among 60 patients, 54 had solitary parathyroid adenoma (90%), while five patients (8.3%) had a multiglandular disease, and all of them were hyperplasia. All patients with solitary parathyroid adenoma underwent MIP, except for patients who had a combination of thyroidectomy and parathyroidectomy during the same session. Pre-operative US identified 48/54 (88.9%) of the solitary adenoma, while pre-operative 99 mTc-MIBI planar scintigraphy +SPECT/CT was able to identify all solitary adenomas except for two patients (96.3%). The solitary adenoma missed by the scintigraphy was detected on the pre-operative US. Hence, the combination of pre-operative US and 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT correctly identified all the solitary parathyroid adenomas. Among five patients with multiglandular disease, one had right upper and lower, one had right lower and left upper, two had right lower and left lower, and one had a four-quadrant disease. US was able to identify all multiglandular involvements in four out of five patients (80%) except for the patients with glandular hyperplasia involving all quadrants of the gland. Among these five patients, 4 had parathyroid hyperplasia, and one had two parathyroid

Table 1. Demographics, clinical characteristics, pre- and post-operative biochemical findings of the study cohort

Variables	Findings	p
Age	57.78±12.80 (26-86)	-
Gender		-
Female	51 (85%)	
Male	9 (15%)	
Pre-operative Ca (mg/dL)	11.08±0.95 (8.6-13.6)	<0.0001
Post-operative Ca (mg/dL)	9.14±0.79 (7.6-11.2)	
**Pre-operative PTH (pmol/l)	136 (76.75)	<0.0001
**Post-operative PTH (pmol/l)	26 (14.8)	
Pre-operative P (mg/dL)	2.70±0.52 (1.9-4.2)	NS
Pre-operative P (mg/dL)	2.71±0.52 (1.9-4)	
Multiglandular disease		-
Yes	5 (8.3%)	
No	55 (91.7%)	
Ectopic Parathyroid Adenoma		-
Yes	2 (3.3%)	
No	58 (96.7%)	
Thyroid pathology		
Present	19 (31.7%), 13 Nodular goiter (68.4%), 6 Papillary carcinoma (31.6%)	-
Absent	41 (68.3%)	
Average weight of the surgical specimen (mg)	574.9±329.94 (114-2160)	-
Location of the adenoma		
Right upper quadrant	4 (7.2%)	
Right lower quadrant	21 (38.1%)	
Left upper quadrant	8 (14.5%)	
Left lower quadrant	22 (36.7%)	

**Calculated as median (IQR)

Table 2. Sensitivity and diagnostic accuracy of imaging methods in detecting solitary parathyroid adenoma

Modality	Sensitivity	Diagnostic accuracy
Ultrasound	88.9%	87.2%
99mTc MIBI+ SPECT/CT	96.3%	94.5%
99mTc MIBI+ SPECT/CT combination with US	100%	98.1%

*US=ultrasound, 99mTc MIBI+ SPECT/CT=Technetium-99m sestamibi in combination single photon-emission computed tomography/computed tomography

adenomas. US was able to correctly identify two out of four of these glandular involvements, yet given to our methodology, this case was accepted as FN. The 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT detected the pathology in three out of five patients (60%) with multi-glandular disease. The 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT also could not detect all quadrants in patients with multiglandular disease involving all quadrants and entirely missed the pathology in the other patient. In one patient, both the US and 99 mTc-MIBI planar scintigraphy identified a solitary nodule in the right parathyroid gland, yet surgical exploration could not detect abnormal parathyroid tissue. This patient was scheduled for a follow-up after the operation. Table 2 demonstrates the sensitivity and diagnostic accuracy of the US, 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT, and a combination of these modalities for solitary parathyroid adenoma; Table 3 shows findings of the imaging modalities and the final results of the pathological specimen for multiglandular disease; and Table 4 shows an overall sensitivity and diagnostic accuracy of the US and 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT in detecting parathyroid pathology.

DISCUSSION

In the present study, we demonstrated that while the 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT had a slightly better sensitivity (91.5% vs. 88.1%) and diagnostic accuracy (90% vs. 86.6%) compared to US in identifying parathyroid pathology in patients with PHPT, both of the methods showed sufficient success in accurately determining the location of the pathology. Furthermore, a combination of these methods provided an even better diagnostic value (diagnostic accuracy 96.6% and sensitivity 98.3%) for the pre-operative evaluation of the parathyroid lesions.

Ultrasound (US) and 99 mTc-MIBI planar scintigraphy are the standard imaging methods for the pre-operative assessment in the patients with PPTH. In the past century, pre-operative utilization of these modalities was deemed unnecessary for the evaluation of parathyroid adenoma since the primary approach to parathyroid adenoma involved a bilateral conventional surgical exploration of the neck (3, 13). However, the main trend in the surgical approach for parathyroid adenomas has shifted toward minimally invasive procedures substantially depending on the pre-operative imaging studies (4-6). Many studies have explored the diagnostic value and the role of the US, 99 mTc-MIBI planar scintigraphy, and also the 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT in the pre-operative investigations of the patient with PHPT.

The reported sensitivity of US has considerably varied among the studies. In the present study, the overall sensitivity of US was 88.1%, which was favorably comparable to most of the previous reports with a reported sensitivity range 44%-90% (14-21). We suggest that several factors might have led to this wide gap between the studies. First, US is considerably an operator-dependent modality; hence, the experience of the operator seems to be a one of the critical factors resulting in this difference (20, 22). Second, the previous works were conducted within a substantially long timeline; therefore, the technological advancements of the US units might also play an essential role in this issue (14-21).

Furthermore, the location of the parathyroid adenomas might also lead to this difference. It has been well-known that ectopic locations such as the upper mediastinum and the retroesophageal area, or deep location of the adenoma, pose particular challenges for the

Table 3. US, 99mTc MIBI+ SPECT/CT, and surgical pathology findings of patients with multiglandular disease

Patients	Ultrasound	99mTc MIBI+ SPECT/CT	Histopathology
1	LLQ+ RLQ	LLQ	RUQ+ RLQ+ LUQ+LLQ (Hyperplasia)
2	LLQ+LUQ	-	LLQ+LUQ (Hyperplasia)
3	LLQ+LUQ	LLQ+LUQ	LLQ+LUQ (Hyperplasia)
4	RLQ+LUQ	RLQ+LUQ	RLQ+LUQ (Hyperplasia)
5	RUQ+RLQ	RUQ+RLQ	RUQ+RLQ (adenoma)

RUQ: Right upper quadrant; RLQ: right lower quadrant; LUQ: left upper quadrant; LLQ: left lower quadrant

Table 4. Overall sensitivity and diagnostic accuracy of imaging methods in detecting parathyroid disease

Modality	Sensitivity	Diagnostic accuracy
Ultrasound	88.1%	86.6%
99mTc MIBI+ SPECT/CT	91.5%	90%
99mTc MIBI+ SPECT/CT combination with US	98.3%	96.6%

*US=ultrasound, 99mTc MIBI+ SPECT/CT=Technetium-99m sestamibi in combination single photon-emission computed tomography/computed tomography

sonographic evaluation (23, 24). In our study, only two of the 59 patients with surgically proven parathyroid pathology had adenomas located in the upper mediastinum, and US failed to detect both of these lesions, in line with the several previous works (4, 23, 24).

Besides from the evaluation of the parathyroid lesions, US also had several advantages over the 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT. First, US has a better spatial resolution, which allowed the operator to investigate potential thyroid pathology simultaneously, and this advantage might be quite helpful in endemic areas for thyroid disease (25). For instance, 31.7% of the patients in our study cohort underwent total or unilateral thyroidectomy in combination with parathyroid surgery for their additional thyroid pathology. As in conjunction with the several previous works, US showed a better diagnostic performance in multiglandular disease compared to scintigraphy, and correctly detected all the pathological quadrants in four out of five of the patients (80%) (25-27). US is also a cost-effective, portable, non-radiation-bearing modality with widespread availability compared to scintigraphy. Moreover, US also could increase the confidence of the surgeons by confirming scintigraphic findings and, hence, aid surgeons tailoring the best surgical strategy for MIP.

Despite US advantages, the 99 mTc-MIBI planar scintigraphy is commonly accepted as the gold standard modality for the pre-operative evaluation of patients with PHPT (12). The reported sensitivity and diagnostic accuracy of the 99 mTc-MIBI planar scintigraphy was substantially higher compared to US in the previous works (25-28). The 99 mTc-MIBI planar scintigraphy is also superior to US in detecting ectopic lesions, and in our study, the 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT was able to show two ectopic parathyroid adenomas, where US failed to do so. One of the main disadvantages of the 99 mTc-MIBI planar scintigraphy is its lower spatial and anatomical resolution compared to US, which is currently substantially

alleviated by the addition of SPECT/CT to the planar imaging (30). In our study, we did not compare planar imaging with the cross-sectional method, yet the reported diagnostic accuracy of SPECT/CT was higher in previous works (30). In the present work, the main flaw of the 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT was exposed by multiglandular disease in conjunction with the previous reports (25-27). Several authors advocated that dominant increased function of one of the pathological glands in multiglandular disease might reduce the reached tracer to the others, which substantially limits the detection of the glands. Increased expression of a multidrug resistance protein, glycoprotein P, is also considered to limit the MIBI uptake in these patients. P-glycoprotein is coded by the multidrug resistance gene located at the 7th chromosome and results in increased wash-out of the MIBI (30, 31).

There were several limitations to our study. First, the study was retrospectively designed; hence, our findings should be evaluated with precaution. Second, we did not compare SPECT/CT with the planar imaging, as mentioned in the previous paragraphs. Third, we had only two patients with ectopic parathyroid adenoma and five patients with multiglandular disease, which substantially limited us to draw a definite conclusion concerning the diagnostic value of the US and 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT in these patients. Finally, we did not investigate the ability of imaging methods to detect pathology compared to adenomas weight.

CONCLUSION

Ultrasound (US), in the hands of a skilled and experienced operator, and the 99 mTc-MIBI planar scintigraphy+SPECT/CT had separately an excellent diagnostic ability in assessing patients with PHPT in the pre-operative period; however, the combination of these methods showed an even superior diagnostic accuracy and sensitivity reaching up to 96.6% and 98.3, respectively. We highlight that although both of these methods could be separately used as a pre-operative guide for the MIP, their combination should always be preferred.

Acknowledgment: We acknowledge to Professor Dr. Mehmet Onur Demirkol for review and criticism in improving the manuscript and also sharing his invaluable experience and knowledge regarding the nuclear imaging methods used in the study.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Vehbi Koç American Hospital.

Informed Consent: Informed consent was not taken from patients due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.Ç.; Design - B.Ç.; Supervision - B.Ç.; Resources - B.Ç.; Data Collection and/or Processing - D.A.; Analysis and/or Interpretation - D.A.; Literature Search - D.A.; Writing Manuscript - B.Ç., D.A.; Critical Review - B.Ç.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Teşekkür: Profesör Dr. Mehmet Onur Demirkol'a makaleyi geliştiren inceleme ve eleştirilerden ve ayrıca araştırmada kullanılan nükleer görüntüleme yöntemleriyle ilgili paha biçilmez deneyim ve bilgisini paylaşmasından dolayı teşekkür ediyoruz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Vehbi Koç Amerikan Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.Ç.; Tasarım - B.Ç.; Denetleme - B.Ç.; Kaynaklar - B.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - D.A.; Analiz ve/veya Yorum - D.A.; Literatür Taraması - D.A.; Yazıyı Yazan - B.Ç., D.A.; Eleştirel İnceleme - B.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

- Potts JT. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11th edn. New York: McGraw Hill, 1987; p.1870-1889.
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145-58. [\[CrossRef\]](#)
- Satava RM, Beahrs OH, Scholz DA. Success rate of cervical exploration for hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1975; 110: 625-8 [\[CrossRef\]](#)
- Smit PC, Rinkes IHM, van Dalen A, van Vroonhoven TJMV. Direct, minimally invasive adenectomy for primary hyperparathyroidism. An alternative to conventional neck exploration? *Ann Surg* 2000; 231: 559-65. [\[CrossRef\]](#)
- Ulanovski D, Feinmesser R, Cohen M, Sulkes J, Dudkiewicz M, Shpitser T. Preoperative evaluation of patients with parathyroid adenoma: role of high resolution ultrasonography. *Head Neck Surg* 2002; 24: 1-5. [\[CrossRef\]](#)
- Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235: 665-70. [\[CrossRef\]](#)
- Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Rini JN, Kunjummen BD, Heller KS, et al. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings. *Radiology* 2008; 248: 221-32. [\[CrossRef\]](#)
- Elaraj DM, Sippel RS, Lindsay S, Sansano I, Duh QY, Clark OH, et al. Are additional localization studies and referral indicated for patients with primary hyperparathyroidism who have negative sestamibi scan results? *Arch Surg* 2010; 145:578-81. [\[CrossRef\]](#)
- Berber E, Parikh RT, Ballem N, Garner CN, Milas M, Siperstein AE. Factors contributing to negative parathyroid localization: an analysis of 1000 patients. *Surgery* 2008; 144: 74-9. [\[CrossRef\]](#)
- Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1706-15. [\[CrossRef\]](#)
- Kim, YI, Jung YH, Hwang KT, Lee HY. Efficacy of 99m Tc-sestamibi SPECT/CT for minimally invasive parathyroidectomy: comparative study with 99m Tc-sestamibi scintigraphy, SPECT, US and CT. *Ann Nucl Med* 2012; 26: 804-10. [\[CrossRef\]](#)
- Hindie E, Ugur Ö, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, et al. EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1201-16. [\[CrossRef\]](#)
- van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World J Surg* 199; 15: 688-92. [\[CrossRef\]](#)
- Chapuis Y, Fulla Y, Bonnichon P, Tarla E, Abboud B, et al. Values of ultrasonography, sestamibi scintigraphy, and intraoperative measurement of 1-84 PTH for unilateral neck exploration of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1996; 20: 835-40. [\[CrossRef\]](#)
- Mazzeo S, Caramella D, Lencioni R, Molea N, De Liperi, A, et al. Comparison among sonography, double-tracer subtraction scintigraphy, and double-phase scintigraphy in the detection of parathyroid lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 1465-70. [\[CrossRef\]](#)
- Geatti O, Shapiro B, Orsolin PG, Proto G, Guerra UP, Antonucci F, et al. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium-99m methoxyisobutyl-isonitrile and thallium-201 scintigraphy ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 17-22. [\[CrossRef\]](#)
- Hindie E, Meliere D, Simon D, Perlemuter L, Galle P. Primary hyperparathyroidism: is technetium-99m-sestamibi/iodine-123 subtraction scanning the best procedure to locate enlarged parathyroid glands before surgery? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 302-7. [\[CrossRef\]](#)
- Bonjer HJ, Bruining HA, Valkema R, Lameris JS, de Herder WW, van der Harst E, et al. Single radionuclide scintigraphy with 99mtechnetium-sestamibi and ultrasonography in hyperparathyroidism. *Eur J Surg* 1997; 163: 27-32.
- Staudenherz A, Abela C, Niederle B, Steiner E, Helbich T, Puig S, et al. Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging method in a population with a high prevalence of concomitant thyroid disease. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 143-9. [\[CrossRef\]](#)
- De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, Tonarelli A, Bisi G, Vaggelli L, et al. Parathyroid glands: combination of (99m) Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000; 214: 393-402. [\[CrossRef\]](#)
- Tunca F, Akic, M, Işcan Y, Cem IS, Giles YS, Terzioğlu T. The impact of combined interpretation of localization studies on image-guided surgical approaches for primary hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 2017; 42: 213-22.
- Lloyd MN, Lees WR, Milroy EJ. Preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 1990; 41: 239-43. [\[CrossRef\]](#)
- van Dalen A, Smit CP, van Vroonhoven TJ, Burger H, de Lange EE. Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism.
- Gilat H, Cohen M, Feinmesser R, Benzion J, Shvero J, Segal K, et al. Minimally invasive procedure for resection of a parathyroid adenoma: the role of preoperative high-resolution ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 283-7. [\[CrossRef\]](#)
- Alexandrides TK, Kouloubi K, Vagenakis AG, Yarmenitis S, Spyridonidis T, Vassilakos P, et al. The value of scintigraphy and ultrasonography in the preoperative localization of parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant thyroid disease. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 42-51. [\[CrossRef\]](#)
- Xue J, Liu Y, Ji T, Zhao A, Liang Y, Deng H, et al. Comparison between technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy and ultrasound in the diagnosis of parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia. *Nucl Med Commun* 2018; 39: 1129-37. [\[CrossRef\]](#)
- Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, Yamashita H, Tamura S, Jinnouchi S, et al. Technetium-99m tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a direct comparison with 99m Tc-MIBI, 201 TI, MRI and US. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1817-27. [\[CrossRef\]](#)
- Akbaba G, Berker D, Isik S, Aydin Y, Ciliz D, Peksoy I, et al. A comparative study of pre-operative imaging methods in patients with primary hyperparathyroidism: ultrasonography, 99mTc sestamibi, single photon emission computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 359-64.
- Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, Caldarella C, Ceriani L, et al. Detection rate of 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head Neck* 2016; 38: 2159-72. [\[CrossRef\]](#)
- Alenezi SA, Asa'ad SM, Elgazzar AH. Scintigraphic parathyroid imaging: Concepts and new developments. *Res Rep Nucl Med* 2015; 5: 9-18.
- Palestro CB, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 266-76. [\[CrossRef\]](#)

Comparison of Caveolin-1 and PSA in Prostate Adenocarcinoma

Prostat Adenokarsinomunda Caveolin-1 ve PSA'nın Karşılaştırılması

Özkan Onuk¹ , Barış Nuhoğlu¹ , Arif Özkan² , Tuncay Taş³ , Nusret Can Çilesiz² , Aydın İsmet Hazar² , Mustafa Bahadır Can Balcı² 

¹Department of Urology, Yeni Yüzyıl University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Urology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

³Department of Urology, Esenyurt University İstanbul Cerrahi Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Onuk Ö, Nuhoğlu B, Özkan A, Taş T, Çilesiz NC, Hazar Aİ, et al. Comparison of Caveolin-1 and PSA in Prostate Adenocarcinoma. JAREM 2019; 9(3): 121-4.

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study was to evaluate caveolin-1 (CAV-1) levels as a possible alternative for the prostate specific antigen in the diagnosis of patients with prostate adenocarcinoma (PCa).

Methods: The study was conducted with 33 cases (mean age 67.2 (45-90) years) and 16 control patients (mean age 56.68 (48-77) years). Blood sample solution results of both the groups were read twice, and the average optical density of the zero standard was subtracted from the solution results' average.

Results: The average levels of prostate-specific antigen (PSA) were 1.1 (± 0.64) for the control group and 12.3 (± 8.7) for patients with adenocarcinoma. The average levels of CAV-1 were 336 (± 41.1) in the control group and 476 (± 66.9) in patients with adenocarcinoma. PCa was detected in 33 patients, 27 of whom underwent prostatectomy, and the remaining 6 began hormone therapy. Of these 33 patients, 2 had a Gleason score of 4, 16 had a Gleason score of 6, 10 had a Gleason score of 7, 3 had a Gleason score of 8, and 2 had a Gleason score of 9. Patients with PCa had higher PSA and CAV-1 than the control group ($p < 0.05$). CAV-1 (correlation parameter: 0.43) and PSA (correlation parameter: 0.48) were observed to increase with age ($p < 0.05$). A positive linear correlation was observed between PSA and CAV-1 in all of the cases, but this relationship was not significant for cases with PCa ($p > 0.05$).

Conclusion: The level of CAV-1 was found to be higher in patients with PCa. CAV-1 can be used as an alternative for PSA, but it is not superior to PSA with respect to diagnosis, cost, and testing difficulty. In spite of the challenges its examination presents, CAV-1 is a protein, which should be tested in areas, such as early diagnosis, active surveillance, hormone refractory PCa, and radical prostatectomy.

Keywords: Caveolin, prostate carcinoma, PSA, prostate-specific antigen

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı prostat adenokarsinomu (PCa) olan hastaların tanısında prostat spesifik antijen (PSA) için olası bir alternatif olarak Caveolin-1 (CAV-1) seviyelerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Çalışma 33 hasta ve 16 kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grubun kan örneklerinden ELİSA kiti ile CAV-1 düzeyleri karşıldı. Sonuçlar tanı öncesi PSA düzeyi ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmada hasta grubunun yaş ortalaması 67,2 (45-90) iken kontrol grubunu ortalama yaşı 56,68 (48-77) idi. PSA ortalaması kontrol grubu için 1,1 ($\pm 0,64$), adenokarsinomlu hastalar için 12,3 ($\pm 8,7$) idi. Kontrol grubunda ortalama CAV-1 düzeyi 336 ($\pm 41,1$), adenokarsinomlu hastalarda ise 476 ($\pm 66,9$) idi. Hastaların 27'sine prostatektomi yapıldı, geriye kalan 6'sına ise hormonoterapiye başlandı. Bu 33 hastadan 18'inin Gleason Skoru (GS) 4 ve altında, 10'u GS 7, 3'ünün GS 8 ve 2'si GS 9 idi. Prostat adenokarsinomu olan grupta daha yüksek PSA ve CAV-1 düzeyleri saptandı ($p < 0,05$). CAV-1 (korelasyon parametresi: 0,43) ve PSA (korelasyon parametresi: 0,48) yaşla birlikte arttı ($p < 0,05$). Tüm olgularda PSA ile CAV-1 arasında lineer pozitif korelasyon gözlenirken, bu ilişki PCa'lı olgularda anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Sonuç: Prostat adenokarsinomu olan hastalarda CAV-1 değeri daha yüksek bulundu. Prostat kanseri tanısı için yeni bir belirteç olarak kullanılabilir. Ancak tanı, maliyet ve test zorluğu düşünüldüğünde PSA'dan üstün değildir. CAV-1 erken tanı, aktif surveians, hormon refrakter PCa ve radikal prostatektomi gibi alanlarda test edilmesi gereken bir proteindir.

Anahtar kelimeler: Caveolin, PSA, prostat spesifik antijen, prostat kanseri

ORCID IDs of the authors: Ö.O. 0000-0001-6497-0418; B.N. 0000-0000-0000-0000; A.Ö. 0000-0003-6534-5403; T.T. 0000-0002-3816-4874; N.C.Ç. 0000-0003-2115-698X; A.İ.H. 0000-0001-5193-2340; M.B.C.B. 0000-0003-0395-1154.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Arif Özkan,
E-mail / E-posta: drozkanonuk@gmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 11.07.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 10.09.2018
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
DOI: 10.5152/jarem.2019.2300

INTRODUCTION

Prostate cancer is the most frequently observed neoplasia and the second most common reason for cancer-related deaths in men (1, 2). Approximately, one out of five men is diagnosed with prostate cancer. It is the fourth leading cancer in the world, and the incidence and mortality rates differ in each country (3). Beginning with the first half of the 1990s, new screening tests and developments in treatment caused dramatic changes in the phase of diagnosis and mortality. PSA belongs to the serine proteases multigene family localized on the kallikrein gene family locus on chromosome 19, identified in 1986 (4). PSA is currently used as a standard screening method, but the changes in PSA levels are insufficient for the diagnosis of prostate adenocarcinoma (PCa), resulting in a significant number of unnecessary biopsies. Accordingly, there is a search for potential alternative markers for the diagnosis of PCa, one of which is caveolin-1 (CAV-1), a glycoprotein.

The purpose of the present study was to compare the CAV-1 levels of patients diagnosed with prostate cancer to their PSA results in order to evaluate if CAV-1 promises to be an alternative marker for PSA.

Caveolin-1

CAV-1 is a protein coded with the CAV1 gene in humans. This gene is a candidate repressor and a negative regulator of the Ras-p42/44 MAP cascade. CAV-1 and CAV-2 are located nearby on chromosome 7, and they express the proteins that form a stable hetero-oligomeric complex.

Caveolae, which are a special type of lipid raft, are small (50-100 nm) invaginations of the plasma membrane in many vertebrate cell types, especially in endothelial cells and adipocytes. Formation and maintenance of caveolae is primarily due to the protein caveolin, a 21 kDa protein. There are three homologous genes of caveolin expressed in mammalian cells: CAV-1, CAV-2, and CAV-3. The normal secretion of the caveola is through highly differentiated epithelium cells, endothelium, heart muscle cells, adipocyte, and osteoblasts. Caveola contains highly concentrated signal molecule, G protein, tyrosine kinase receptors, and endothelial nitric oxide synthesis. These molecules interact with the caveolin protein containing 20 amino acids of CAV-1 called CAV-1 frame area (CAV-1 scaffolding domain, CSD). With the aid of the CSD-mediated activities, mobile sections of the caveola organize the signalization between the intracellular organelles and between the inside and the surface of the cell. A study conducted with mouse and human cells has reported that with respect to malignity development, CAV-1 plays a complicated role on the type of the cell, growth factor, and cell adhesion (5). Under certain conditions, CAV-1 can repress tumor formation (6). CAV-1 was also shown to be related to multiple mechanisms and to play a role on the progression of the malignity (7).

Patients with metastatic prostate cancers have higher intracellular CAV-1 expression levels than the normal population (8). Various studies have also shown that it plays an important role in hepatoma, leukemia, nose and pharynx carcinoma, oral cancers, breast cancer, and bladder or prostate cancer. CAV-1 rs3807987/rs7804372 genotype is thought to be responsible for upper urethral tumors (9).

In the reported cell series of fatal prostate cancers, biologically, in vitro active CAV-1 protein is secreted, which is effective with respect

to cellular vitality and clonal growth in prostate cancer (10, 11). Secreted CAV-1 was observed to display an anti-apoptotic quality in cancer formation. This quality could also be found inside the CAV-1 cells (10, 12). In addition, CAV-1-mediated autocrine activities are displayed. A recent study has reported that cancer cells absorb this recombinant CAV-1 protein. Endothelial cells increase the angiogenic efficiency of the recombinant CAV-1 protein both in vivo and in vitro and mediate nitric oxide synthesis signalization in vivo (13).

Patients with cancer relapse following radical prostatectomy were reported to display high levels of serum CAV-1 (14).

New biomarkers, such as CAV-1, can be a strong indicator of the clinical result for various aggressive cancer types in humans (14).

METHODS

The study was conducted with 49 patients (33 in the experimental group and 16 in the control group). Oral informed consent was obtained from all the participants. The local ethics board approved the study. A total of 33 patients whose age ranged from 45 to 90 years, had no other malignancy in a different organ, had recently received a diagnosis of prostate adenocarcinoma, had received no prior treatment, and were planned to undergo either radical prostatectomy, radiotherapy, chemotherapy, or hormone therapy were included in the study as the experimental group. A limited number of patients who met the inclusion criteria but had a PSA level >50 were excluded from the study with statistical concerns. Blood samples were collected from both groups.

Sera

Blood samples were left to clot for 30 min before using a serum separator tube to centrifuge the samples for 15 min at a 1000-gram cycle. The resulting serum was immediately analyzed. We divided an equal amount of samples to heparin, citrate, or EDTA tubes and kept them at -20 °C. We refrained from repeating the congealment-defrosting procedure. Before usage, reagents and samples were heated at room temperature of °C. Samples, both standard and control solutions, were analyzed twice.

Range of Analysis

Standard curve concentrations for ELISA tests were 2000 pg/mL, 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, and 31.2 pg/mL. This analysis recognized recombinant and natural human CAV-1. No significant cross-reactivity or interaction was observed. For CAV-1, a minimal detectable dose is typically <7.8 pg/mL. The sensitivity or lowest level of determination for this analysis is defined as the lowest protein concentration that can be distinguished from zero.

Each standard, control, and sample solution was read twice, and average measurements were obtained. Thereafter, the zero standard's average optical density was subtracted from this average measurement. Using a computer software capable of forming a four parameter logistic curve, we cleaned out the data to form a standard curve. The most compatible axis was determined by regression analysis.

The present study used a human caveolin-1 ELISA kit (microplate 96 test research kit; Cusabio Biotech Co., Ltd., China).

RESULTS

The present study was conducted in Taksim Training and Research Hospital Urology Clinic with 33 experimental group patients with

a mean age of 67.2 (45-90) years and 16 control group patients with a mean age of 56.68 (48-77) years. PCa was detected in all 33 patients, 27 of whom had prostatectomy, and the remaining 6 began hormonotherapy. Of these 33 patients, 2 had a Gleason score of 4, 16 had a Gleason score of 6, 10 had a Gleason score of 7, 3 had a Gleason score of 8, and 2 had a Gleason score of 9. In 3 patients who received biopsy, adenocarcinoma was detected on all cores. One patient had an area suspicious for metastasis, 2 patients had bladder stone, and 1 patient had cystic lesion in the liver.

PSA and CAV-1 were found to be higher in cases with PCa than in the control group (see Table) ($p < 0.05$).

CAV-1 (correlation coefficient: 0.43) and PSA (correlation coefficient: 0.48) were observed to increase with age (see Figure 1) ($p < 0.05$).

A linear correlation was observed between PSA and CAV-1 on all cases included in the study ($p < 0.05$).

In the linear regression graph that includes patients whose PSA was >10 , there is no significant linear relationship between CAV-1 and Gleason score. Average scores were compared statistically using t-test. Linear regression analyses and Pearson correlation coefficients were used to examine the relationship between the two groups.

DISCUSSION

Prostate cancer is one of the major health problems for the contemporary male society. In Europe, approximately 2.6 million

people are diagnosed with cancer annually, and prostate cancer makes up 11% of all male cancers (15, 16).

During diagnosis, patients are tested for PSA and digital rectal examination (RT). However, PSA tests do not provide definitive information for cancer diagnosis. Consequently, there is a need for a new diagnostic parameter. A study has documented that men with benign prostate hyperplasia have higher serum CAV-1 levels than men with prostate cancer (17). In our study, blood samples of patients with prostate cancer had statistically high levels, but in blood from patients having cancer, CAV-1 had the lowest level at 357 pg/mL, and the highest level was detected in the control group patients at 410 pg/mL, respectively. Whether these patients with low PSA levels have cancer is open for debate. However, we know that PSA level is not a definitive diagnostic parameter. Even though we found a linear correlation between patients' PSA result and their CAV-1 levels, separate analyses of the control group and the cancer group did not provide similar result.

Raventós and colleagues have studied 280 patients and reported that based on the results of the prostate biopsies conducted according to the D'Amico criteria, cancer in one core or minimum tumor value of 0.45 cm³ provides guidance for deciding between radical surgery and active surveillance (18). In our study, the biopsy percentage of patients with prostate cancer did not have a statistically significant relationship with CAV-1 levels. Neither did the linear regression graph of the PSA result of these patients provided significant results. Such changes in the CAV-1 and PSA levels serve as a guideline in our decisions about low-grade patients who would benefit from active surveillance.

Guang Yang and colleagues conducted a study in which they analyzed 189 radical prostatectomy specimens using the Cox regression model and reported that CAV-1 is an independent prognostic factor for indicating progression. CAV-1 levels were related to not only Gleason score, lymph node positivity, metastasis, and positive surgical margins but also the progression of prostate cancer (19).

In our study, on the other hand, there was no significant relationship between the Gleason score and CAV-1 levels.

Tahir et al. (20) studied 419 patients diagnosed with PCa and indicated that a combination of serum PSA >10 ng/mL, serum CAV-1, and biopsy Gleason score can predict recurrence. In our study, regression graph of patients with PSA scores >10 failed to provide a significant result. This suggests that our results do not support the findings of Tahir and colleagues.

CAV-1 loss in the prostate cancer stroma was shown to be related to recurrence, survival, and tumor progression (21).

In light of this information, even though CAV-1 levels were high in patients with prostate cancer, our results indicate that it is not related to the Gleason score, tumor volume, or PSA levels. Therefore, this information is not sufficient for deciding which patient should be considered under active surveillance. Thousands of patients worldwide undergo unnecessary biopsy due to high PSA, indicating high costs and loss of workforce. In our study, the control group patients had higher CAV-1 levels than patients with prostate cancer, and the question regarding which patients can be spared of prostate biopsy remained unanswered.

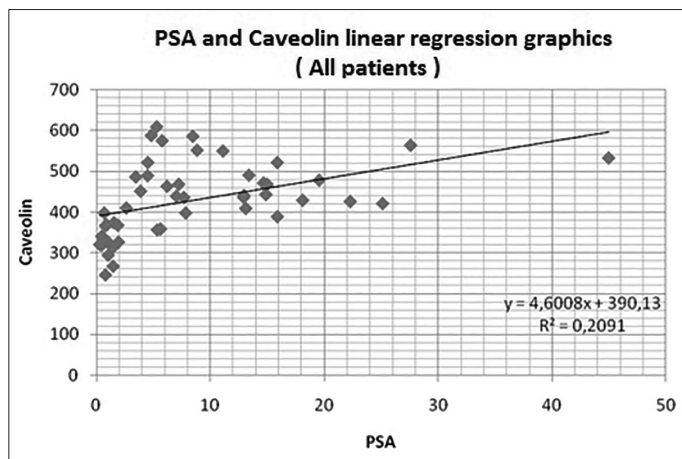


Figure 1. Correlation between PSA and caveolin

Table. Comparison of two groups (prostate cancer and control groups)

	PCa(+)	PCa(-)	p
Average value of caveolin	476±66.9 (357-608)	336±44.1 (247-410)	<0.05
Average age	67.3±9.1 (45-96)	56.7±7.6 (48-77)	<0.05
Average PSA	12.3±8.7 (3.47-45)	1.1±0.64 (0.34-2.64)	<0.05

Since the CAV-1 ELISA kit is not routinely used, automatic equipments for evaluating the level of this marker are not developed. Measuring CAV-1 levels require human power. Since it is still on the research phase, it is used for company-supported research rather than that for diagnostic purposes. As a result, its testing cost per unit is 3–4 times higher than routinely used PSA.

CONCLUSION

The widespread use of blood testing for PSA resulted in an increase in the number of prostate biopsies for early diagnosis of prostate cancer. Out of four men who undergo prostate biopsy due to high PSA, only one has prostate cancer. Furthermore, considering some men have normal levels of serum PSA, tumor diagnosis can be late in patients with prostate cancer. There are currently genetic and molecular studies, such as the PCA3 gene tested on a urine sample that are expected to aid the diagnosis of prostate cancer (22). In conclusion, in spite of the testing difficulties and high costs related to this marker, CAV-1 research is promising. Therefore, CAV-1 tests should be further researched for the diagnosis and surveillance of prostate cancer.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethic Committee of Taksim Training and Research Hospital (TAEH EK /2010).

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ö.O., M.B.C.B.; Design - Ö.O., M.B.C.B.; Supervision - Ö.O., A.İ.H.; Resources - Ö.O., A.İ.H.; Materials - T.T., A.Ö.; Data Collection and/or Processing - T.T., A.Ö.; Analysis and/or Interpretation - İ.H., B.N.; Literature Search - Ö.O., T.T.; Writing Manuscript - Ö.O.; Critical Review - B.N., M.B.C.B.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı 2010 yılında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (TEAH EK/2010).

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan sözlü onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.O., M.B.C.B.; Tasarım - Ö.O., M.B.C.B.; Denetleme - Ö.O., A.İ.H.; Kaynaklar - Ö.O., A.İ.H.; Malzemeler - T.T., A.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - T.T., A.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - İ.H., B.N.; Literatür Taraması - Ö.O., T.T.; Yazıyı Yazan - Ö.O.; Eleştirel İnceleme - B.N., M.B.C.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

- Rosai J. (2004) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. (9. baskı) Chapter 18, Male Reproductive System. Elsevier Inc. 1361-411.
- Epstein JI, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. (2005). The Lower Urinary Tract and Male Genital System. (7. baskı) Chapter 21. Robbins and Cotran Pathologic Disease. Philadelphia: Elsevier Saunders. 1023-58.
- Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Co., 2007: 3001-221.
- Hernandez J, Thompson IM. prostate-specific antigen a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. Cancer 2004; 101: 894-904. [CrossRef]
- Corn PG, Thompson TC. Identification of a novel prostate cancer biomarker, caveolin-1: Implications and potential clinical benefit. Cancer Manag Res 2010; 10: 111-22. [CrossRef]
- Williams TM, Lisanti MP. Caveolin-1 in oncogenic transformation, cancer, and metastasis. Am J Physiol Cell Physiol 2005; 288: 494-506. [CrossRef]
- Cavallo-Medved D, Mai J, Dosescu J, Sameni M, Sloane BF. Caveolin-1 mediates the expression and localization of cathepsin B, pro-urokinase plasminogen activator and their cell-surface receptors in human colorectal carcinoma cells. J Cell Sci 2005; 118: 1493-503 [CrossRef]
- Yang G, Truong LD, Wheeler TM, Thompson TC. Caveolin-1 expression in clinically confined human prostate cancer: a novel prognostic marker. Cancer Res 1999; 59: 5719-23.
- Chang WS, Lin SS, Li FJ, Tsai CW, Li LY, Lien CS, et al. Significant association of caveolin-1 (CAV1) genotypes with upper urothelial tract cancer. Anticancer Res 2013; 33: 4907-12.
- Tahir SA, Yang G, Ebara S, Timme TL, Satoh T, Li L, et al. Secreted caveolin-1 stimulates cell survival/clonal growth and contributes to metastasis in androgen-insensitive prostate cancer. Cancer Res 2001; 61: 3882-5.
- Bartz R, Zhou J, Hsieh JT, Ying Y, Li W, Liu P. Caveolin-1 secreting LNCaP cells induce tumor growth of caveolin-1 negative LNCaP cells in vivo. Int J Cancer 2008; 122: 520-5. [CrossRef]
- Li L, Ren CH, Tahir SA, Ren C, Thompson TC. Caveolin-1 maintains activated Akt in prostate cancer cells through scaffolding domain binding site interactions with and inhibition of serine/threonine protein phosphatases PP1 and PP2A. Mol Cell Biol 2003; 23: 9389-404. [CrossRef]
- Tahir SA, Yang G, Goltsov AA, Watanabe M, Tabata K, Addai J, et al. Tumor cell-secreted caveolin-1 has proangiogenic activities in prostate cancer. Cancer Res 2008; 68: 731-9. [CrossRef]
- Tahir SA, Frolov A, Hayes TG, Mims MP, Miles BJ, Lerner SP, et al. Preoperative serum caveolin-1 as a prognostic marker for recurrence in a radical prostatectomy cohort. Clin Cancer Res 2006; 12: 4872-5. [CrossRef]
- Martinez-Outschoorn UE, Lisanti MP, Sotgia F. Catabolic cancer-associated fibroblasts transfer energy and biomass to anabolic cancer cells, fueling tumor growth. Semin Cancer Biol 2014; 25: 47-60. [CrossRef]
- Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002; 38: 99-166. [CrossRef]
- Tahir SA, Ren C, Timme TL, Gdor Y, Hoogveen R, Morrisett JD, et al. Development of an immunoassay for serum caveolin-1: a novel biomarker for prostate cancer. Clin Cancer Res 2003; 9: 3653-9.
- Raventós CX, Orsola A, de Torres I, Cecchini L, Trilla E, Planas J, et al. Preoperative Prediction of Pathologically Insignificant Prostate Cancer in Radical Prostatectomy Specimens: The Role of Prostate Volume and the Number of Positive Cores. Urol Int 2010; 84: 153-8. [CrossRef]
- Yang G, Truong LD, Wheeler TM, Thompson TC. Caveolin-1 Expression in Clinically Confined Human Prostate Cancer: A Novel Prognostic Marker1. Cancer Research 1999; 59: 5719-23.
- Tahir SA, Frolov A, Hayes TG, Mims MP, Miles BJ, Lerner SP, et al. Preoperative Serum Caveolin-1 as a Prognostic Marker for Recurrence in a Radical Prostatectomy Cohort. Clin Cancer Res 2006; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0417. [CrossRef]
- Ayala G, Morello M, Frolov A, You S, Li R, Rosati F, et al. Loss of caveolin-1 in prostate cancer stroma correlates with reduced relapse-free survival and is functionally relevant to tumour progression. J Pathol 2013; 231: 77-87. [CrossRef]
- Luo B, Wang AL. An update of the markers for prostate cancer. Zhonghua Nan Ke Xue 2010; 16: 531-5.

Tip 1 Diyabet Hastalarının Bağırsak Mikrobiyotasında *Lactobacillus Casei* ve *Lactobacillus Acidophilus* Miktarının Araştırılması

Investigation of *Lactobacillus Casei* and *Lactobacillus Acidophilus* Amount at Gut Microbiota from Adult Type 1 Diabetes Mellitus Patients

Mehmet Demirci¹ , Fatma Ela Temeloğlu Keskin² , Zeynep Taner³ , Mücahit Özyazar⁴ , Bekir S. Kocazeybek³ , Hrisi Bahar Tokman³ 

¹Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Demirci M, Temeloğlu Keskin FE, Taner Z, Özyazar M, Kocazeybek BS, Tokman HB. Investigation of *Lactobacillus Casei* and *Lactobacillus Acidophilus* Amount at Gut Microbiota from Adult Type 1 Diabetes Mellitus Patients. JAREM 2019; 9(3): 125-9.

Öz

Amaç: Probiyotik özellikleri ile konakta koruyucu rolleri olduğu düşünülen *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus casei*'nin erişkin tip 1 diyabet (T1DM) hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarındaki bireylerin bağırsak mikrobiyotasındaki miktarlarının real-time PCR yöntemi kullanarak saptanması ve erişkin T1DM hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında miktarlar açısından bir fark bulunup bulunmadığının belirlenerek, Tip 1 diyabet hastalarında bu probiyotik bakterilerin önemi hakkında bazı verilerin belirlenmesidir.

Yöntemler: Çalışma, Ocak 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında, T1DM tanısı almış olan 53 erişkin hastadan ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 53 sağlıklı bireyden alınan 106 dışkı örneği ile gerçekleştirildi. Dışkı örneklerinden DNA izolasyonları gerçekleştirildi. Elde edilen DNA'lar *L. acidophilus* ve *L. casei*'ye spesifik primerler yardımıyla real-time PCR sisteminde çalışıldı. Sonuçların istatistiksel analizi Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan tip 1 diyabet tanılı hastaların ve sağlıklı bireylerin ortalama yaşları $32,87 \pm 12,68$ 'dir. T1DM hastalarında saptanan vücut kitle indeksi (VKI), HbA1c ve açlık kan şekeri düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0,001$). Buna karşın, bağırsak mikrobiyotasında saptanan *L. acidophilus* ve *L. casei* miktarı sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark göstermemiştir ($p > 0,05$).

Sonuç: Bu çalışma ülkemizde, T1DM tanılı hastalar ve sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotasında *L. acidophilus* ve *L. casei* miktarlarının incelendiği ilk çalışmadır. Probiyotik etkinlikleri bilinen bu iki bakterinin ülkemiz erişkin T1DM'lu hastalarının bağırsak mikrobiyotasındaki miktarlarında, sağlıklı kontrollerine göre fark bulunmamıştır. Görüşümüz, T1DM ile bağırsak mikrobiyotasının birbirini karşılıklı tetikleyen döngüsü içinde, bu bakterilerin eksikliği ya da fazlalığının büyük önem taşıyabileceği yönünde olmuştur. Bu durumun, daha kapsamlı çalışmalarla aydınlatılmasında yarar olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: *L. casei*, *L. acidophilus*, bağırsak mikrobiyotası, real-time PCR, tip 1 diyabet

ABSTRACT

Objective: The aim of this study were to determine the amount of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei*, which are considered to have protective roles among the host-gut microbiota due to their probiotic properties, by using real-time polymerase chain reaction (PCR) and to compare between adult patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and healthy individuals.

Methods: Between January 2014 and October 2014, a total of 106 stool samples comprising those of 53 adult patients who were diagnosed with T1DM and those of 53 healthy individuals who presented to an endocrinology clinic were included in the study. DNA was isolated from the stool samples and analyzed with specific primers for *L. acidophilus* and *L. casei* by real-time PCR. Statistical analyses, such as Mann-Whitney U test, were used to determine the difference among patients with T1DM and healthy individuals.

Results: The mean age of patients with T1DM and healthy individuals participating in the study was 32.87 ± 12.68 . A statistically significant difference was observed in the body mass index (BMI) and levels of HbA1c and fasting blood sugar of patients with T1DM when compared to those of the healthy individuals ($p < 0.001$). Conversely, no statistically significant difference was observed in the amount of *L. acidophilus* and *L. casei* detected in the gut of patients with T1DM when compared to that detected in the gut of healthy individuals ($p > 0.05$).

Conclusion: This study was the first to determine and compare the amounts of *L. acidophilus* and *L. casei* in the gut of patients with T1DM and healthy individuals. The amount of these bacteria with known probiotic activities is not different among patients with T1DM and healthy individuals, and there is no change in the amount of these bacteria in both the reciprocal triggering cycle of T1DM and gut microbiota. This situation needs to be clarified with comprehensive studies.

Keywords: *L. acidophilus*, *L. casei*, gut microbiota, real-time PCR, type 1 diabetes

ORCID IDs of the authors: M.D. 0000-0001-9670-2426; F.E.T.K 0000-0001-6101-800X; Z.T. 0000-0003-0336-1832; M.Ö. 0000-0001-5730-2948; B.S.K. 0000-0003-1072-3846; H.B.T 0000-0002-2205-5120.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mehmet Demirci,
E-mail / E-posta: demircimehmet@hotmail.com,
mehmetdemirci@beykent.edu.tr

Geliş Tarihi / Received Date: 20.04.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 13.08.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2018.2122

GİRİŞ

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), dünya çapında önemli bir sorun olan ve multifaktöryal karakterli bir otoimmün hastalıktır (1). Genetik ve çevresel faktörlerin kompleks interaksiyonu sonucu oluşur (2). İnsan bağırsağı lümeninde, 10^{14} mikroorganizma/mL içeren bir mikrobiyota içermekte ve bu mikrobiyotanın çevresel faktör olarak diyabet gelişimine, intestinal immün aktivasyon yoluyla katkı sağladığı belirtilmektedir (3, 4). Bağırsak mikrobiyotasının, hem doğal, hem de kazanılmış immün sistemin normal gelişiminde ana rol oynaması (5, 6), birey için gerekli çeşitli metabolik fonksiyonlara etki etmesi (7), insan ve hayvan modellerinde metabolik hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadığının gittikçe fazla oranda gösteren veri alınması nedeniyle dikkatler son yıllarda bağırsak mikrobiyotasına yoğunlaşmıştır (5). Probiyotikler, konak sağlığını artırıcı etkileri olan, yaşayan canlı organizmalar olarak tanımlanırlar. Probiyotiklerin, in vitro olarak dentritik hücreleri, makrofajları, monositleri aktive ettiği ve böylece immün sistemi etkilediği gösterilmiştir (8). *Lactobacillus* spp. üyeleri arasından birçok tür, ticari probiyotik olarak kullanılmaktadır. Bu türler arasında *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus casei* probiyotik potansiyelleri kanıtlanmış olan türlerdir (9). Bu bilgiler ışığında, biz de çalışmamızda, probiyotik özellikleri ile konakta koruyucu rolleri olduğu düşünülen *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus casei*'nin real-time PCR yöntemi kullanarak erişkin T1DM hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında miktarlarının saptanmasını ve erişkin T1DM hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında miktarlar açısından bir fark bulunup bulunmadığının ortaya konulmasını amaçladık.

YÖNTEMLER

Çalışma gruplarının oluşturulması

Bu çalışma, Ocak 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında, Endokrinoloji Anabilim dalı polikliniğine başvuran ve tip 1 diyabet tanısı almış olan 53 erişkin hastadan ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 53 sağlıklı bireyden alınan dışkı örnekleri ile İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik araştırmalar etik kurulundan onay alınarak (Tarih: 31.10.2013, Karar No: 83045809/30339) Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen her hasta ve her sağlıklı kontrolden yazılı onamları alındı.

Veriler analiz edilirken, istatistiksel açıdan yanılğı (bias) oluşmasını önlemek amacıyla, örneklem seçiminde eşleştirme metodu kullanılmıştır, bu amaçla sağlıklı kontrol grubu örnekleri, hasta grubu vakaları toplandıktan sonra, bu grup vakalarına yaş ve cinsiyet açısından bire bir eşleştirilen bireylerden alındı. Hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş aralıklarına göre gruplandırılmasında, hastalık kontrol merkezi (CDC)'nin diyabet tanısı alma oranına göre belirlendiği yaş aralıkları dikkate alındı (10).

Tip 1 diyabet dışında bir hastalığı olmayan, obez olmayan, son iki hafta içinde antibiyotik kullanmamış olan, son bir ay içinde probiyotik kullanmamış olan, ergen olan (>18 yaş) ve anne ile babasından tip 1 diyabet tanısı olmayan bireyler çalışmamıza dahil edildi.

Numunelerin Toplanması ve Saklanması

Alınan dışkı örnekleri, plastik dışkı toplama kaplarına alınarak derhal laboratuvara getirilmiş ve bakterilere ait DNA izolasyon işlemleri yapıncaya kadar -20°C'de saklandı.

Dışkı Örneklerinden DNA İzolasyonlarının Yapılması

Dışkı örneklerinden bakteriyel DNA izolasyonu, Magna Pure 96 DNA and Viral NA Small Volume kiti (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim Almanya) ve Dışkı numuneleri transport ve geri kazanım solüsyonu (S.T.A.R.buffer) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim Almanya) kullanılarak Magna Pure 96 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) sisteminde üretici protokolleri takip edilerek yapıldı. Elde edilen DNA'lar nanodrop spektrofotometre (Nanodrop Technologies, Wilmington, DE, USA) aracılığıyla kontrol edilerek, 260 nm'de konsantrasyonlarının ve 260/280 nm'de saflıklarının ölçümü yapıldı.

Bakteriyel Kontrol Kökenlerinin Üretimi ve Plazmid Standartların Oluşturulması

Real-time PCR çalışmalarında *L. acidophilus* ve *L. casei* sonuçlarının kontrolü için pozitif kontrol olarak ve ayrıca plazmid standartların oluşturularak real-time PCR standart eğrilerinin oluşturulması amacıyla, *L. acidophilus* için ATCC 4356 ve *L. casei* için ATCC 393 standart kökenleri kullanıldı. *L. acidophilus* ATCC 4356 ve *L. casei* ATCC 393 kontrol kökenlerinin üretimi için laboratuvarında, zenginleştirilmiş Schaedler agar besiyeri ve Rogosa agar (RogA) (Fluka, Sigma isviçre) besiyerlerine ekimler yapıldı. Bu besiyerleri anaerop jarlarda anaerop ortam sağlayıcılar (Oxoid Anaerogen, BD GasPak EZ Anaerobe Container System) ile 37°C'de 72 saat inkübe edildi. Plazmid standartların oluşturulması için 48 saatlik saf koloniler steril bir öze ile alınıp, ayrı ayrı ependorf tüplerindeki 1 ml'lik sodyum fosfat tamponu (PBS) içine inoküle edildi. Yoğunlukları 1 McFarland'a göre ayarlandı. Üretilen bu kökenlerden Bioeksan Ltd (İstanbul, Turkey) tarafından hazırlanan plazmid standartları real-time PCR'da standart eğri oluşturulması amacıyla kullanıldı.

Real-Time PCR Yöntemi ile *L. acidophilus* ve *L. casei* Miktarının Tayini

DNA'lardan *L.acidophilus* ve *L.casei* miktarlarının saptanması için tablo 1'deki Hsp60, groEL bölgesi spesifik primer ve probalar kullanılarak LightCycler 480 II (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) real-time PCR sisteminde, Fast Start Essential Probe Master Mix kiti (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim Almanya) ile her bir reaksiyona tablo 2'deki reaktif miktarları yüklenerek üretici direktifleri doğrultusunda çalışma yapıldı (11, 12). Her bir reaksiyonda 5 ul bakteriyel DNA kullanıldı. PCR profili başlangıç aktivasyon aşaması olarak; 95°C'da 10 dakika, takiben 45 siklus, denatürasyon, uzama ve çoğaltma aşaması olarak sırasıyla 95°C'da 10 sn, 60°C'da 30 sn ve 72°C'da 1 sn şeklinde gerçekleştirildi. Her numune için deney 3 kere tekrar edildi. Real-time PCR cihazı her numunenin real-time PCR'da aldığı Cp değerini, plazmid standartlar aracılığıyla elde edilen standart eğriye göre otomatik değerlendirildi ve bakteri miktarları ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Araştırmamızda Tip 1 Diyabet tanısı almış hastalar ve sağlıklı bireylerin dışkı numunelerinden saptanan *L.acidophilus* ve *L. casei* miktarlarının hasta ve kontrol grupları arasında fark gösterip göstermediği Statistical Package for the Social Sciences 20.0 software (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) programında Mann-Whitney U analizi yapılarak belirlendi.

BULGULAR

Tip 1 diyabet tanısı almış 53 hasta ve 53 sağlıklı bireyle gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, hastaların 28'inin erkek, 25'inin ise kadın olduğu belirlenmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların ortalama

Tablo 1. *L. acidophilus* ve *L. casei* miktarının real-time PCR ile belirlenmesinde kullanılan primer setleri

Primer adı	Sekans	Referans
<i>L. acidophilus</i> F	5' ATGGAAAAGGTTGGCCA'3	11
<i>L. acidophilus</i> R	5' TCAGTTACCATGTATTGTGACA'3	11
<i>L. acidophilus</i> Prob	FAM'TCGAAGATTACGTTGGTATCAATAC'Tamra	11
<i>L.casei</i> F	5'CTATAAGTAAGCTTTGATCCGGAGATTT'3	12
<i>L.casei</i> R	5'CTTCCTGCGGGTACTGAGATGT'3	12
<i>L.casei</i> Prob	Fam'ACAAGCTATGAATTCACCTTGC'Tamra	12

F: forward (ileri) primer; R: reverse (geri) primer

Tablo 2. *L. acidophilus* ve *L. casei* mastermiks hazırlama protokolü

Malzeme	Miktar
PCR Kalite su	4,7 µL
<i>L. acidophilus</i> or <i>L. casei</i> primer F	0,1 µL
<i>L. acidophilus</i> or <i>L. casei</i> primer R	0,1 µL
<i>L.acidophilus</i> probu	0,1 µL
Prob Master	10 µL
Toplam Miktar	15 µL

F: forward; R: reverse

Tablo 3. Çalışmamıza dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrollerin demografik özelliklerine ait verilerin karşılaştırılması

Özellikler	Tip 1 Diyabet hastaları S:53	Sağlıklı Kontrol grubu S:53	p**
Erkek S / Kadın S	28/25	28/25	
Yaş*	32,87±12,68	32,87±12,68	1,000
VKI (kg/m ²)	23,25±1,63	20,23±1,70	0,000
HbA1c (%)	8,69±1,91	4,19±1,11	0,000
AKŞ (mg/dL)	133,4±62,44	91,0±5,67	0,000

*Yaş ortalaması 19-61 yaş aralığına göre hesaplanmıştır

**: Mann whitney U ile hesaplanmıştır.

VKI: vücut kitle indeksi; S: sayı, AKŞ: açlık kan şekeri

yaşları 32,87±12,68, sağlıklı kontrollerde hastalarla eşleştirilmiş 28'inin erkek, 25'inin ise kadın olarak oluşturulmuştur. Ortalama yaşları da, hastalarla benzer ve 32,87±12,68'dir.

Sağlıklı kontrol grubunda ortalama vücut kitle indeksi (VKI) 20,23±1,70 kg/m² iken, T1DM hastalarında 23,25±1,63 kg/m² olarak bulunmuştur. Ortalama HbA1c sağlıklı kontrol grubunda % 4,19±1,11, T1DM hasta grubunda ise %8,69±1,91 olarak saptanmıştır. Diğer önemli bir parametre olan açlık kan şekeri (AKŞ) ortalama düzeyi sağlıklı kontrol grubunda 91,0±5,67 mg/dL iken, T1DM hasta grubunda 133,4±62,44 mg/dL olarak belirlenmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerde *L.acidophilus*, *L.casei* miktarlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	Yaş Grupları	Tip 1 Diyabet Hastaları	Sağlıklı Kontrol grubu	p*
<i>L. acidophilus</i>	19-29 Yaş	4,86±0,22	4,85±0,21	0,852
	31-44 Yaş	4,93±0,08	4,93±0,12	0,833
	49-61 yaş	4,96±0,15	4,97±0,14	0,834
	Tüm yaşlar	4,90±0,18	4,89±0,18	0,854
<i>L. casei</i>	19-29 Yaş	4,19±0,19	4,23±0,17	0,361
	31-44 Yaş	4,18±0,22	4,37±0,24	0,156
	49-61 yaş	4,35±0,19	4,33±0,16	0,917
	Tüm yaşlar	4,22±0,20	4,29±0,20	0,125

*Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubundaki kadınlarda *L.acidophilus*, ve *L.casei* miktarlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	Yaş Grupları	Tip 1 Diyabet Hastaları	Sağlıklı Kontrol grubu	p*
<i>L.acidophilus</i>	19-28 Yaş	4,95±0,14	4,98±0,11	0,664
	31-41 Yaş	4,89±0,11	4,90±0,09	0,798
	43-56 yaş	5,01±0,10	5,06±0,14	0,196
	Tüm yaşlar	4,94±0,13	4,98±0,12	0,454
<i>L.casei</i>	19-28 Yaş	4,20±0,21	4,31±0,28	0,340
	31-41 Yaş	4,23±0,28	4,34±0,27	0,306
	43-56 yaş	4,26±0,19	4,31±0,16	0,749
	Tüm yaşlar	4,22±0,22	4,32±0,24	0,143

*Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır

Hastalarda saptanan VKI, HbA1c ve AKŞ düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark gösterdiği belirlenmiştir (p<0.001) (Tablo 3).

Tip 1 diabetes mellitus'lu hasta erkeklerin ve kadınların 1 gram dışkıında bulunan *L.acidophilus* ve *L.casei* miktarları bakımından T1DM'lu hastalar ve sağlıklı kontroller arasında tüm yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Şekil 1 ve Şekil 2'de *L. casei* ve *L. acidophilus* için yapılan real-time PCR çalışması sonucu alınan çoğalma eğrileri görülmektedir.

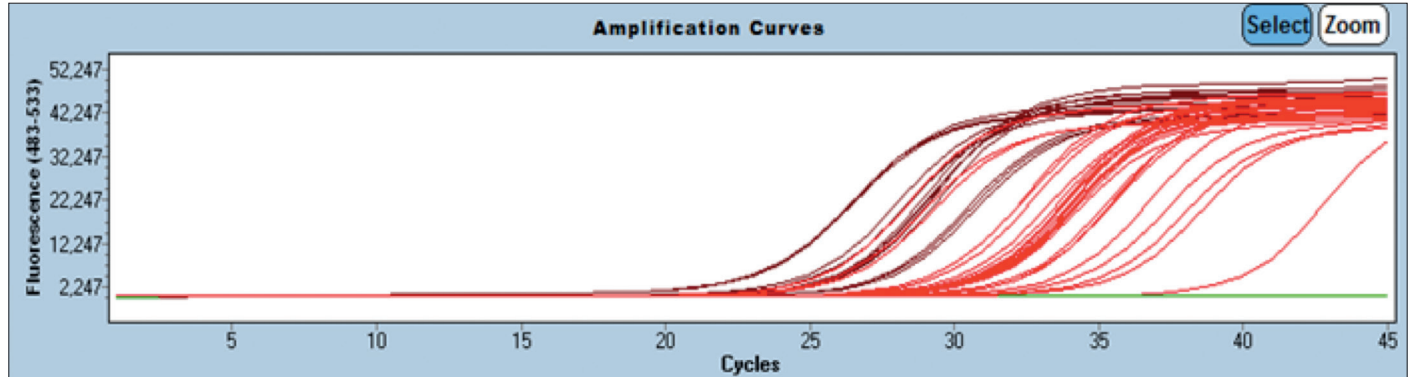
Çalışmamızda T1DM'lu hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki erkeklerin dışkılarından izole edilen DNA'larından yapılan real-time PCR çalışması sonucunda 1 gram dışkıda elde edilen $\log_{10}$ *L.acidophilus* ve *L.casei* miktarlarının ortalama değerleri yaş gruplarına göre incelendiğinde, hasta erkeklerde saptanan *L.acidophilus* ve *L.casei* miktarı tüm yaş gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermemiştir ($p>0,05$). Yaş gruplarına bakılmaksızın çalışmamıza katılan tüm T1DM'lu erkek hastalarda saptanan *L.acidophilus* ve *L.casei* miktarlarında, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Aynı şekilde T1DM'lu hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki kadınların dışkılarından izole edilen DNA'larından yapılan real-time PCR çalışması sonucunda 1 gram dışkıda elde edilen $\log_{10}$ *L.acidophilus* ve *L.casei* miktarlarının ortalama değerleri yaş gruplarına göre incelendiğinde, gerek 19-28, gerekse 31-41 ve 43-56 yaş aralıklarındaki kadınlarda saptanan *L.acidophilus* ve *L.casei* miktarı sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermemiştir ($p>0,05$). Yaş gruplarına bakılmaksızın çalışmamıza katılan tüm T1DM'lu kadın hastalarda saptanan *L.acidophilus* ve *L.casei* miktarlarında, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$, $p>0,05$) (Tablo 5).

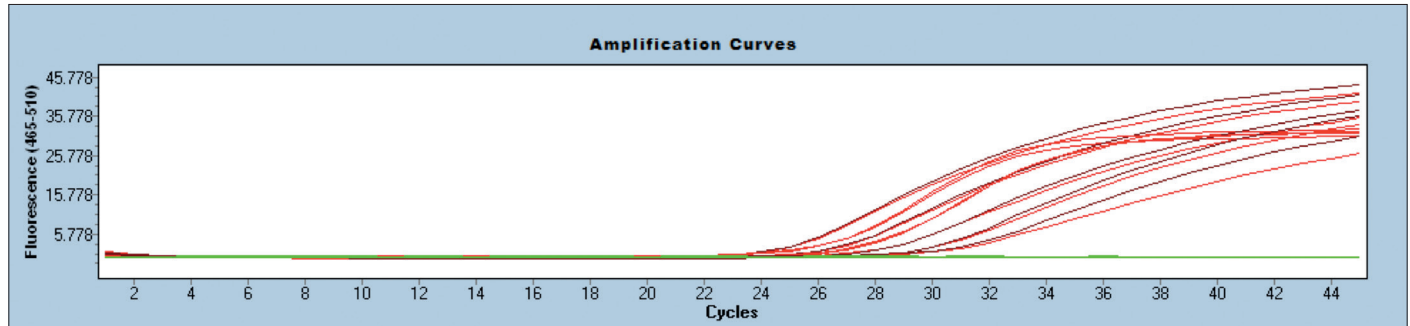
TARTIŞMA

Dünyada en sık görülen endokrin hastalık olarak tanımlanan T1DM, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşan, multifaktöryel, otoimmün bir hastalık olarak bilinmektedir (1, 2). Son yıllarda biyoinformatik gelişmeler ve ilerleyen moleküler teknikler toplu yaşayan mikroorganizmalar hakkında kapsamlı araştırmaların başlatılabilmesine imkan tanımıştır (13).

Ulusal ve uluslararası kaynaklarda, erişkin T1DM tanısı almış bireylerin bağırsak mikrobiyotasındaki probiyotik etkinlikleri ile tanınan *L.casei* ve *L.acidophilus* türleri hakkında yayınlanmış bir veriye rastlayamadık. Özellikle, erişkinlere ait verileri içeren makaleler henüz bulunmadığından, çalışmamızdaki bulguları çocuklar üzerine yapılmış çalışmalara ait verilerle kısmen kıyaslayabildik. Murri ve ark. (2) 2013 yılında T1DM'lu çocukların bağırsak mikrobiyotasında *Lactobacillus* spp. miktarının kontrol grubuna göre düşük olduğunu, Brown ve ark. (14), ise T1DM'lu 8 çocuğun dışkı örneklerinde yaptıkları 16S rRNA analizi sonucunda, *Lactobacillus* spp. miktarlarının, kontrol gruplarına göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu araştırmacıların çalıştıkları olgu sayısı bizim araştırmamızdaki olgu sayısına göre çok düşük ve kullandıkları test yöntemi, bizimkinden farklı olduğu için ayrıca tür düzeyinde değil de yalnızca *Lactobacillus* cinsi düzeyinde bir bilgi sundukları için, T1DM'lu hastaların bağırsak mikrobiyotasındaki probiyotik etkinlikleri ile tanınan *L. casei* ve *L. acidophilus* türleri hakkında kesin kabul görmüş bir sonuca henüz varılmadığı kanaatindeyiz. Bununla beraber, her ne kadar araştırmamız insanlar üzerine veriler içerse de benzer konuda yayınların bulunmamasına bağlı olarak bulgularımızı yapılmış olan hayvan deneyleri ile karşılaştırdık. Valladares ve ark. (15) diyabet dirençli BB-DR sıçanlardan izole ettikleri *Lactobacillus johnsonii* ile besledikleri diyabet eğilimli



Şekil 1. *L. casei* çoğalma eğrileri



Şekil 2. *L. acidophilus* çoğalma eğrileri

BB-DP sıçanlarda normalde 69. günde saptadıkları T1DM'un 141. güne kadar gelişmediğini ve bu sıçanların ileal mukozalarından aldıkları örneklerde *Lactobacillus* türlerini incelediklerinde bu bakteri oranlarını yüksek saptadıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacıların bu verilerine göre bağırsak mikrobiyotasında bazı *Lactobacillus* türlerindeki artışa bağlı olarak T1DM'un etkilendiği düşünülebilir. Bizim araştırmamızda incelediğimiz *Lactobacillus* türleri farklı olmakla beraber, T1DM'lu hastalarda saptadığımız ortalama *L. acidophilus* ve *L. casei* miktarlarında kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını belirledik. Ancak *L. acidophilus* ve *L. casei* türlerinin uzun süre BB-DP (diyabet eğilimli sıçan) sıçanlara verilmesi sonucunda ne gibi değişimler görülebileceğini belirlemek için kapsamlı hayvan deneyleri içeren araştırmalar gerekmektedir.

SONUÇ

Probiyotik özellikleri ile tanınan *L.acidophilus* ve *L.casei*'nin T1DM'lu kadın ve erkek hastalarda, sağlıklı kişilere göre miktar bakımından fark göstermemesi, T1DM ile bağırsak mikrobiyotasının birbirini karşılıklı tetikleyen döngüsü içinde, bu bakterilerin yerini belirlemeye yönelik daha kapsamlı araştırmalara gerek olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz bulgularla kısıtlı verilerin bulunduğu bu noktaya dikkat çekilmek istenmiştir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 83045809/30339; Tarih: 31.10.2013).

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - H.B.T., M.D.; Tasarım - H.B.T., M.D., M.Ö., F.E.T.K.; Denetleme - H.B.T., M.D., M.Ö.; Kaynaklar - H.B.T., M.D., F.E.T.K., M.Ö., Z.T.; Malzemeler - H.B.T., M.D., Z.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.D., Z.T., F.E.T.K.; Analiz ve/veya Yorum - H.B.T., M.D., B.S.K.; Literatür Taraması - H.B.T., M.D., B.S.K.; Yazıyı Yazan - H.B.T., M.D., B.S.K.; Eleştirel İnceleme - M.D., F.E.T.K., Z.T., M.Ö., B.S.K., H.B.T.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 37749).

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine. (Decision No: 83045809/30339; Date: 31.10.2013).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.B.T., M.D.; Design - H.B.T., M.D., M.Ö., F.E.T.K.; Supervision - H.B.T., M.D., M.Ö.; Resources - H.B.T., M.D., F.E.T.K., M.Ö., Z.T.; Materials - H.B.T., M.D., Z.T.; Data Collection and/or

Processing - M.D., Z.T., F.E.T.K.; Analysis and/or Interpretation - H.B.T., M.D., B.S.K.; Literature Search - H.B.T., M.D., B.S.K.; Writing Manuscript - H.B.T., M.D., B.S.K.; Critical Review - M.D., F.E.T.K., Z.T., M.Ö., B.S.K., H.B.T.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University (Project No. 37749).

KAYNAKLAR

1. Saleh NM, Raj SM, Smyth DJ, Wallace C, Howson JMM, Bell L, et al. Genetic association analyses of atopic illness and proinflammatory cytokine genes with type 1 diabetes. *Diabetes Metab res rev* 2011; 27: 838-43. [CrossRef]
2. Murri M, Leiva I, Gomez JM, Cardona F, Soriguer F, Tinahones FJ, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case control study. *BMC Medicine* 2013; 11: 46. [CrossRef]
3. Gomes AC, Bueno AA, de Souza RGM, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal*. 2014; 13: 60. [CrossRef]
4. Westerholm-Ormio M, Vaarala O, Pihkala P, Ilonen J, Savilahti E. Immunologic activity in the small intestinal mucosa of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2287-95. [CrossRef]
5. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes* 2013; 62: 3341-9. [CrossRef]
6. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303: 1662-5. [CrossRef]
7. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-38. [CrossRef]
8. Ljungberg M, Korpela R, Ilonen J, Ludvigsson J, Vaarala O. Probiotics for the prevention of beta cell autoimmunity in children at genetic risk of type 1 diabetes--the PRODIA study. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1079: 360-4. [CrossRef]
9. Parra K, Ferrer M, Pi-ero M, Barboza Y, Medina LM. Use of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* for a potential probiotic legume-based fermented product using pigeon pea (*Cajanus cajan*). *J Food Prot* 2013; 76: 265-71. [CrossRef]
10. CDC. Distribution of Age at Diagnosis of Diabetes Among Adult Incident Cases Aged 18-79 Years. 2011. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/age/fig1.htm>.
11. Herbel SR, Von Nickisch-Rosenegk M, Kuhn M, Murugaiyan J, Wieler LH, Guenther S. Specific TaqMan Probes for the Identification and Quantification of *Lactobacilli* in Pharmaceuticals. *J Prob Health* 2014; 2: 1.
12. Monique H, Knol J. Quantitative Real-Time PCR Analysis of Fecal *Lactobacillus* Species in Infants Receiving a Prebiotic Infant Formula. *App. Env. Mic* 2006; 4: 2359-65.
13. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009; 19: 2317-23. [CrossRef]
14. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One* 2011; 6: e25792. [CrossRef]
15. Valladares R, Sankar D, Li N, Williams E, Mahmou ASA, Lai K-K, et al. *Lactobacillus johnsonii* N6.2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats. *PLoS One* 2010; 5: e10507. [CrossRef]

Gebeliğin İlk Trimesterinde Bakılan Seks Hormon Bağlayıcı Globulin ve Yüksek Duyarlı C-Reaktif Proteinin Gestasyonel Diyabetes Mellitus Öngörüsündeki Yeri

Role of First Trimester Sex Hormone-Binding Globuline and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Predicting Gestational Diabetes Mellitus

Nurane Dikova¹ , Suat Karataş¹ , Ayşe Ender Yumru¹ , Burcu Dinçgez Çakmak² , Ülkü Ayşe Türker² 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Cite this article as: Dikova N, Karataş S, Ender Yumru A, Dinçgez Çakmak B, Türker ÜA. Role of First Trimester Sex Hormone-Binding Globuline and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Predicting Gestational Diabetes Mellitus. JAREM 2019; 9(3): 130-4.

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda gestasyonel diyabetes mellitusun öngörülmesinde seks hormon bağlayıcı globulin ve yüksek duyarlı C reaktif proteinin rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya Şubat 2017 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında kliniğimizin gebe polikliniğine rutin antenatal kontrol için başvuran, 6-14. gebelik haftasındaki 99 gebe hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, gebelik haftası, son adet tarihleri, gravida, paritesi, kilosu, boyu, GDM, makrozomi ve polihidroamniyoz öyküsü, sigara kullanımı, doğum şekli, doğum ağırlığı, seks hormon bağlayıcı globulin ve yüksek duyarlı C reaktif protein değerleri kaydedildi.

Bulgular: Gestasyonel diyabet ve kontrol grubu arasında yaş, gravida, parite, doğumdaki gebelik haftası ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark mevcut değildi ($p>0,05$). Vücut kitle indeksi, önceki gebelikte gestasyonel diyabet hikayesi, mevcut gebelikte makrozomi gelişimi, polihidroamniyoz gelişimi, doğum ağırlığı ve sezaryenle doğum oranı gestasyonel diyabet grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulundu. Seks hormon bağlayıcı globulin seviyesi gestasyonel diyabet grubunda $213,4\pm111,33$ nmol/L ve kontrol grubunda $251,64\pm137,94$ nmol/L olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,325$). Yüksek duyarlı C reaktif protein ise gestasyonel diyabet grubunda $10,12\pm11,36$ mg/L ve kontrol grubunda $5,18\pm5,91$ mg/L olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,004$). Yüksek duyarlı C reaktif protein $>3,25$ mg/L değerinin gestasyonel diyabeti öngördürmedeki sensitivitesi %78, spesifitesi %62 olarak bulundu.

Sonuç: Erken tanının maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin azaltılmasında son derece önemli olduğu gestasyonel diyabetes mellitus için ilk trimesterde bakılan yüksek duyarlı C reaktif proteinin öngördürücü olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, seks hormon bağlayıcı globulin, yüksek duyarlı C reaktif protein

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the role of sex hormone-binding protein and high-sensitivity C-reactive protein for predicting gestational diabetes mellitus.

Methods: A total of 99 pregnant women between 6th and 14th gestational weeks who were admitted to our obstetrics and gynecology outpatient clinic between February 2017 and July 2017 were included. Age, gestational week, last menstrual date, gravida, parity, height, weight, history of gestational diabetes mellitus, macrosomia and polyhydramnios, tobacco use, delivery mode, delivery weight, sex hormone-binding protein, and high-sensitivity C-reactive protein levels were recorded.

Results: No difference between gestational diabetes and control group with regard to age, gravida, parity, gestational age at delivery and tobacco use ($p>0.05$) was noted. Body mass index, history of gestational diabetes, macrosomia and polyhydramnios, birth weight and cesarean rates were significantly higher in gestational diabetes group. Sex hormone-binding protein levels were 213.4 ± 111.33 nmol/L in gestational diabetes and 251.64 ± 137.94 nmol/L in control group, which were not significantly different between two groups ($p=0.325$). High-sensitivity C-reactive protein levels were 10.12 ± 11.36 mg/L in gestational diabetes and 5.18 ± 5.91 mg/L in control group and statistically significant difference was noted between two groups ($p=0.004$). High-sensitivity C-reactive protein >3.25 mg/L was found to be a predictor for gestational diabetes with a sensitivity of 78% and specificity of 62%.

Conclusion: First trimester high-sensitivity C-reactive protein was found to be a predictor for gestational diabetes mellitus in which early diagnosis has a critical role for reducing maternal and fetal mortality and morbidity.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, sex hormone binding protein, high-sensitivity C-reactive protein

ORCID IDs of the authors: N.D. 0000-0003-1681-9232; S.K. 0000-0003-1592-0304; A.E.Y. 0000-0001-6449-1839; B.D.Ç. 0000-0002-2697-7501; Ü.A.T. 0000-0002-3393-6310.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Burcu Dinçgez Çakmak,
E-mail / E-posta: burcumavis@gmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 18.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 12.09.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2309

GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebelikte başlayan ya da ilk defa gebelikte tanı alan çeşitli derecelerdeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmakta olup gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur (1). Tüm gebeliklerin % 6-7'sinin diyabet ile komplike olduğu bilinmekte olup, bu gebelerin yaklaşık %90'ında GDM tanısı mevcuttur (2, 3). GDM sıklığı; toplumun tip 2 diyabet sıklığına, yaş ortalamasına, tarama-tanı kriterlerine ve etnik kökenine göre değişim göstermektedir. İspanya, Amerika, Asya ve İzlandalılarda GDM daha sık görülmektedir (1). Amerika'da yapılan çalışmalarda GDM oranı %6-7 olarak bildirilmiştir (4). Türkiye'de değişik illerde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda ise GDM prevalansının %3-9,2 arasında değiştiği, kullanılan tanı kriterine bağlı olarak bu oranın %11,4'e kadar çıktığı bildirilmiştir (5, 6).

Anne yaşı, obezite, önceki gebelikte GDM veya makrozomik bebek doğum öyküsü, birinci derece akrabalarında GDM varlığı, anormal glukoz tolerans öyküsü ve tip 2 DM için risk taşıyan etnik gruptan olmak, daha önce açıklanamayan perinatal gebelik kaybı olması veya anomalili bebeğe sahip olmak, ilk prenatal vizitte glukozüri saptanması, polikistik over sendromu varlığı, glukokortikoid kullanımı, esansiyel hipertansiyon veya gestasyonel hipertansiyon varlığı GDM için başlıca risk faktörleridir (7, 8).

Gebelikte diyabet gelişen kadınların yaklaşık %50'sinde gebelikten sonraki 22-28 yıl içinde diyabet gelişebileceği gösterilmiştir (9). Ayrıca GDM ile komplike olan gebeliklerde preeklampsi, polihidroamniyoz, preterm doğum, ani fetal kayıp, doğum travması, sezaryen oranı, doğum sonrası hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, hiperviskozite, solunum zorluğu sendromu, ani bebek ölümü, ileri yaşlarda obezite, Tip 2 DM, kardiyovasküler bozukluklar ve nörolojik entelektüel sorunların arttığı gösterilmiştir (9-12). Gestasyonel diyabette meydana gelen komplikasyonların gelişiminden glisemik kontrolün iyi sağlanamamış olması sorumlu tutulmaktadır. Perinatal morbidite, annenin glisemik kontrol düzeyi ile orantılıdır (13). Bu nedenle gebelikte tarama yapılarak GDM'li hastaların erken tanısı, uygun tedavisi ve takibi diyabete bağlı anne ve bebekte görülebilecek mortalite ve morbiditelerin önlenmesinde kritik öneme sahiptir (14).

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve American Diabetes Association (ADA); tüm gebelerin gestasyonel diyabet açısından 24-28. gebelik haftasında tek veya çift basamaklı oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile taranmasını önermektedir (15, 16).

Gestasyonel diyabet etiyopatogenezinde birçok neden öne sürülmüş olmakla birlikte bu konu halen tartışmalıdır. GDM patogenezinde inflamasyonun önemli rol oynadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. TNF-alfa ve C reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar moleküllerin GDM'de artış gösterdiği bilinmektedir. CRP, insülin direnci, hiperglisemi ve glukoz intoleransı ile ilişkilidir. Ayrıca, HsCRP'nin de obezite ve diyabetes mellitus ile ilişkisi kanıtlanmıştır (17). HsCRP, 120 kDa ağırlığında, non-kovalent bağlı, beş özdeş alt birimden meydana gelen, "pentraxin" ailesinden, bir prototip akut faz proteinidir (18). HsCRP doku hasarı, inflamasyon ve enfeksiyon sonrası üretilir (17). Glukoz dengesinde etkili bir diğer belirteç de seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)'dir. İnsülin direnci durumlarında düşük SHBG seviyeleri sık görülmek-

te ve aşırı kilolu popülasyonlarda GDM ve takiben Tip 2 DM gelişiminin potansiyel bir öngördürücüsü olarak düşünülmektedir (19, 20). Serum SHBG düzeylerini değerlendiren prospektif kesitsel çalışma SHBG konsantrasyonlarının GDM'li hastalarda normal gebeliklerden anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir (21, 22).

Günümüzde GDM taramasında önerilen OGTT testinin pratik uygulanabilirliği gittikçe daha zor bir hal almaktadır. Türk toplumundaki inanışlar, sosyal medyadaki yanlış bildirimler ve gebelikteki sindirim sistemi bozukluklarını tetikleyen glukozlu su içilmesi başlıca zorluklardır. Bu çalışmada 24-28. haftada uygulanan OGTT testine alternatif olabilecek ve daha erken gebelik haftalarında GDM tanısı koyulmasını sağlayabilecek SHBG ve HsCRP gibi moleküllerin Türk toplumundaki GDM hastalarındaki seviyelerinin belirlenmesi ve bunların GDM'yi öngördürmedeki rolleri araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Çalışmaya Şubat 2017 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında kliniğimizin gebe polikliniğine rutin antenatal kontrol için başvuran, 6-14. gebelik haftasındaki 100 gebe hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 18-40 yaş arasında olma, 6-14. gebelik haftasında tekil gebeliğe sahip olma, 1.trimesterde bakılan kan örneğinde HbA1c<%6, açlık kan şekeri (AKŞ)<126 mg/dL, tokluk kan şekeri (TKŞ)<200 mg/dL olması olarak belirlendi. Dışlama kriterleri ise, Tip 1 ya da Tip 2 DM tanısı almış olmak, herhangi bir endokrinopati veya inflamatuvar hastalığa sahip olmak, karbonhidrat metabolizması üzerine etkili ilaç kullanımı varlığı, çoğul gebelik ve çalışmaya sözlü ya da yazılı onam vermemek olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen gebelerden biri 18.gebelik haftasında abort ettiğinden çalışma dışı bırakılarak çalışmaya 99 hasta ile devam edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin gebelik haftaları son adet tarihleri ve ultrasonografi muayenesi yapılarak belirlenmiştir. Hastaların yaşı, gebelik haftası, son adet tarihleri, gravida, paritesi, kilosu, boyu, GDM, makrozomi ve polihidroamniyoz öyküsü, sigara kullanımı, doğum şekli ve doğum ağırlığı kaydedildi. Hastalardan rutin tetkikleri alınırken 8 saat açlık sonrasında HsCRP ve SHBG için kan örnekleri alındı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen gebelere GDM taraması için 24-28.gebelik haftaları arasında 75 gram OGTT uygulandı. Bu işlem öncesinde gebelere herhangi bir diyet programı uygulanmadı. Normal değer olarak Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu'nun önerdiği değerler baz alındı. AKŞ 92 mg/dL ve altı, 1. saat 180 mg/dL ve altı 2. saat 153 mg/dL ve altı normal sınırlar kabul edildiğinde 14 gebeye GDM tanısı konuldu. GDM saptanan gebeler tedavi planı için endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Tüm hastalara öncelikle diyet tedavisi başlandı. Hastalardan 2 hafta süresince açlık ve tokluk kan glukoz düzeylerini ölçerek not etmeleri istendi. İki haftanın sonunda açlık plazma glukozu ≥ 105 mg/dL veya 1. saat tokluk plazma glukozu ≥ 140 mg/dL olan 4 gebelere insülin tedavisi başlandı.

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 21.02.2016 tarihli toplantısında ve 747 sayı ile onaylanmış olup, tüm katılımcılardan çalışmaya katılım için yazılı onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler Statistical Package for Social Sciences versiyon 20.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı veriler ortalama±standart sapma, yüzde ve median (minimum:maksimum) şeklinde ifade edildi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar için normal dağılan değişkenler için Student-t test, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney-U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. SHBG ve HsCRP'nin GDM'yi öngördürme gücünün değerlendirilmesinde ROC analizi uygulandı ve sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif öngörü değerleri hesaplandı. Tüm analizler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

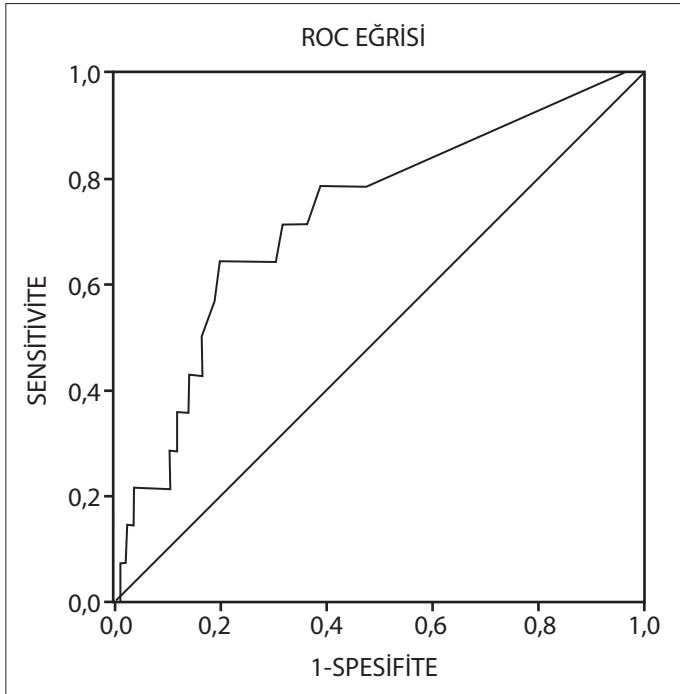
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması $27,79 \pm 5,54$ yıl (minimum 18: maksimum 43) olarak tespit edildi. Ortalama gravida 2 (1:4) ve ortalama parite 1 (1:3) idi. Hastaların 14'ünün (%14,1) sigara kullandığı, 7'sinde (%7,1) GDM öyküsü olduğu, mevcut gebelikte 3'ünde (%3) makrozomi ve 5'inde (%5,1) polihidroamniyoz geliştiği tespit edildi. Sezaryen oranı %23 olarak hesaplandı.

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 1'de gösterildi. İki grup arasında yaş, gravida, parite, doğumdaki gebelik haftası ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark mevcut değildi ($p > 0,05$). Vücut kitle indeksi (VKİ), önceki gebelikte GDM hikayesi, mevcut gebelikte makrozomi gelişimi, polihidroamniyoz gelişimi, doğum ağırlığı ve sezaryenle doğum oranı GDM grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulundu. SHBG seviyesi GDM grubunda $213,4 \pm 111,33$ nmol/L ve kontrol grubunda $251,64 \pm 137,94$ nmol/L olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,325$). HsCRP ise GDM grubunda $10,12 \pm 11,36$ mg/L ve kontrol grubunda $5,18 \pm 5,91$ mg/L olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p = 0,004$).

GDM'yi öngördürmede HsCRP'nin rolünü değerlendirmek için ROC eğrisi çizildiğinde, eğri altındaki alan 0,72 ve cut-off değeri 3,25 mg/L olarak bulundu ($p = 0,007$). GDM tanısında HsCRP'nin sensitivite değeri %78 ve spesifite değeri %62 idi. Pozitif ve negatif prediktif değerler ise sırasıyla %67,2 ve %73,8 olarak hesaplandı. HsCRP parametresinin GDM tanısındaki değerini gösteren ROC eğrisi Resim 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gestasyonel diyabetes mellitus ve kontrol gruplarının özellikleri

	GDM	Kontrol	p
Yaş (yıl)	$29,57 \pm 4,65$	$27,49 \pm 5,63$	0,096
VKİ (kg/m ²)	$30,18 \pm 5,44$	$23,72 \pm 2,37$	<0,001
Gravida	3 (1:4)	2 (1:3)	0,142
Parite	2 (1:3)	1 (1:3)	0,142
Sigara kullanımı			
-Var	2 (%14,3)	12 (%14,1)	0,987
-Yok	12 (%85,7)	73 (%85,1)	
GDM ÖYKÜSÜ			
-Var	7 (%50)	0 (%)	<0,001
-Yok	7 (%50)	85 (%100)	
Makrozomi			
-Var	3 (%21,4)	0 (%)	<0,001
-Yok	11 (%78,6)	85 (%100)	
Polihidroamniyoz varlığı			
-Var	5 (%35,7)	0 (%)	<0,001
-Yok	9 (%64,3)	85 (%100)	
Doğumdaki gebelik haftası	$38,71 \pm 0,72$	$39,31 \pm 1,25$	0,062
Doğum şekli (n,%)			
-Normal	10 (%71,4)	67 (%78,8)	0,023
-Sezaryen	4 (%28,6)	18 (%21,2)	
Doğum ağırlığı (gram)	$3767,86 \pm 260,12$	$3365,41 \pm 225,55$	<0,001
SHBG düzeyi (nmol/L)	$213,4 \pm 111,33$	$251,64 \pm 137,94$	0,325
HsCRP düzeyi (mg/L)	$10,12 \pm 11,36$	$5,18 \pm 5,91$	0,004



Resim 1. Gestasyonel diyabetes mellitusu öngörmeye HsCRP'nin rolü

TARTIŞMA

Gebelikte başlayan ya da gebelikte tanı alan glukoz intoleransı olarak tanımlanan GDM, anne ve bebekte ileri yaşam döngülerinde diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlarla seyredilebilen bir durumdur (1). Yapılan çalışmalar GDM olan hastaların ne kadar erken teşhis edilip tedavisi başlarsa komplikasyonların o kadar az olduğunu göstermiştir. Nanda ve ark. (23) gebelikte oluşabilecek komplikasyonları erken saptama üzerine yaptıkları çalışmada ileri anne yaşının, artmış VKİ'nin, etnisitenin, önceki gebelikte GDM öyküsünün, makrozomik bebek doğurma öyküsünün sonraki gebeliklerde GDM gelişimi için belirleyici olabileceklerini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da VKİ, önceki gebelikte GDM hikayesi, mevcut gebelikte makrozomi gelişimi, polihidroamniyoz gelişimi, doğum ağırlığı ve sezaryenle doğum oranı GDM grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulundu.

İnflamasyonun GDM patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle GDM tanı ve prognozunda birçok inflamatuvar molekül araştırılmıştır. Bu moleküllerden birisi de HsCRP'dir. Denison ve arkadaşlarının ortaya atmış olduğu hipotezde GDM için risk faktörü olarak bilinen maternal obezitenin düşük dereceli bir inflamasyon hali oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle HsCRP metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar gibi obezite ile ilgili herhangi bir hastalık için risk faktörü olarak düşünülmüştür (24). Dolayısı ile inflamatuvar molekül olan HsCRP nin de GDM de yüksek olabileceği hipotezi oluşturulmuş ve çalışmalarla bu desteklenmiştir (25, 26). Bo ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada HsCRP'nin GDM'deki inflamatuvar süreci destekler nitelikte yükseldiğini ve bu durumun VKİ ile ilişkili olduğunu göstermiştir (27). Wolf ve arkadaşlarının 2003'te 43 GDM gelişen ve 94 normoglisemik hastada yaptıkları vaka kontrol çalışmasında 1. trimester CRP düzeyleri değerlendirilmiş ve ilk üç aylık CRP

düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GDM grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (28). Bizim çalışmamızda da HsCRP, GDM grubunda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Önceki çalışmalara benzer şekilde VKİ'nin de GDM grubunda yüksek olması sonucunda HsCRP artışının obezite ve GDM'nin inflamatuvar süreci ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca çalışmamızda HsCRP'nin 3,25 mg/L üzerindeki değerlerinin %78 sensitivite ve %62 spesifite ile GDM'yi öngördüğü tespit edilmiştir.

Globulin (SHBG) insülin direnci ve tip 2 DM gelişimi ile ilişkisi olduğu gösterilmiş bir diğer moleküldür. SHBG düşüklüğünün (cinsiyet fark etmeksizin) Tip 2 DM açısından belirleyici olduğu bulunmuştur (29, 30). Hem insülin hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1'in, in vitro olarak HepG2 hücreleri tarafından SHBG sekresyonu üzerinde inhibe edici etkisi nedeniyle, SHBG seviyelerinin, insülin direnci veya hiperinsülinemisinin bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (31). Çağlar ve arkadaşlarının GDM'de SHBG nin prediktif değerini değerlendirdikleri 93 gebenin dahil edildiği çalışmalarında, 30 gebe GDM ile komplike olmuş ve bu gebelerde 13-16. haftada bakılan SHBG seviyelerinin kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada GDM öngörüsü için SHBG nin gebeliğin erken döneminde taramada değerli olduğu sonucuna varılmıştır (32).

Globulin (SHBG) ve GDM ilişkisini değerlendiren başka bir çalışmada da ilk trimesterde düşük SHBG düzeyleri saptanan hastalarda GDM gelişme ihtimalinin arttığı ve SHBG seviyelerindeki azalmanın insülin kullanım ihtiyacı olan hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır (31). Maget ve arkadaşlarının SHBG'nin GDM öngörüsündeki yeri ile ilgili çalışmalarında SHBG'nin GDM'yi %85 duyarlılık ve %37 özgüllük ile GDM'yi öngördüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada dikkat çeken bir diğer nokta da HsCRP ve SHBG'nin kombine edilerek GDM öngördürücülüğündeki rolünün değerlendirilmesidir. HsCRP ve SHBG kombinasyonunun %75,46'lık doğruluk oranı ile GDM'yi gösterdiği bulunmuştur (33). SHBG, hormonal ve metabolik faktörlere ek olarak genetik heterojeniteden etkilenmektedir ve son bulgular SHBG geninde kalıtsal tek nükleotid polimorfizmlerin GDM ve Tip 2 DM gelişim riski taşıdığını göstermektedir. SHBG seviyeleri, insülin konsantrasyonları ve insülin direnci ile ters orantılıdır (19,20). Bizim çalışmamızda SHBG seviyeleri GDM'de anlamlı bulunmadı. Bunun nedeninin Türk toplumundaki genetik polimorfizm ya da çalışmamızın hasta sayısı azlığı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız birçok kısıtlılığa sahiptir. Bunların birincisi, çalışmamızın tek merkezli oluşudur. İkincisi ise hasta sayısının azlığıdır. Ayrıca değerlendirilen belirteçlerin ikinci trimesterde tekrarlanmamış olması da bir diğer kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebeliğin en sık komplikasyonudur ve erken tanı ile hem maternal hem de fetal açıdan mortalite ve morbiditenin önemli ölçüde azaltılabildiği bir durumdur. Dolayısı ile gebeliğin erken haftalarında biyokimyasal belirteçlerin GDM'yi öngördürmesi son derece önemlidir. Biz de bu çalışmanın sonucunda ilk trimesterde bakılan HsCRP'nin GDM için öngördürücü olabileceği sonucuna vardık.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (21.02.2016/747).

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.E.Y.; Tasarım - N.D.; Denetleme - A.E.Y.; Kaynaklar - N.D., S.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - N.D., S.K.; Analiz ve/veya Yorum - B.D.Ç., Ü.A.T.; Literatür Taraması - Ü.A.T.; Yazıyı Yazan - B.D.Ç., A.E.Y.; Eleştirel İnceleme - A.E.Y., B.D.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Clinical Research of University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital (21.02.2016/747).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.E.Y.; Design - N.D.; Supervision - A.E.Y.; Resources - N.D., S.K.; Data Collection and/or Processing - N.D., S.K.; Analysis and/or Interpretation - B.D.Ç., Ü.A.T.; Literature Search - Ü.A.T.; Writing Manuscript - B.D.Ç., A.E.Y.; Critical Review - A.E.Y., B.D.Ç.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Mark B, Landon MD, Wanda K, Nicholsan MD. The American college of Obstetricians and Gestational Diabetes Mellitus. ACOG Practice Bulletin 2013; 406-16.
2. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. Am J Perinatol 1985; 2: 7-9. [CrossRef]
3. Wier LM, Witt E, Burgess J, Elixhauser A. Hospitalizations related to Diabetes in Pregnancy, 2008. HCUP Statistical Brief 102. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2010. Retrieved April 24, 2012.
4. Wier LM, Witt E, Burgess J, Elixhauser A. Diagnosing gestational diabetes mellitus. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. NIH Consens State Sci Statements 2013; 29: 1-30.
5. Özçimen EE, Uçkuyu A, Çiftçi FC, Yanık FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment insulin resistance index in the first trimester. Gynecol Endocrinol 2008; 24: 224-9. [CrossRef]
6. Gürel C, Özgün MT, Batukan C, Bağbuğ M. Prevalence of gestational diabetes among pregnant women attending Erciyes University Medical Faculty. Erciyes Med J 2009; 31: 323-30.
7. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA 1997; 278: 1078-83. [CrossRef]
8. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Güvendag-Güven S, Haberal A. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. Int J Gynecol Obstet 2009; 106: 246-9. [CrossRef]
9. England LJ, Dietz PM, Njoroge T, Callaghan WM, Bruce C, Buus RM, et al. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 365.e1-8. [CrossRef]
10. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002. [CrossRef]
11. Burumkulova FF, Petrukhin VA. Gestational diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow. Ter Arkh 2014; 86: 109-15.
12. Cederger ML. Optimal gestational weight gain for body mass index categories. Obstet Gynecol 2007; 110: 743-4. [CrossRef]
13. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee JE, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2005; 352: 2477-86. [CrossRef]
14. Kiel DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough? Obstet Gynecol 2007; 110: 752-8. [CrossRef]
15. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2001; 98: 525-38.
16. Tseng KH. Standards of medical care in diabetes--2006: response to the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006; 29: 2563-4. [CrossRef]
17. Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, Williams MA. A prospective study of maternal serum C reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. Paediatr Perinat Epidemiol 2004; 18: 377-84. [CrossRef]
18. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. Lancet 1981; 1: 653-7. [CrossRef]
19. Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. Horm Res 1996; 45: 148-55. [CrossRef]
20. Hu J, Zhang A, Yang S, Wang Y, Goswami R, Zhou H, et al. Combined effects of sex hormone-binding globulin and sex hormones on risk of incident type 2 diabetes. J Diabetes 2016; 8: 508-15. [CrossRef]
21. Bartha JL, Comino-Delgado R, Romero-Carmona R, Gomez-Jaen MC. Sex hormone binding globulin in gestational diabetes. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 839-45. [CrossRef]
22. Festa A, Krugluger W, Schernthaner G. Low levels of sex-hormone-binding globulin predict insulin requirement in patients with gestational diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109: 365-9. [CrossRef]
23. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011; 31: 135-41. [CrossRef]
24. Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE. Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. Reproduction 2010; 140: 373-85. [CrossRef]
25. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102: 42-7. [CrossRef]
26. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2453-5. [CrossRef]
27. Bo S, Signorile A, Menato G, Gambino R, Bardelli C, Gallo ML. C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in gestational hyperglycemia. J Endocrinol Invest 2005; 28: 779-86. [CrossRef]
28. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 819-24. [CrossRef]
29. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. N Engl J Med 2009; 361: 1152-63. [CrossRef]
30. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone binding globulin predicts noninsulin dependent diabetes mellitus in women but not in men. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 56-60. [CrossRef]
31. Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. Horm Res 1996; 45: 148-55. [CrossRef]
32. Caglar GS, Ozdemir ED, Cengiz SD, Demirtas S. Sex-hormone binding globulin early in pregnancy for the prediction of severe gestational diabetes mellitus and related complications. J Obstet Gynecol Res 2012; 38: 1286-93. [CrossRef]
33. Maged AM, Moety GAF, Mostafa WA, Hamed DA. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. Maternal Fetal Neonatal Med 2014; 27: 1108-12. [CrossRef]

Vacuum-Assisted Treatment in Fournier Gangrene

Fournier Gangreninde Vakum Yardımlı Tedavi

Özkan Onuk¹ , Arif Özkan² , Nusret Can Çilesiz² , Arif Kalkanlı² 

¹Department of Urology, Yeni Yüzyıl University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Urology, University of Health Sciences Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Onuk Ö, Özkan A, Çilesiz NC, Kalkanlı A. Vacuum-Assisted Treatment in Fournier Gangrene. JAREM 2019; 9(3): 135-9.

ABSTRACT

Purpose: Fournier gangrene is a potentially morbid, polymicrobial infection-related disease with aggressive progression. Suitable antibiotherapy, aggressive surgery, recurrent dressing, and debridement are sufficient for Fournier gangrene treatment. However, owing to the extended duration of hospitalization and high mortality rates, there is still a need for new treatment options. The aim of the present study was to investigate the effects of vacuum-assisted closure (VAC) therapy on the difficult recovery process following the operation.

Methods: The study was conducted on 23 patients diagnosed with Fournier gangrene who applied to our clinic between July 2010 and October 2014. All parameters in the clinical study were evaluated retrospectively. Fournier gangrene diagnosis was based on the criteria defined by Fisher et al. in 1979. On postoperative day 1, all patients were re-debrided, and the wounds were dressed with silver nitrate VAC. Patients included in the study were evaluated based on age, comorbidities, duration of the surgical procedure, number of debridement procedures, duration of hospitalization, duration of VAC use, mortality, blood transfusion, and need for enterostomy.

Results: The mean age of the patients was 61.5±7.6 (48-77) years. The total operation time was 52 (30-98) min. The average number of debridement procedures was 1.6 (1-3). Clinical examination and laboratory tests of 23 patients in our clinic showed that 17 patients met the sepsis criteria. Of the 17 patients, nine had kidney failure, five had respiratory organ failure, and three had adequate organ failure. The wound of 11 out of 21 patients was closed primarily. The remaining 10 patients were closed with plastic surgery. The mean duration of VAC was 12.8±3.7 (3-21), and the mean duration of hospitalization was 13.8±3.7 (4-22).

Conclusion: Owing to high rates of mortality, there is still a search for new treatment options for Fournier gangrene. VAC treatment is indicated to decrease the duration of hospitalization and number of debridement procedures. The decrease in the duration of hospitalization also decreases the number of work days lost.

Keywords: Fournier gangrene, sepsis, vacuum treatment

ÖZ

Amaç: Fournier gangren, agresif progresyon gösteren, potansiyel olarak morbid, polimikrobiyal enfeksiyon ile ilişkili bir hastalıktır. Tedavisi için antibiyoterapi, agresif cerrahi, tekrarlayan pansuman ve debridman yeterlidir. Ancak, hastanede yatış süresinin uzaması ve yüksek mortalite oranları nedeniyle, yeni tedavi seçeneklerinin araştırılması halen devam etmektedir. Bu çalışmada amacımız, vakum destekli kapama (VAC) tedavisinin operasyon sonrası zor iyileşme sürecine etkisini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışma Temmuz 2010 - Ekim 2014 tarihleri arasında kliniğimize başvuran Fournier gangren tanısı alan 23 hasta ile gerçekleştirildi. Klinik çalışmada tüm parametreler retrospektif olarak değerlendirildi. Fournier gangren tanısı, 1979'da Fisher ve meslektaşları tarafından belirlenen kriterlere göre konuldu. Ameliyat sonrası ilk günde tüm hastalar yeniden debride edildi ve yaralar gümüş nitrat VAC (VAC; Kinetic Concepts, Inc., San Antonio, TX) ile giydirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş, komorbiditeler, cerrahi işlem süresi, debridman prosedürleri, hastanede kalış süreleri, VAC kullanım süresi, mortalite, kan transfüzyonu ve enterostomi gereksinimi açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 61,5±7,6 (48-77) idi. Ortalama operasyon süresi 52 dakika (30-98 dakika) idi. Debridman prosedürlerinin ortalama sayısı 1,6 (1-3) olarak hesaplandı. Kliniğimize başvuran 23 hastanın klinik muayenesi ve laboratuvar testleri 17 hastanın sepsis kriterlerini karşıladığını gösterdi. 9 hastada böbrek yetmezliği, 5'inde solunum güçlüğü, 3'ünde çoklu organ yetmezliği vardı. Öncelikle 21 hastanın 11'inin yarası primer olarak kapatıldı. Kalan 10 hasta plastik cerrahi ile kapatıldı. VAC süresi ortalaması 12,8±3,7 (3-21) idi ve ortalama yatış süresi 13,8±3,7 (4-22) idi.

Sonuç: Yüksek mortalite oranlarına bağlı olarak, hala Fournier gangren için yeni tedavi seçenekleri aranmaktadır. VAC tedavisi, hastanede yatma süresini ve debridman prosedürlerini azaltmak için endikedir. Hastanede yatış süresindeki azalma da kayıp iş günlerinin sayısını azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Fournier gangreni, sepsis, vakum tedavisi

ORCID IDs of the authors: Ö.O. 0000-0001-6497-0418; A.Ö. 0000-0003-6534-5403; N.C.Ç. 0000-0003-2115-698X; A.K. 000-0001-6509-4720.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Özkan Onuk,
E-mail / E-posta: drozkanonuk@gmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 10.09.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 19.03.2018
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
DOI: 10.5152/jarem.2019.2447

INTRODUCTION

Fournier gangrene is a potentially lethal disease characterized by necrotizing fasciitis of the perianal, perineal, and genital regions due to polymicrobial infection. The disease was named after Jean Alfred Fournier, a Parisian dermatologist and venereologist, who was the first to define it in 1883. The disease also affects the subcutaneous adipose tissue and the skin of the perineal and scrotal areas, and, for women, may have indications on the vulva (1).

In the beginning, it was thought to be an idiopathic disease that develops secondary to bacterial colonization. Rudolph showed that the infectious nature of the disease frequently includes *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, Enterococci, *Bacteroides fragilis*, and anaerobic *Streptococcus*, and the special anatomy of the genitoperineum is a result of its unique complicated bacterial flora (2).

Since delays in diagnosis and treatment are known to increase mortality rates, these patients should not be missed even though they may not be symptomatic. Classical treatment approach is aggressive surgical debridement of the regions with necrotic tissue ischemia (1). Aggressive debridement and antibiotic treatment are sufficient for Fournier gangrene, but debridement has to occur repeatedly (3).

Thus, the wounds of patients with Fournier gangrene remain open for a long time and require frequent dressing. During this lengthy and troublesome period, patients may sometimes need anesthesia. Recurrent dressings and debridement can have as much negative effect on the physician as they have on the patient. A wound care system that works with a vacuum system increases the blood build-up of the tissue, decreases the pressure on the wound, as well as edema, and, therefore, speeds up the healing process. Vacuum-assisted closure (VAC) is successfully used in the treatment of a range of wounds. VAC is a treatment method during which a sealed dressing consisting of silver nitrate foam, binder, and a cover is applied to an open wound with negative atmospheric pressure (75 mm Hg) (Figure 1) (4).

Following the surgical resection of Fournier gangrene, VAC treatment is used efficiently as antibiotic or antiseptic dressings and hyperbaric oxygen treatment (5). VAC treatment has been used for years for infected inguinal wounds, and wounds that require emergency femoral artery surgery and skin graft (6).



Figure 1. VAC Equipment
VAC: vacuum-assisted closure

The aim of the present study was to investigate whether VAC treatment, a successful method for a range of wounds, provides efficient results for patients with Fournier gangrene, which has a significantly compelling healing process.

METHODS

A total of 23 patients diagnosed with Fournier gangrene who applied to our clinic between July 2010 and October 2014 were included in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Fisher et al. (7) assert the following six histological criteria for diagnosis of necrotizing fasciitis:

1. extensive necrosis of the superficial fascia,
2. moderate to severe systemic toxicity,
3. absence of muscle involvement,
4. no demonstration of Clostridia in wound and blood cultures,
5. absence of major vascular occlusion,
6. intensive leukocytic infiltration, necrosis of subcutaneous tissue, and microvascular thrombosis on pathological examination of the debrided tissue.

All parameters were evaluated retrospectively. Abscess and soft tissue infections that do not fit the Fournier criteria were excluded from the study. Gangrenes that do not include the scrotum were also excluded.

Statistical Analysis

Data from the patients were statistically analyzed using Statistical Package for Social Sciences 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive and frequency analyses were conducted to evaluate demographic and clinical data.

Patients were started on triple antibiotics without waiting for their histopathology results and were transferred to surgery. On postoperative day 1, all patients were dressed using silver nitrate VAC (VAC; Kinetic Concepts, Inc., San Antonio, TX, USA) (Figures 2, 3).

Patients included in the study were evaluated based on age, comorbidities, duration of the surgical procedure, number of debridement procedures, duration of hospitalization, duration of VAC use, mortality, blood transfusion, and need for enterostomy.

All patients were operated on the day of their application after starting their triple antibiotic treatment (ceftriaxone 2 g, gentamicin 3 mg/kg/day, and metronidazole 1-1.50 g/day). Infected and necrotic tissues were debrided with aggressive surgery. The surgical region was washed with oxygenated water and covered with antiseptic bandage.

On postoperative day 1, all patients were debrided once again, and the wounds were dressed with silver nitrate VAC. Patients underwent radical surgical debridement. The dressing was changed every 48 or 72h. Minimal debridement procedures that did not occur under anesthesia were not included as data.

RESULTS

The mean age of the patients was 61.5 ± 7.6 (48–77) years. The mean duration of operation was 52 (30–98) min. The mean number of debridement procedures was calculated as 1.6 (1–3). The wound was dressed with VAC under constant negative pressure (75 mm Hg).



Figure 2. First post-operative day debridement

In one patient with perineal fasciitis, an enterostomy procedure had to be conducted to prevent wound contamination.

Of the 23 patients, 60.8% had a history of diabetes, whereas 43% had a history of chronic disease, such as hypertension, chronic obstructive lung disease, or ischemic heart disease. Two patients were exitus due to sepsis-related multiple organ failure on post-operative days 4 and 6 in the intensive care unit prior to their extubation.

Of the 23 patients who applied to our clinic, clinical examination and laboratory tests of 17 patients indicated that they met the sepsis criteria. Of the 17 patients, nine had renal impairment, five had respiratory difficulties, and three had multiple organ failure.

The wounds of 11 out of 21 patients were closed primarily. The remaining 10 patients were closed by plastic surgery. Mean VAC duration was 12.8 ± 3.7 (3–21), and mean number of hospitalization duration was 13.8 ± 3.7 (4–22).



Figure 3. Postoperative VAC application
VAC: vacuum-assisted closure

DISCUSSION

In 1883, Professor Jean Alfred Fournier reported three cardinal clinical factors for Fournier gangrene: scrotal swelling for young males with sudden painful onset, fast progressing gangrene, and absence of a definite cause (8). Currently, the disease affects females and children as well, even though the prevalence rate in males is 10 times higher than that in females (9). Lower prevalence rates in females are partially due to fewer reports and better perineal drainage (10). Children are also rarely affected due to the lack of risk factors, such as alcoholism or diabetes (11).

All 23 patients who applied to our clinic were males. Since female patients are inclined to apply to gynecology clinics, and since children are usually examined in pediatric surgery clinics, our series lacks data from these patient groups.

When perineal, genital, or perianal necrotizing fasciitis is identified, primary surgery must be conducted without waiting for

the results of pathological evaluations, or the patient should be transferred to a hospital with specialists who treat such cases. Fournier gangrene-related mortality rates are reported to be lower than other necrotizing fasciitis types (3%-45%) (12).

In our study, Fournier gangrene-related mortality rate was 8.7%, consistent with the literature. The primary reason for mortality was the development of sepsis, which also includes coagulopathy, acute renal failure, diabetic ketoacidosis, and multiple organ failure (13).

Kaul et al. (14) reported that for these cases, hypotension, bacteremia, and age >65 years increase mortality. On the other hand, Faucher et al. (15) indicated that comorbid diseases do not have an effect on mortality. However, Francis et al. (16) argued that mortality is 50% in cases with three or more risk factors (age >50 years, malnutrition, alcoholism, hypertension, and intravenous drug addiction). In our study, two exitus patients were compatible with Faucher's study and had diabetes, hypertension, and cardiopulmonary diseases. Cause of death was sepsis-related multiple organ failure. These patients had applied to our hospital in the late phases of the disease and they were people living on the streets under significantly disadvantageous conditions. These factors were also observed to be effective on mortality. Fournier gangrene is related to low socioeconomic status and is more frequent in poor societies (17).

Concerns may arise regarding a possible increase in anaerobic microorganisms as a result of applying a closed suction system to an anaerobic wound. The working principle of the system is to increase the tissue's oxygenation by increasing the region's angiogenesis. VAC decreases tissue edema and, therefore, annihilates the suitable environment for bacteria (4, 18).

Vacuum-assisted closure (VAC) treatment and conventional treatment were observed to have similar costs in Fournier gangrene. Patients recover faster with VAC treatment, lightening the workload of physicians.

The primary side effect of VAC treatment is pain (19). When compared with patients treated with methods other than VAC, this pain is not a direct effect of VAC and is rather related to the wound itself. To avoid this pain, patients may be provided with epidural anesthesia or sedation during dressing (20).

Fournier gangrene has a lengthy treatment process and requires extended hospitalization. Oymaci and Alejandro reported the average hospitalization duration as 25.5 and 23.7 days, respectively (21, 22). In our study, the average duration of hospitalization was 13.8 days. Therefore, VAC treatment was observed to significantly decrease the duration of hospitalization. El Bachir Benjelloun conducted a study with 50 patients and reported the mean number of surgical debridement procedures as 2.5 (23). In our study, patients treated with VAC had an average of 1.6 debridement procedures, suggesting a significant decrease.

CONCLUSION

When compared with other studies in the literature, patients treated with VAC remained in the hospital for significantly lesser number of days than patients treated with other methods. Eliminating the need for daily open wound dressing has increased

the patient's comfort and reduced the workload of the attending physician. VAC treatment has also significantly decreased the number of debridement procedures. However, mortality rates remained unchanged. In conclusion, VAC treatment prevents labor loss for both the patient and the physician. VAC provides promising results in the treatment of this disease with high rates of mortality and morbidity. However, more studies should be conducted for the prevention and treatment of Fournier gangrene.

Ethics Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

Informed Consent: Informed consent was not taken from patients due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ö.A., A.Ö., N.C.Ç.; Design - Ö.A., A.Ö.; Supervision - Ö.A., A.Ö.; Resources - A.Ö., N.C.Ç.; Data Collection and/or Processing - A.Ö., N.C.Ç.; Analysis and/or Interpretation - Ö.O.; Literature Search - N.C.Ç.; Writing Manuscript - Ö.O.; Critical Review - N.C.Ç.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.A., A.Ö., N.C.Ç.; Tasarım - Ö.A., A.Ö.; Denetleme - Ö.A., A.Ö.; Kaynaklar - A.Ö., N.C.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - A.Ö., N.C.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - Ö.O.; Literatür Taraması - N.C.Ç.; Yazıyı Yazan - Ö.O.; Eleştirel İnceleme - N.C.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

1. Morpurgo E, Galandiuk S. Fournier's gangrene. Surg Clin North Am 2002; 82: 1213-24. [\[CrossRef\]](#)
2. Rudolph R, Soloway M, DePalma RG, Lester Persky. Fournier's syndrome: synergistic gangrene of the scrotum. Am J Surg 1975; 129: 591-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Yilmazlar T, Ozturk E, Alsoy A, Ozguc H. Necrotizing soft tissue infections: APACHE II Score, dissemination, and survival. World J Surg 2007; 31: 1858-62. [\[CrossRef\]](#)
4. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-Assisted Closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. Ann Plast Surg 1997; 38: 563-76. [\[CrossRef\]](#)
5. Weinfeld AB, Kelley P, Yuksel E, Tiwari P, Hsu P, Choo J, et al. Circumferential negative pressure dressing (VAC) to bolster skin grafts in the reconstruction of the penile shaft and scrotum. Ann Plast Surg 2005; 54: 178-83. [\[CrossRef\]](#)

6. Demaria RG, Giovannini UM, Teot L, Frapier JM, Albat B. Topical negative pressure therapy. A very useful new method to treat severe infected vascular approaches in the groin. *J Cardiovasc Surg* 2004; 44: 757-61.
7. Fisher JR, Conway MJ, Takeshita RT, Sandoval MR. Necrotizing fasciitis. Importance of roentgenographic studies for soft tissue gas. *JAMA* 1979; 241: 803-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Fournier JA. Gangrene foudroyante de la verge. *Med Pract* 1883; 4: 589-97.
9. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg* 2000; 87: 718-28. [\[CrossRef\]](#)
10. Fournier Gangrene: A disease which is classic but which still could be fatal. Akçetin Z, Balci MBC. *Türkiye Klinikleri J Surg Med* 2007; 3: 90-3.
11. Ferreira PD, Reis JC, Amarante JM, Silva AC, Pinho CJ, Oliveira IC, et al. Fournier's gangrene: a review of 43 reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 175-84. [\[CrossRef\]](#)
12. Hejase MJ, Simonin JE, Bihle R, L. Coogan C. Genital Fournier's gangrene: experience with 38 patients. *Urology* 1996; 47: 734-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Laor E, Palmer LS, Tolia BM, Reid RE, Winter HI. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *J Urol* 1995; 154: 89-92. [\[CrossRef\]](#)
14. Kaul R, Mcgeen A, Low DE, et al. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventyseven cases. Ontario grup A streptococcal study. *Am J Med.* 1997;103:18-24. [\[CrossRef\]](#)
15. Faucher LD, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Burn center management of necrotizing soft-tissue surgical infections unburned patients. *Am J Surg* 2001; 182: 563-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Francis KR, Lameule HR, Davis JM, Pizzi WF. Implications of risk factors in necrotizing fasciitis. *Am Surg* 1993; 59: 304-8.
17. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg* 2000; 87: 718-28. [\[CrossRef\]](#)
18. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-Assisted Closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 553-62. [\[CrossRef\]](#)
19. Lambert KV, Hayes P, McCarthy M. Vacuum Assisted Closure: a review of development and current applications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 219-26. [\[CrossRef\]](#)
20. Ozturk E, Ozguc H, Yilmazlar T. The use of vacuum assisted closure therapy in the management of Fournier's gangrene. *Am J Surg* 2009; 197: 660-65. [\[CrossRef\]](#)
21. Oymacı E, Coşkun A, Yakan S, Erkan N, Uçar AD, Yıldırım M. Evaluation of factors affecting mortality in Fournier's Gangrene: Retrospective clinical study of sixteen cases. *Tur J Surg* 2014; 30: 85-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Morua AG, Lopez JA, Garcia JD, Montelongo RM, Guerra LS. Fournier's gangrene: our experience in 5 years, bibliographic review and assessment of the Fournier's gangrene severity index. *Arch Esp Urol* 2009; 62: 532-40.
23. Benjelloun el B, Souiki T, Yakla N, Ousadden A, Mazaz K, Louchi A, et al. Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality. *World J Em Surg* 2013; 8: 13. [\[CrossRef\]](#)

Endoskopik Retrosigmoid Suboksipital Yaklaşımla Pons-Serebellum Sisterna Anatomisinin İncelenmesi: Kadavra Çalışması

Examination of Pons-Cerebellum Cisterna Anatomy by Endoscopic Retrosigmoid Suboccipital Approach: Cadaveric Study

Furkan Diren¹ , Özcan Gayretli² , Halil Can³ , İlke Ali Gürses⁴ , Orhan Barlas⁵ 

¹Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Biruni Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Diren F, Gayretli Ö, Can H, Gürses İA, Barlas O. Examination of Pons-Cerebellum Cisterna Anatomy by Endoscopic Retrosigmoid Suboccipital Approach: Cadaveric Study. *JAREM* 2019; 9(3): 140-7.

ÖZ

Amaç: Endoskopik girişimler nöroşirürji uygulamalarında konvansiyel yöntemlerin yerini almaktadır. Bu çalışmanın amacı nöral ve vasküler yapıların pons-serebellum sisternası anatomisinin endoskopik retrosigmoid suboksipital yaklaşımla incelemek ve nöral-vasküler yapılar ile ilgili ölçümler yapmaktır.

Yöntemler: Çalışmada 5 adet insan kuru kadavrası kullanılarak, endoskopik retrosigmoid yaklaşımla pons-serebellum sisternası incelendi. Sisterna içindeki sinirlerin etrafındaki vasküler yapılar ile kranyektomi çapının boyutları, petrozal ven, trigeminal ve fasial-vestibulokoklear sinirlerin duraya olan uzaklıkları, sinirlerin boyları, trigeminal sinirin çapı ve sinirlerin birbirlerine ve petrozal vene olan uzaklıkları ölçüldü.

Bulgular: Dura ile petrozal ven, trigeminal sinir ve fasial-vestibulokoklear sinirler arasındaki mesafe sırasıyla 34-53 mm (ort. 43,5 mm), 46-62 mm (ort. 54,1 mm) ve 37-47 mm (ort. 42 mm) ölçüldü. Trigeminal sinirin çapı 1,27-3,27 mm (ort. 1,8 mm) olarak ölçüldü. Petrozal ven ile trigeminal sinir ve fasial-vestibulokoklear sinirler arasındaki mesafe sırasıyla 6-13 mm (ort. 9,5 mm) ve 6-12 mm (ort. 8,6 mm), trigeminal sinir ile fasial ve vestibulokoklear sinirler arasındaki mesafe 9-15 mm (ort. 10,1 mm) ölçüldü. Çalışmada kullanılan beş kadavrada, beş tane trigeminal sinire ve beş tane fasial-vestibulokoklear sinirlere arter teması izlendi.

Sonuç: Yapılan çalışmada, pons-serebellum sisternası ve sisternanın içindeki anatomik yapılar endoskopik olarak detaylı bir şekilde incelenebildi. Trigeminal sinire ve fasial-vestibulokoklear sinirlere sıklıkla damar basısı olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Kuru kadavra, neuroendoskopi, trigeminal nevralsi, pontocerebellar sisterna

ABSTRACT

Objective: Endoscopic interventions are rapidly replacing conventional methods in neurosurgical applications. The main purpose of this study was to examine the neurovascular structures in the pons-cerebellum cistern in detail through the endoscopic retrosigmoid suboccipital approach and to make morphometric measurements.

Methods: In five human dry cadavers, pons-cerebellum cisterna was examined by endoscopic retrosigmoid approach. Relations with the vascular structures surrounding the nerves, the dimensions of the craniectomy diameter, the distances of the petrosal vein and the trigeminal and facial-vestibulocochlear nerves to the dura, the length of the nerves, the diameter of the trigeminal nerves, and the distance between the nerves and petrosal vein were measured.

Results: The distances between the dura and the petrosal vein, trigeminal nerve and facial-vestibulocochlear nerves were 34–53 mm (mean, 43.5 mm), 46–62 mm (mean, 54.1 mm), and 37–47 mm (mean, 42 mm), respectively. The diameter of the trigeminal nerve was measured as 1.27–3.27 mm (mean, 1.8 mm). The distances between the petrosal vein and the trigeminal nerve and facial-vestibulocochlear nerves were 6–13 mm (mean, 9.5 mm) and 6–12 mm (mean, 8.6 mm), respectively, and the distance between the trigeminal nerve and facial-vestibulocochlear nerves was 9–15 mm (mean, 10.1 mm). Arterial compression was observed at the five trigeminal nerves and five fascial-vestibulocochlear nerves.

Conclusion: In this study, pons-cerebellum cistern and anatomical neurovascular structures in this place were able to examine with endoscope in detail. Vascular compression was frequently observed in trigeminal nerve and facial-vestibulocochlear nerves.

Keywords: Dry cadaver, neuroendoscopy, trigeminal neuralgia, pontocerebellar cistern

ORCID IDs of the authors: F.D. 0000-0001-6169-9722; Ö.G. 0000-0001-7958-3170; H.C. 0000-0001-9188-4662; İ.A.G. 0000-0001-9188-4662; O.B. 0000-0002-2757-4739.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Furkan Diren,
E-mail / E-posta: furkandiren@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received Date: 24.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 24.10.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2338

GİRİŞ

Nöroşirürjide ilk endoskop kullanımı 1910'da L'Espinasse, hidro-sefalili iki çocuk hastada sistoskop kullanarak koroid pleksusları yaktığını rapor etti (1, 2). 1917'de E. Doyen retrosigmoid suboksipital kranyektomi ile trigeminal sinir duysal köküne yönelik ilk endoskopik yaklaşımla retrogasserian nörotomi tanımlayıp, bu cerrahi girişime yönelik cerrahi enstrümanlar geliştirmiştir (2). İlerleyen yıllarda teknolojik gelişmelere paralel olarak endoskop kranyal ve spinal nöroşirürjikal cerrahilerde sıklıkla kullanılmaya başlandı. Paolo Cappabianca ve Enrico de Divitiis sellar ve parasellar diğer lezyonlara müdahale edebilmek için genişletilmiş endoskopik transnazal transsfenoidal yaklaşımı tanımlayıp, bu cerrahiye uygun cerrahi el aletleri tasarladılar (3, 4). 2002'de Shahinian ve ark. (5), trigeminal sinirin ilk tam endoskopik vasküler dekompresyonu ameliyatını yayınladılar. Son 10 yıl içinde bu yaklaşımlar çok daha popüler hale geldi, bu çalışma ile pons-serebellum sisternası ile içindeki nöral ve vasküler yapıların ve buraya endoskopik ulaşım yolunun anatomisinin ayrıntıları, bu yapıların boyutları ve birbirlerine olan mesafeleri ve pons-serebellum sisternasının ötesindeki sisternaların içinde bulunan anatomik yapıların görülebilirliği değerlendirilmiştir.

YÖNTEMLER

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalında erişkin 5 adet kuru kadavrada gerçekleştirildi. Çalışmada teleskoplar, endoskopi setleri ve mikrocerrahi el aletleri kullanıldı. Çalışmada 0° açılı, 2 mm çaplı, 26 cm uzunlukta ve 30° açılı, 2,9 mm çaplı, 30 cm uzunlukta Karl-Storz Hopkins II rijit endoskoplar kullanıldı. Endoskop çalışma kanülüne yerleştirildikten sonra çalışma kanülü içerisinden endoskopik mikro el aletleri kullanılarak disseksiyonlar yapıldı. Endoskop şaftlarının kendisi ve tasarlanmış olduğumuz milimetrik ölçekli kanallar (MÖK) kullanılarak ölçümler yapıldı.

Kadavralar, anatomi disseksiyon masasına prone olarak, başları masanın dışında kalacak şekilde yatırıldı. Yüzü çalışılacak sahanın karşı tarafına bakacak şekilde yaklaşık 30° döndürülerek pozisyonlandırıldı. Retrosigmoid suboksipital kranyektomi yapıldı ve kranyektomi çapları ölçüldü. Asterion ile transvers-sigmoid sinüs birleşim yeri arasındaki ilişkiye bakıldı. Endoskop, transvers-sigmoid sinüs birleşim yerine yakın açıklıktan minimal serebellar ekartasyon ile ilerletildi. Petrozal venin, petrozal ven kompleksine bağlandığı nokta ile dura arasındaki en yakın mesafe endoskop şaftı kullanılarak ölçüldü.

Temporal kemiğin posterior petroz bölgesi boyunca ilerleyerek, pons-serebellum sisternasının internal akustik meatus ile Cavum Meckelii'nin içerisinden dışarı doğru uzanan lateral duvarına, anterior serebellar hemisferin posterior kuadrangüler ve süperior semilunar lobulusu tarafından oluşturulan posterior duvarına, pons ve anterior pontin membran tarafından oluşturulan medial duvarına, tentoryal açıklığın altında ambient sisternadan ayıran ve süperior duvarı oluşturan lateral pontomezensefalik membrana, serebellomedullar sisternadan ayrılmasını sağlayan, inferiordaki araknoid duvarı oluşturan lateral pontomedüller membrana bakıldı. Trigeminal ve fasyal-vestibulokoklear sinirlerin duraya olan mesafeleri endoskop şaftı kullanılarak ölçüldü. Sisterna içinde, trigeminal sinirlerin Cavum Meckelii'den kök giriş bölgesine kadar olan uzunlukları, fasyal ve vestibulokoklear

sinirlerin meatus akustikus internus'dan kök giriş noktalarına kadar olan uzunlukları MÖK kullanılarak ölçüldü. Fasyal ve vestibulokoklear sinirlerin meatus akustikus internus'daki çıkış yerlerinden trigeminal sinirlerin Cavum Meckelii'deki çıkış yerlerine ve petrozal venlerin duraya giriş yerlerine olan en yakın mesafeleri MÖK kullanılarak ölçüldü. Trigeminal sinirlerin Cavum Meckelii'deki çıkış yerlerinden, petrozal venlerin duraya giriş yerlerine olan en yakın mesafeleri MÖK kullanılarak ölçüldü. Trigeminal ve fasyal-vestibulokoklear sinirlerin etrafındaki damarlar ile ilişkisine bakıldı. Abdusens sinirin sisterna içerisindeki kısmı, Dorello kanalına girişi ve anterior inferior serebellar arter ile ilişkisi incelendi. Anterior pontin membran kesilerek prepon-tin sisternaya, lateral pontomezensefalik membran kesilerek ambient sisternaya ve lateral pontomedüller membran kesilerek serebellomedullar sisternaya bakıldı.

BULGULAR

Kranyektomi çapları 17-25 mm (ortalama 19,1 mm) saptandı. Çalışma için kranyektomi çapının en az 17 mm olması gerektiği görüldü.

Transvers-sigmoid birleşkenin yeri ile asterion arasındaki mesafe ve yerleşim yeri ilişkisi değerlendirildiğinde; asterion ile transvers-sigmoid birleşkenin %70'nde komşu olduğu, %30'nda ise farklı lokalizasyonlarda bulunduğu görüldü. Bundan dolayı kranyektomi çapları ve insizyon uzunlukları değişiklik gösterdi.

Pons-serebellum sisternasını örten araknoid zarların yukarıdan aşağıya doğru devamlılık gösterdiği görüldü. Pons-serebellum sisternasının anterolateralinde, araknoid zarların içerisinde ilerleyen petrozal venin araknoid zarları delerek dışarı çıktığı ve süperior petrozal sinüse bağlandı görüldü. Petrozal venin bütün kadavralarda trigeminal sinirin süperolateralinde olduğu izlendi (Resim 1).

Sisterna içerisine girildiğinde petrozal ven, trigeminal sinir ve fasyal-vestibulokoklear sinirlerin duraya ve birbirlerine olan uzaklıkları ile trigeminal sinir ve fasyal-vestibulokoklear sinirlerin sisterna içerisindeki uzunlukları ölçüldü. Yapılan ölçümler Tablo 1'de listelendi.

Kurur kadavra dokularının genellikle atrofik olmasından dolayı pons-serebellum sisternasının duvarlarını oluşturan membranların büyük bir kısmı ve komşu sisternalardaki anatomik yapılar kolaylıkla görüntülendi.

Ambient sisterna içerisinde bulunan troklear sinirler, saydam bir tül görünümündeki lateral pontomezensefalik membranın arkasında görüldü (Resim 2).

Lateral serebellomedüller sisterna içindeki alt kranyal sinirler, lateral pontomedüller membranın arkasında görüntülendi.

İnterpedinküler sisternanın içerisinde, süperior serebellar ve posterior serebral arterlerin proksimal kısımları, kendi araknoid kılıfı içerisinde bulunan okulomotor sinirler görüntülendi (Resim 3).

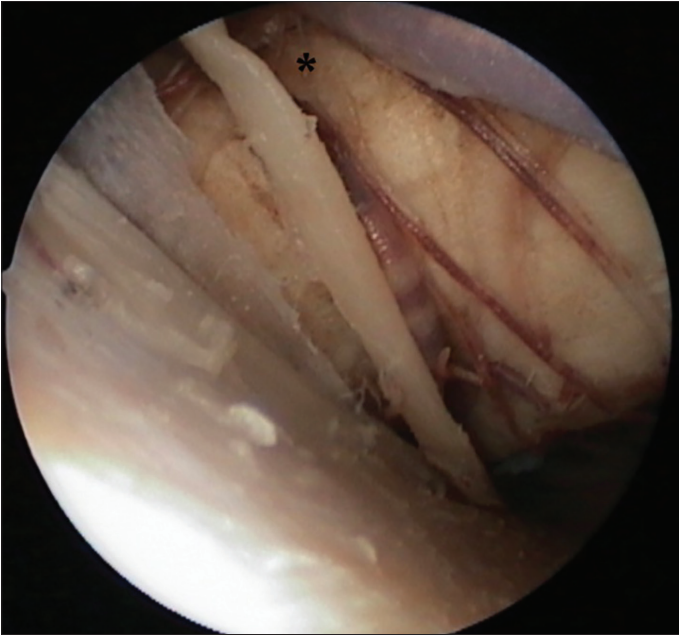
Trigeminal sinirler incelendiğinde; bir kadavrada, trigeminal sinirin etrafında boşluk bırakarak siniri çevrelemiş, geniş bir trigeminal sisterna görünümü izlenirken, diğerlerinde; trigeminal siniri sıkı sıkıya sarmış, ince araknoid zar ve bantlar şeklinde sisternal oluşumlar görüldü (Resim 4).



Resim 1. 0° teleskopla petrozal venin pons-serebellum sisternasına girişteki görüntüsü



Resim 3. İnterpedinküler sisternada bulunan anatomik yapıların görüntüsü (1; süperior serebellar arter, 2; posterior serebral arter, 3; okulomotor sinir)



Resim 2. 0° endoskoplama sol ambient sisterna içerisinde bulunan,* nervus troklearisin görüntüsü

10 trigeminal sinirin porsio majör ve porsio minör lifleri incelendiğinde; beş tanesinde porsio majör ve porsio minör liflerinin birbirinden ayrımı yapılabilirken, beş tanesinde ayrım yapılamadı (Resim 5).

Bir kadvrada, sol abduşens sinirinin içinden damar geçtiği (Resim 6), diğerlerinde ise sinirlerin yerinde olduğu izlendi.

Pons-serebellum sisternası içerisindeki süperior serebellar arterler incelendiğinde, superior serebellar arterlerden bir tanesi baziller arterden çift olarak çıktığı, üç tanesinin baziller arterden çıktıktan sonra trigeminal sinirin medialinde iki dala ayrıldığı

ve diğerlerinin trigeminal sinirin süperiorunda iki dala ayrıldığı görüldü. Süperior serebellar arterlerin, trigeminal sinirlerin en sık süperiorunda olduğu izlendi.

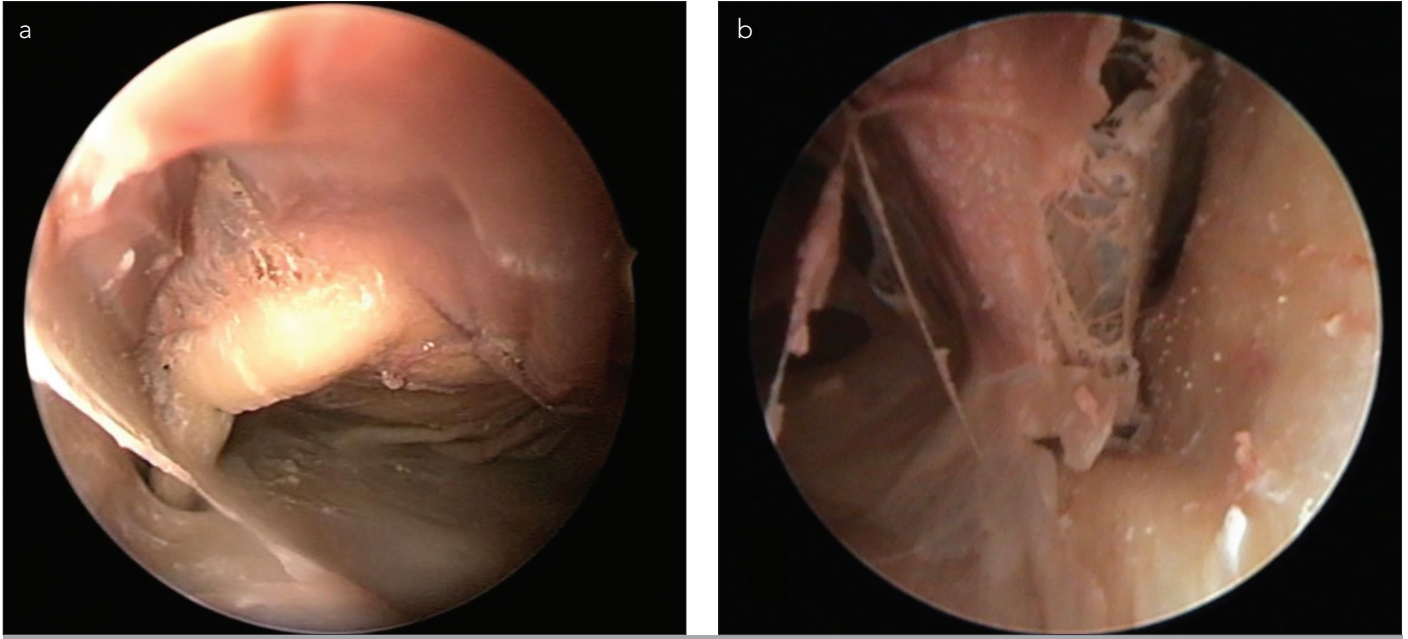
İncelenen pons-serebellum sisternalarının hepsinde anterior inferior serebellar arterlerin yerinden tek olarak çıktığı görüldü. Bir kadvrada labirentin arterin baziller arterden çıktığı izlenirken, diğerlerinde anterior inferior serebellar arterden çıktığı görüldü. Anterior inferior serebellar arterlerin, fasyal-vestibulokoklear sinirlerin en sık inferiorunda olduğu görüldü.

İncelenen 10 trigeminal sinirin beş tanesinde, altı tane damar basısı izlendi. Bunlardan ikisinde anterior inferior serebellar arter, üçünde süperior serebellar arter (Resim 7) ve birinde sinir hem anterior inferior serebellar arter hem de süperior serebellar arter tarafından basıya uğramıştı. Vasküler bası görülen trigeminal sinirlerin iki tanesi sağ ve üç tanesi sol tarafta idi.

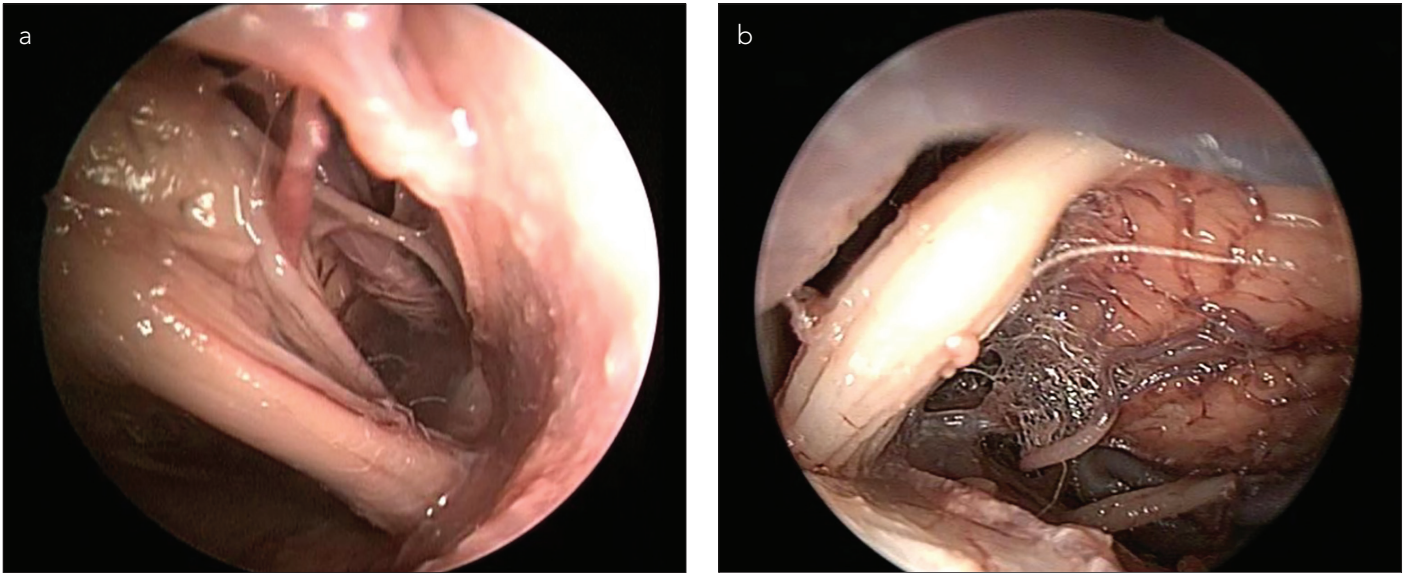
İncelenen fasyal ve vestibulokoklear sinirlerin, beş tanesinde vasküler kompresyon izlenirken, kompresyona sebep olan damarların anterior inferior serebellar arter olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Kuru kadvrada yapılan çalışma endoskopi eğitimi ve cerrahi uygulamaya yönelik değerlendirildiğinde kuru kadvraların eğitim açısından avantajları olmakla birlikte bir takım dezavantajları da olduğu görüldü. Endoskopik görüntülerin netliğinde bozulmaya sebep olan pons-serebellum sisternasına kan karışması ve BOS akışı, canlıdakinin aksine kuru kadvra beyinlerinde izlenmedi. Ayrıca kuru kadvra dokularının atrofik olması canlıya ve taze kadvralara göre daha geniş çalışma alanı sağladığı görüldü. Tüm bu faktörler endoskopik cerrahi eğitim aşamasında önemli avantajlar olarak saptandı. Formalin ile fikse edilmiş kuru kadvralara ait serebellar dokuların frajil olduğu ve serebellar ekartman esnasında kolaylıkla zarar görüp pons-serebellum sisternası içine döküldüğü görüldü. Bu durumda da çalışılan sahanın kirlenme-



Resim 4. a, b. 0°teleskopa, sol trigeminal siniri sıkı sıkıya saran trigeminal sisterna görüntüsü (a), 0°teleskopa, sağ, geniş trigeminal sisterna görüntüsü (b)



Resim 5. a, b. 00°teleskopa, sağ taraftan, trigeminal sinirin motor ve duysal köklerinin ayrımının yapıldığı görüntü (a), 30°teleskopa, sol taraftan, trigeminal sinirin motor ve duysal köklerinin ayrımının yapılamadığı görüntü (b)

si önemli bir dezavantaj olarak görüldü. Literatürde yazarların yapmış olduğu çalışmalarda, insanlarda endoskopik cerrahi girişim öncesinde O'Donoghue ve Cappabianca kadavrada çalışma yapılmasını (6, 7), Jarrahy ise canlı hayvan (domuz) modeli üzerinde çalışmayı önermiştir (8). Bu çalışmada edindiğimiz deneyim bize, önce endoskopik cerrahi prensiplerin ve çalışılacak bölge anatomisinin kuru kadavralarda öğrenilmesi ve akabinde hayvan modellerinde cerrahi becerinin geliştirilmesinin faydalı olacağını telkin etmiştir.

Pons-serebellum sisternasına yönelik cerrahi girişimlerde serebellumun çalışılan sahaya girmesini engellemek için genel olarak supin veya yan yatar pozisyonlar kullanılmaktadır (9, 10). Ka-

davralar yaptığımız çalışmada prone olarak pozisyonlandırıldı. Kuru kadavra beyinlerinin elastisitesinin ileri derecede azalmış olması ve dokuda kan akışının olmamasından dolayı serebellumun çalışılan sahaya sarkmadığı, pons-serebellum sisternasına endoskobun girişini ve yapılan çalışmayı zorlaştırmadığı görüldü. Ayrıca kadavraların prone pozisyonda çalışılacak masaya tespiti için ek bir gereç gerekmediğinden kadavralar masaya kolaylıkla yerleştirildi. Bunlardan dolayı kuru kadavrada endoskopik pons-serebellum sisterna incelemesinin prone pozisyonda yapılmasının çalışmayı teknik olarak daha kolaylaştırdığı görüldü.

Endoskopik retrosigmoid suboksipital yaklaşımla pons-serebellum sisternası ile ilgili kuru kadavra çalışmalarında kranyektomi

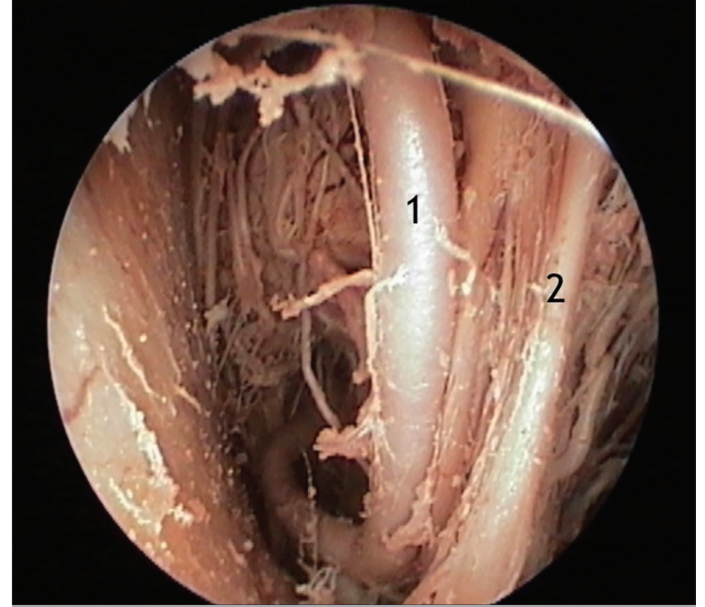


Resim 6. 0° teleskop ile sol taraf abducens sinirinin içinden geçen labirentin arter görüntüsü

çapının en az 17 mm olması gerektiği saptandı. Endoskop çalışma kanülüne yerleştirildikten sonra, 17 mm'den küçük kranyektomi yoluyla pons-serebellum sisternasına girildiğinde, endoskopun hareket kabiliyetinin kısıtlandığı ve disseksiyon aşamasında mikrokreatlere yeterli açı verilemediği görüldü. Endoskopik retrosigmoid yaklaşımda, 19 mm'lik kranyektominin endoskop ve el aletlerinin kullanılması için yeterli açıklığı sağladığı izlendi. Literatürde yazarların yapmış olduğu çalışmalarda da bununla ilgili benzer sonuçlar elde edilmiştir (11, 12).

Yaptığımız çalışmada pons-serebellum sisternasının endoskopik yaklaşımla incelenmesinin, daha küçük kranyektomi, minimal serebellar ekartman ve buna bağlı kranyal sinirlerde minimal gerilme, pons-serebellum sisternası içindeki Cavum Meckelii, internal akustik meatusun gibi anatomik yapıların içerisinde tam olarak görüntülenebilmiş olmasının mikroskobik yaklaşımlara göre daha avantajlı olduğunu düşündürmüştür. Literatürde yapılan çalışmalarda, kranyektominin küçük, serebellar ekartman ve kranyal sinirlerde çekilmenin minimal olmasına bağlı olarak yumuşak doku ve kranyal sinir hasarlarının daha az olduğu bildirilmiştir. Bunların neticesinde de daha az postoperatif ağrı ve daha çabuk iyileşme olduğu gösterilmiştir (13-18). Böylece hastaların hastanede kalış süreleri kısalmıştır (14, 15).

Endoskopik yaklaşımın mikroskobik yaklaşıma göre avantajları olduğu gibi bir takım dezavantajları da bulunmaktadır. Endoskoptan aktarılan görüntünün iki boyutlu olması, derinlik algısının bozulmasına sebep olmaktadır. Bir elle endoskop kullanılırken diğer elle el aleti kullanıldığından aynı anda iki el aleti kullanılamamaktadır. Endoskop ile alınan görüntü endoskopun ucundan elde ediliyor olmasından dolayı endoskop ucunun gerisindeki anatomik yapılar görüntülenememektedir. Bu durumda endoskop şaftının hareketleri ve el aletlerinin kullanımı sırasında endoskop ucunun gerisindeki anatomik yapılar zarar görebilmektedir. Dış ortam ısı ile kadavranın içindeki ısının farklı olmasından dolayı endoskop ucu buğu yapabilmektedir. Literatürde yayınlanan çalışmalarda, endoskopik cerrahi ile ilgili benzer dezavantajlardan bahsedilmiş olup, teknolojiye ilerlemelerle birlikte endoskop taşıyıcı ve yıkama sistemlerinin geliştirilmesi bu dezavantajların büyük kısmının önemli ölçüde aşılmasını sağlamıştır (14-17, 19, 20) (4, 5, 8, 9, 11, 12).



Resim 7. Trigeminal siniri komprese eden vasküler yapının 0° endoskop ile görüntüsü (1; superior serebellar arter, 2; trigeminal sinir)

Yaptığımız çalışmada asterionun konumu, %70 oranında transvers-sigmoid birleşke ile komşu olarak bulundu. Literatürde yayınlanmış olan çalışmalarda, toplumlara göre farklılık göstermekle birlikte asterion genel olarak transvers-sigmoid birleşke ile komşu olduğu gösterilmiştir. Asterionun transvers-sigmoid birleşkenin aşağısında yerleşmesi ise, transvers-sigmoid birleşkenin yukarısında yerleşmesine göre daha sık görülmüştür (21-24).

Çalışmada beş farklı kadavrada incelenen 10 tane petrozal venin 10 'unda trigeminal sinirlerin süperolateralinde olarak görüldü. Tanrıöver ve Rhoton'un 15 erişkin kadavrada, süperior petrozal ven kompleksinin süperior petrozal sinüse dökülme yeri ile ilgili yapmış olduğu çalışmadaki sınıflandırmada, internal akustik meatusun lateralinden sinüse dökülenler %19 (tip I), trigeminal sinirin "Cavum Meckelii" ye girdiği noktanın laterali ile fasyal sinirin internal akustik meatusa girdiği noktanın mediali arasından sinüse dökülenler %72 (tip II) ve "Cavum Meckelii" nin mediali veya yukarısından sinüse dökülenler %9 (tip III) olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda görmüş olduğumuz petrozal venler, Tanrıöver ve Rhoton'un yapmış olduğu sınıflandırmaya göre, trigeminal sinirin lateralindekileri gösteren tip I ve tip II süperior petrozal ven kompleksi grubuna uymaktadır (25). Bizim yapmış olduğumuz çalışmadaki bulgular, Tanrıöver ve Rhoton'un yapmış olduğu çalışmadaki bulgular ile çelişmektedir.

Abducens siniri, pons-serebellum sisternası içerisinde anterior inferior serebellar arterin önünde, trigeminal sinirin "Cavum Meckelii" ye girdiği yerin medialinde ve inferiorunda, fasyal sinirin medialinde ve süperiorunda, anterior pontin membranının lateralinde seyrettikten sonra "Dorello" kanalına girdiği görüldü. Rhoton'un posterior fossa sisternaları ile ilgili yapmış olduğu anatomik çalışmada abducens sinirinin pons-serebellum sisternasında anterior pontin membranının lateralinde seyrettiği görülmüştür (26). Yaşargil' in yapmış olduğu kranyal ameliyatlar sırasındaki subaraknoid sisternaların gözlemlerine dayalı çalışmada, abducens sinirinin prepontin sisternada bulunduğunu bildirmiştir (27).

Rhoton' un çalışması bizim çalışmamızı destekler nitelikte iken, Yaşargil' in çalışması bunun aksini göstermektedir.

Süperior serebellar arterlerin pons-serebellum sisternası içindeki kısmı, olguların %60'ında trigeminal sinirlerin süperomedialinde görüldü. Bir pons-serebellum sisternası incelemesinde arterin çift olarak çıktığı, üç tanesinde baziller arterler ile trigeminal sinirlerin mediali arasında bifurkasyon yaptığı ve altı tanesinde trigeminal siniri geçtikten sonra süperiorda bifurkasyon yaptığı izlendi. Trigeminal sinire, bifurkasyon yaptıktan sonraki dalları ile %20, bifurkasyon öncesindeki ana dal ile %20 oranında temas ettiği görüldü. Hardy ve Rhoton'un çalışmasında süperior serebellar arterlerin, olguların %52'sinde trigeminal sinirlere temas ettiği izlenmiştir. Bunların %36'sını arterin bifurkasyon yaptıktan sonraki dallar, %16'sını bifurkasyon öncesindeki ana dallar oluşturmuş. Süperior serebellar arterin, baziller arterden %92 tek dal olarak ve %8 çift dal veya dublike olarak çıktığı görülmüştür (28).

Anterior inferior serebellar arterlerin pons-serebellum sisternası içindeki kısmı, olguların % 40'ında fasyal-vestibulokoklear sinirlerin inferomedialinden, %10 olguda sinirlerin arasından geçtiği görüldü. Anterior inferior serebellar arterler olguların %20'sinde fasyal-vestibulokoklear sinirlerin üç tarafını dolaşarak seyrettiği izlendi. Kadavraların beşinde de anterior inferior serebellar arterlerin, baziller arterlerden tek dal olarak çıktığı görüldü. Han'ın 30 taze kadavrada yaptığı çalışmada anterior inferior serebellar arterler %43,3 olguda fasyal ve vestibulokoklear sinirlerin arasında; %15'inde sinirlerin etrafında görülmüştür (29). Yurtsever ve ark. (20) kadavra disseksiyonu ve 74 erişkin insanda kranyal MR incelemesini yaptıkları çalışmada, anterior inferior serebellar arterlerin kadavra disseksiyonlarının %32,5'inde, erişkin insanların kranyal MR incelemelerinin %34,5'inde fasyal ve vestibulokoklear sinirler arasında olduğu görülmüştür (30). Kim'in yaptığı çalışmada anterior inferior serebellar arterlerin %98,1 baziller arterden, %1,9 vertebral arterden doğduğu ve %92,3 tek dal, %7,7 çift dal olarak çıktığı görülmüştür (31). Martin ve ark. (24) yaptığı çalışmada anterior inferior serebellar arterlerin bütün kadavralarda baziller arterlerden ve %72 tek dal, %26 iki dal ve %2 üç dal olarak çıktığı görülmüştür (32).

Trigeminal sinirler ile vasküler yapıların ilişkisine bakıldığında, beş (%50) trigeminal sinire altı damar teması izlendi. Bunlardan dört tanesi süperior serebellar arter, iki tanesi anterior inferior serebellar arterdi. Kadavraların %10'unda sinire hem süperior serebellar arter hem de anterior inferior serebellar arter teması izlendi. Kadavraların %10'unda anterior inferior serebellar arterin sebep olduğu iki tarafta damar sinir teması izlendi. İncelenen 10 trigeminal sinirde venöz kompresyon izlenmedi. Sinirlerde ileri derecede itilme ve damarların kompresyonuna bağlı iz görülmedi. Rhoton'un yapmış olduğu taze kadavra çalışmasında olguların %60'ında damar-sinir teması izlenmiştir. Bunlardan %52'sinde damar temasının sebebi süperior serebellar arter, % 8'inde anterior inferior serebellar arter olarak saptanmıştır. Sinirlerde yer değişikliği veya oluklaşmanın yaygın olmadığı görülmüştür (28). Ramesh yüzünde ağrı öyküsü olmayan taze kadavralarda yapmış olduğu çalışmada olguların %39'unda trigeminal sinire damar teması görmüştür. Olgulardaki temas sebebi %23'ünde süperior serebellar arter, %7'sinde anterior inferior serebellar arter, %5'inde venöz damarlar olarak izlenmiştir. %11 olguda trigeminal sinirin yerinde değişiklik veya oluklaşma olduğu görülmüştür (33). Četković'in yapmış olduğu taze kadavra çalışmasında olguların

%56'sındatrigeminal sinire damar teması izlenmiştir. Temasın sebebi %24 petrozal ven, %20 süperior serebellar arterler ve %12 anterior inferior serebellar arterler olduğu görülmüştür. Sinirde distorsiyon veya oluklaşma izlenmemiştir (34). Jannetta'nın 20 taze kadavra ve 20 trigeminal nevrallili hastada yaptığı çalışmada trigeminal sinirlere, kadavralarda %25 arteryel temas, %10 arteryel kompresyon, %22,5 venöz temas, %10 venöz kompresyon izlenirken, trigeminal nevrallili hastalarda %5 arteryel temas, %80 arteryel kompresyon, %22,5 venöz temas, %20 venöz kompresyon izlenmiştir (35). Canbolat'ın trigeminal sinirin pons-serebellum sisternasındaki damar sinir ilişkileri ile ilgili, 50 taze kadavrada yapmış olduğu çalışmada, 40 tane trigeminal sinirde sinir-damar teması izlenmiştir. 14 tane sinirde bası ve distorsiyon tipinde temas görülmüştür. 10 kadavrada iki taraflı sinir-damar teması görülmüştür. 31'inde süperior serebellar arter, beşinde anterior inferior serebellar arter ve yedisinde petrozal ven ile sinir-damar teması izlenmiştir (36).

Ueda'nın fasyal ağrısı olmayıp herhangi bir sebepten ötürü kranyal MR görüntülemesi yapılmış olan popülasyonda yapmış olduğu çalışmada 286 tane trigeminal siniri değerlendirmiştir. Çalışmada olguların %28'inde sinirlerin damar teması izlenmiştir. Temasa sebep olan arteryel yapıların %79'unun sadece süperior serebellar arter, %10'unun anterior inferior serebellar arter, %4'ünün süperior serebellar arter ve anterior inferior serebellar arter, %8'inin birden çok süperior serebellar arter olduğu izlenmiştir (37). Miller'in 30 trigeminal nevralli hastası ve 15 fasyal ağrısı olmayan hastada yapmış olduğu çalışmada asemptomatik hastalardaki arteryel kompresyon %17, trigeminal nevrallili hastalarda aynı taraftaki arteryel kompresyon %57, karşı tarafta %43 olarak saptanmış. Asemptomatik hastalardaki venöz kompresyon %30, trigeminal nevrallili hastalarda aynı taraftaki venöz kompresyon %90, karşı taraftaki %60 olarak saptanmıştır. Arteryel kompresyondan sorumlu olan vasküler yapının süperior serebellar arter olduğu bulunmuştur. Tüm sinirlerde iki tane anterior inferior serebellar arterin ek olarak kompresyona sebep olduğu izlenmiştir. Trigeminal nevrallili hastalarda, semptomların bulunduğu taraftaki olguların %83'ünde trigeminal sinirlerde ileri derecede kompresyon (sinirin yerinde değişiklik veya sinirde oluklaşma) izlenmiştir (38). Peker'in fasyal ağrısı olmayan 100 kişide, 3 tesla MR ile yaptığı çalışmada toplam 200 trigeminal sinir değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılanların %83'ünde çift taraflı, %9'unda tek taraflı nörovasküler kompresyon izlenmiştir. Toplamda 200 trigeminal sinirin %87,5'inde nörovasküler kompresyon saptanmıştır. Nörovasküler kompresyona sebep olan damarların %86'sını arterlerin ve %14'ünü venlerin oluşturduğu görülmüştür (39).

Bizim çalışmamızda ve yazarların fasyal ağrısı olmayan kadavralarda yapmış olduğu çalışmalarda kadavraların yaklaşık %50'sinde trigeminal sinire vasküler temas olduğu görülmüştür (33-39).

Trigeminal nevrallinin mikrovasküler dekompresyonuyla ilgili serilere bakıldığında; Barker 1996'da 1185 trigeminal nevralli hastasının oluşturduğu mikrovasküler dekompresyon serilerini yayınlamıştır. Bu seride %75 süperior serebellar artere, %10 anterior inferior serebellar artere ve %68 venöz damarlara bağlı kompresyon saptanmıştır. 1204 mikrovasküler dekompresyon ameliyatında erken postoperatif başarı oranlarına bakıldığında tamamen düzelme %82 ve parsiyel düzelme %16, bir sene sonra ki başarı oranlarında tamamen düzelme %75, parsiyel düzelme

%9, 10 sene sonraki başarı oranları ise tamamen düzelme %64, parsiyel düzelme %4 olarak bildirilmiştir. 132 (%11) hastaya tekrar operasyon yapılmıştır. Bu operasyonlarda başı sebebi olarak genellikle venöz ve/veya küçük arteriyel yapılar bulunmuştur (40). Sindou ve ark. (33) yaptığı 579 hastalık çalışmada % 3,3 hastada damar-sinir teması görülmemiştir. Temasa neden olan damarların % 88'ini süperior serebellar arterlerin, %25,1'ini anterior inferior serebellar arterlerin ve %27,6'sını venöz damarların oluşturduğu saptanmıştır. Trigeminal nevralljili hastaların trigeminal sinirleri incelendiğinde %17,6 basit temas, %49,2 distorsiyon ve %33,2 oluklaşma görülmüştür. Ortalama 8 yıl takip edilen hastaların %76,1'inde tamamen düzelme görülmüştür. Pamir ve ark. (34)'nın trigeminal nevralljili hastaların uzun dönem takipleri ile ilgili yayınladıkları 90 hastalık seride %97'sinde trigeminal sinire damar basısı görülmüştür. Kompresyona sebep olan damarların %92'sinin (80 hastada) arterlerin, % 8'inin (7 hastada) venlerin oluşturduğu saptanmıştır. Hastaların %3'ünde kompresyon sebebinin araknoid bant veya adezyonlar olduğu görülmüştür. Trigeminal siniri komprese eden damarlara bakıldığında; 67 hastada süperior serebellar arter veya dalının, 10 hastada anterior inferior serebellar arterin ve üç hastada venöz damarların sorumlu olduğu görülmüştür. Üç hasta mikrovasküler dekompresyondan hiç fayda görmemiştir (74). Kabataş ve ark. (35)'nin tipik trigeminal nevrallji ağrısı olan 62 hastanın uzun dönem takipleri ile ilgili serilerinde; ameliyat sonrası erken dönemde, hastaların ağrılarındaki düzelme ile ilgili %87,1 mükemmel ve %1,6 iyi sonuçlar alınmıştır. 7 hastada düzelme olmaması üzerine 24-96 saat sonra ikinci operasyon yapılmış ve bu hastaların da hepsinde mükemmel sonuçlar alınmıştır. Birinci yıl kontrollerinde hastaların ağrılarında %83 mükemmel, %13,6 iyi, %3,4 kötü sonuç alındığı; onuncu yıl kontrollerinde %63,8 mükemmel, %26,8 iyi ve %4,9 kötü sonuç alındığı görülmüştür. Vakaların %46,8'inde sadece arterlerin ve %17,7'sinde sadece venlerin kompresyona sebep olduğu görülmüştür. Süperior serebellar arterin en sık kompresyona sebep olan damar olduğu izlenmiştir (41).

Trigeminal nevralljili hastaların endoskop yardımlı mikrovasküler dekompresyonu ile ilgili ilk vaka serisi 2000 yılında Shahinian ve ark. (13) tarafından yayınlandı. 21 hastadan oluşan seride trigeminal sinirlere 51 damar basısı saptanmıştır. Mikroskopik dekompresyon sonrası endoskop ile yapılan kontrolde %24 yetersiz dekompresyon olduğu görülmüştür. Hastalardaki damar basılarının 14 (%27) tanesi sadece endoskopta görüntülenebilmiştir. Magnan ve ark. (16)'nın yaptığı 42 trigeminal nevralljili hastanın endoskop yardımlı mikrovasküler dekompresyonu ile ilgili seride bütün hastalarda sinir damar ilişkisi gösterilmiştir. Olguların %64,3'ünde süperior serebellar arterler, %19'unda süperior serebellar arterler ve venler, %7,1'inde venler, %4,8'inde anterior inferior serebellar arterler, %2,4'ünde süperior serebellar arterler ve anterior inferior serebellar arterler trigeminal sinirdeki kompresyonun sebebi olarak saptanmıştır. Teo ve ark. (18)'nin yaptığı çalışmada bütün damar sinir ilişkileri endoskop yardımıyla görüntülenmiştir. 112 hastanın %33'ünde sinire basan damarlar mikroskopla ya yetersiz görülmüş (%25) ya da hiç görülememiştir (%8). Girişimlerin %15'inde mikroskopla yeterli bulunan dekompresyon, endoskop ile yetersiz bulunmuştur.

Kabil ve ark. (4)'nin 255 trigeminal nevralljili hastanın endoskopik dekompresyonu ile ilgili vaka serilerinde hastaların tamamında endoskopta damar sinir ilişkisi gösterilmiştir. Vasküler kompresyon

sebebi olarak %58,8 süperior serebellar arter, %11,8 süperior serebellar arter ve ven, %9,8 anterior inferior serebellar arter, %9,8 ven, %5,6 süperior serebellar arter ve anterior inferior serebellar arter, %3,9 anterior inferior serebellar arter ve ven bulunmuştur. Üçüncü ay kontrollerinde hastaların %95'inin tamamen düzeldiği, %5'inde yeterli düzelme olduğu ve %1'inin fayda görmediği saptanmıştır. Üçüncü yıl kontrollerinde %93'ünde tamamen düzelme, %5'inde yeterli düzelme ve %2'sinde düzelme olmadığı saptanmıştır (14).

SONUÇ

Pons-serebellum sisternasına yönelik yapılacak cerrahi girişimlerde endoskopik yaklaşımın yararlı olduğu görülmüştür. Her ne kadar bu gölgeye yönelik konvansiyonel yaklaşımlar bul- unsa da endoskopik yaklaşım bu bölgeyi daha detaylı görüntüleme imkanı sunduğundan gelecekte endoskopik yaklaşımlar daha büyük önem kazanacaktır. Endoskopik yaklaşımların daha başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için endoskopik anatomik çalışmaların ve bölge ile ilgili morfometrik ölçümlerin yapılarak nirengi noktalarının belirlenmesi önemlidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalından alınmıştır.

Hasta Onamı: Uygulanabilir değil.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - F.D., Ö.G., H.C., İ.A.G., O.B.; Tasarım - F.D., Ö.G., H.C., İ.A.G., O.B.; Denetleme - F.D., Ö.G., H.C., İ.A.G., O.B.; Kaynaklar - F.D., Ö.G., İ.A.G.; Malzemeler - F.D., Ö.G., İ.A.G.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - F.D., O.B.; Analiz ve /veya yorum - F.D., Ö.G., H.C., İ.A.G., O.B.; Literatür Taraması - F.D.; Yazıyı Yazan - F.D., O.B.; Eleştirel İnceleme - F.D., Ö.G., H.C., İ.A.G., O.B.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from Department of Anatomy, İstanbul University, İstanbul School of Medicine.

Informed Consent: N/A

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - F.D., Ö.G., H.C., İ.A.G., O.B.; Design - F.D., Ö.G., H.C., İ.A.G., O.B.; Supervision - F.D., Ö.G., H.C., İ.A.G., O.B.; Resources - F.D., Ö.G., İ.A.G.; Materials - F.D., Ö.G., İ.A.G.; Data Collection and/or Processing - F.D., O.B.; Analysis and/or Interpretation - F.D., Ö.G., H.C., İ.A.G., O.B.; Literature Search - F.D.; Writing Manuscript - F.D., O.B.; Critical Review - F.D., Ö.G., H.C., İ.A.G., O.B.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Rick Abbott History of neuroendoscopy. Neurosurg Clin N Am 2004; 15: 1-7. [CrossRef]
2. Doyen. Surgical therapeutics and operative technique. Bailliere, Tindall and Cox, editors London (1917). Vol. I: 599-60.
3. Prevedello DM, Doglietto F, Jane JA Jr, Jagannathan J, Han J, Laws ER Jr. History of endoscopic skull base surgery: its evolution and current reality. J Neurosurg 2007; 107: 206-13. [CrossRef]

4. Li KW, Nelson C, Suk I, Jallo GI. Neuroendoscopy: past, present, and future. *Neurosurg Focus* 2005; 19: 1-5. [\[CrossRef\]](#)
5. Jarrahy R, Eby JB, Cha ST, Shahinian HK. Full endoscopic vascular decompression of the trigeminal nerve. *Minim Invas Neurosurg* 2002; 45: 32-5. [\[CrossRef\]](#)
6. Gerard M, O'Donoghue, Paul O'Flynn. Endoscopic anatomy of the cerebello-pontine angle. *Am J Otol* 1993; 14: 122-5.
7. Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, de Divitiis E, Tschabitscher M. Endoscopic examination of the cerebellar pontine angle. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 387-91. [\[CrossRef\]](#)
8. El-Garem HF, Badr-El-Dine M, Talaat AM, Magnan J. Endoscopy as a tool in minimally invasivetrigeminal neuralgia surgery. *Otology Neurotol* 2002; 23: 132-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Kabil MS, Eby JB, Shahinian HK. Endoscopic vascular decompression versus micro-vascular decompression of the trigeminal nerve. *Minim Invas Neurosurg* 2005; 48: 207-12. [\[CrossRef\]](#)
10. Artz GJ, Hux FJ, Larouere MJ, Bojrab DJ, Babu S, Pieper DR. Endoscopic vascular decompression. *Otol Neurotol* 2008; 29: 995-1000. [\[CrossRef\]](#)
11. Yin X, Xi-ping L, De-min H, Jun Z, Hai-shan L, Jin-feng S. Anatomic structural study of cerebellopontine angle via endoscope. *Chin Med J* 2007; 120: 1836-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Chaynes P, Deguine O, Moscovici J, Fraysse B, Becue J, Lazorthes Y. Endoscopic anatomy of the cerebellopontine angle: a study in cadaver brains. *Neurosurg Focus* 1998; 5: e8. [\[CrossRef\]](#)
13. Jarrahy R, Berci G, Shahinian HK. Endoscope-assisted microvascular decompression of the trigeminal nerve. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:218-23. [\[CrossRef\]](#)
14. Uz A, Ugur HC, Tekdemir I. Is the asterion a reliable landmark for lateral approach to posterior fossae? *J Clin Neuro* 2001; 8: 146-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Srijit D, Rajesh S, Vijay K. Topographical anatomy of asterion by an innovative technique using transillumination and skiagram. *Chin Med J* 2007; 120: 1724-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Tanriover N, Abe H, Rhoton AL Jr, Kawashima M, Sanus GZ, Akar Z. Microsurgical anatomy of the superior petrosal venous complex: new classifications and implications for subtemporal transtentorial and retrosigmoid suprameatal approaches. *J Neurosurg* 2007; 106: 1041-50. [\[CrossRef\]](#)
17. Rak R, Sekhar LN, Stimac D, Hechl P. Endoscope-assisted microsurgery for microvascular compression syndromes. *Neurosurgery* 2004; 54: 876-83. [\[CrossRef\]](#)
18. Teo C, Nakaji P, Mobbs RJ. Endoscope-assisted microvascular decompression for trigeminal neuralgia: technical case report. *Neurosurgery* 2006; 59: 489-90.
19. Jarrahy R, Eby JB, Shahinian HK. A new powered endoscope holding arm for endoscopic surgery for the cranial base. *Minim Invas Neurosurg* 2002; 45: 189-92. [\[CrossRef\]](#)
20. Morita A, Shin M, Sekhar LN, Kirino T. Endoscopic microneurosurgery: usefulness and cost-effectiveness in the consecutive experience of 210 patients. *Neurosurgery* 2006; 58: 315-21. [\[CrossRef\]](#)
21. Mwachaka PM, Hassanali J, Odula PO. Anatomic Position of the Asterion in Kenyans for Posterolateral Surgical Approaches to Cranial Cavity. *Clinical Anatomy* 2010; 23: 30-3.
22. Ucerler H, Govsa F. Asterion as a surgical landmark for lateral cranial base approaches. *J Craniomaxillofacial Surg* 2006; 34: 415-20. [\[CrossRef\]](#)
23. Aysun U, Ugur H, Tekdemir I. Is the asterion a reliable landmark for lateral approach to posterior fossae? *J Clin Neuro* 2001; 8: 146-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Srijit D, Rajesh S, Vijay K. Topographical anatomy of asterion by an innovative technique using transillumination and skiagram. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 1724-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Tanriover N, Abe H, Rhoton AL Jr, Kawashima M, Sanus GZ, Akar Z. Microsurgical anatomy of the superior petrosal venous complex: new classifications and implications for subtemporal transtentorial and retrosigmoid suprameatal approaches. *J Neurosurg* 2007; 106: 1041-50. [\[CrossRef\]](#)
26. Rhoton AL. The Posterior Fossa Cisterns. *Neurosurgery* 2000; 47: 287-97. [\[CrossRef\]](#)
27. Yasargil MG, Kasdaglis K, Jain KK, Weber HP. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *J Neurosurg* 1976; 44: 298-302. [\[CrossRef\]](#)
28. Hardy DG, Rhoton AL. Microsurgical relationships of the superior cerebellar artery and trigeminal nerve. *J Neurosurg* 1978; 49: 669-78. [\[CrossRef\]](#)
29. Han J. Microanatomical relationships of the anterior inferior cerebellar artery and the facial nerve. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1990; 25: 133-4.
30. Yurtseven T, Savaş R, Koçak A, Turhan T, Aktaş EO, İşlekel S. Relationship between anterior inferior cerebellar artery and facial-vestibulocochlear nerve complex: an anatomical and magnetic resonance images correlation study. *Minim Invasive Neurosurg* 2004; 47: 306-11. [\[CrossRef\]](#)
31. Kim HN, Kim YH, Park IY, Kim GR, Chung IH. Variability of the surgical anatomy of the neurovascular complex of the cerebellopontine angle. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 288-96. [\[CrossRef\]](#)
32. Martin RG, Grant JL, Peace D, Theiss C, Rhoton AL Jr. Microsurgical relationships of the anterior inferior cerebellar artery and the facial-vestibulocochlear nerve complex. *Neurosurgery* 1980; 6: 483-507. [\[CrossRef\]](#)
33. Ramesh VG, Premkumar G. An anatomical study of the neurovascular relationships at the trigeminal root entry zone. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 934-6. [\[CrossRef\]](#)
34. Cetković M, Antunović V, Marinković S, Todorović V, Vitošević Z, Milisavljević M. Vasculature and neurovascular relationships of the trigeminal nerve root. *Acta Neurochir* 2011; 153: 1051-7. [\[CrossRef\]](#)
35. Haines SJ, Jannetta PJ, Zorub DS. Microvascular relations of the trigeminal nerve. *J. Neurosurg* 1980; 52: 381-6. [\[CrossRef\]](#)
36. Ali Tunçay Canbolat (1981). Nervus trigeminus kökünün pons seviyesinde nörovasküler komşulukları. Uzmanlık tezi.
37. Ueda F, Suzuki M, Fujinaga Y, Kadoya M, Takashima T. In vivo anatomical analysis of arterial contact with trigeminal nerve: detection with three-dimensional spoiled grass imaging. *Br J Radiol* 1999; 72: 838-45. [\[CrossRef\]](#)
38. Miller JP, Acar F, Hamilton BE, Burchiel KJ. Radiographic evaluation of trigeminal neurovascular compression in patients with and without trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2009; 110: 627-32. [\[CrossRef\]](#)
39. Peker S, Dinçer A, Necmettin Pamir M. Vascular compression of the trigeminal nerve is a frequent finding in asymptomatic individuals 3-T MR imaging of 200 trigeminal nerves using 3D CISS sequences. *Acta Neurochir* 2009; 151: 1081-8. [\[CrossRef\]](#)
40. Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 1996; 334: 1077-83. [\[CrossRef\]](#)
41. Kabatas S, Karasu A, Civelek E, Sabanci AP, Hepgul KT, Teng YD. Microvascular decompression as a surgical management for trigeminal neuralgia: long-term follow-up and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2009; 32: 87-94. [\[CrossRef\]](#)

Bruselloz Testis Apsesi: Olgu Sunumu

Brucellosis Testicular Abscess: Case Report

İlke Onur Kazaz , Ayhan Arslan , Ersagun Karagüzel 

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  roloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Cite this article as: Kazaz İO, Arslan A, Karagüzel E. Brucellosis Testicular Abscess: A Case Report. JAREM 2019; 9(3): 148-9.

 z

Bruselloz birçok organda bulgulara neden olabilen endemik zoonotik bir hastalıktır. Bruselloz etkeni gram negatif bir kokobasildir. Arap yarımadası, Akdeniz bölgesi, Hindistan, Orta ve Güney Amerika'da endemiktir. Bruselloz artrit, or it, hepatit, ensefalomyelit ve endokardite neden olabilir. Bruselloz, genitoüriner bulgulara neden olabilen ve birçok organı tutabilen enfeksiyöz bir hastalıktır. Etkilenen hastaların %5,7'sinde epididimoor it görülebilir. Epididimoor it sürecinde bruselloz ile ilişkili testiküler apseler çok nadirdir. Tanı testis ağrısı,   ilik, kızamıklık gibi or it semptomlarının varlığı, ateş, terleme, serolojik testler ve ultrasonografik bulgular ile konulur. Tedavide medikal tedavi, apse drenajı ve orşiektomi yapılabilir. Çalışmamızda, nadir görülen çoklu testis apseleri bulunan bir vaka sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, testis apsesi, epididimoor it

ABSTRACT

Brucellosis is an endemic zoonotic disease that can cause symptoms in multiple organs. Brucellosis is a type of gram-negative coccobacilli. This disease is endemic in the Arabian Peninsula, Mediterranean region, India, and Central and South America. Brucellosis can be caused due to arthritis, orchitis, hepatitis, encephalomyelitis, and endocarditis. It is a multi-organ infectious disease that can cause genitourinary symptoms. Epididymo-orchitis can be seen in 5.7% of the affected patients. Testicular abscesses associated with brucellosis are very rare. The disease is diagnosed by the presence of orchitis symptoms such as testicular pain, swelling and redness, fever, sweating, serological tests and ultrasonographic findings. Medical treatment, abscess drainage, and orchiectomy can be performed to treat brucellosis. In our study, a rare case of multiple testis abscesses was presented.

Keywords: Brucellosis, testicular abscesses, epididymo-orchitis

Giriş

Bruselloz endemik zoonotik bir hastalıktır. Bruselloz etkeni gram negatif kokobasil olan brucella bakterileridir. Arap yarımadası, Akdeniz bölgesi, Hindistan, Orta ve Güney Amerika'da endemiktir (1). En çok karşılaşılan brucella türleri; B. abortus, B. melitensis, B. suis, B. ovis, B. canis ve B. Neotoma'dır. Bu gram-negatif bakteriler domuz, sığır, keçi, koyun, köpek, yunus, balina, fok ve üç otu sıçanları dahil olmak üzere çok çeşitli karada ve suda yaşayan memelileri enfekte eder. İnsanlar tesad fı konakçıdır (2). Enfeksiyon, enfekte hayvan(koyun, keçi ve domuz)  r nlerinin tüketilmesi, enfekte hayvanla doğrudan temas, ya da enfeksiyöz aerosollerin solunması yoluyla insanlara bula ır. Bruselloz sıklıkla ateş, gece terlemeleri, artıralji, miyalji, bel ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, ba  ağrısı, ba  dönmesi, depresyon ve anoreksiya gibi akut belirtilerle kendini gösterir (3). Kronik bruselloz artrit, or it, hepatit, ensefalomyelit ve endokardite neden olabilir (2).

Bruselloz, genitoüriner bulgulara neden olabilen ve birçok organı tutabilen enfeksiyöz bir hastalıktır. Testis apseleri nadir görülen bruselloz komplikasyonudur (4). İnsan brusellozunun en sık görülen genitoüriner tutulumları; epididimoor it, prostatit, sistit, interstiyel nefrit, piyelonefrit, immünoglobülin A nefropati, eksudatif glomerülonefrit, böbrek ve testis apseleridir (5). Çalışmamızda, nadir görülen 42 ya ında çoklu testis apseleri bulunan bir vaka sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kırk iki ya ında erkek hasta her iki testiste ağrı ve   ilik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde her iki testiste   ilik, kızamıklık ve palpasyonla ağrı bulguları saptandı. Anamnezinde koyun besleme ve çiğ sütten hazırlanmış peynir tüketme  yk    mevcuttu. Hastaya skrotal ultrasonografik (USG) görüntüleme yapıldı. Skrotal USG' de sol testis alt polde 25x15 mm ve 12x7 mm boyutlarında kalın duvarlı santral hipoekoik periferel kanlanma gösteren koleksiyonlar (apse) tespit edildi. Kan biyokimyasında eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerleri yüksek bulundu. Hemogramda lökositoz tespit edildi. Hastadan yazılı onam alındıktan sonra servise yatırıldı. Hastanın sol testisinde bulunan 2 adet abse cerrahi debridmanla uygulanarak drene edildi. Apседen alınan  r n ler kültür istemi ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Abse  r n lerinden yapılan kültürde "Brucella melitensis"  remesi saptandı. Serolojik testlerden Rose Bengal testinde sonuç pozitif (+) olarak bulundu. Aynı kandan yapılan Brucella T p Aglutinasyon test sonucu da pozitif (titre: 1/640) olarak saptandı. Hastaya Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı  nerileri doğrultusunda doksisisiklin (2x100 mg) ve rifampisin (1x600 mg) tedavisi ba landı. İkili antibiyotik tedavisine altı hafta boyunca devam edildi. Altıncı haftanın sonunda hastaya kontrol USG ile görüntüleme yapıldı. USG' de abse ve or it bulgusu saptanmadı. Kontrol biyokimya ve hemogram tetkiki,

ORCID IDs of the authors: İ.O.K. 0000-0002-2106-0016; A.A. 0000-0001-9779-4297; E.K. 0000-0003-4270-0147.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayhan Arslan,
E-mail / E-posta: ayhanarslan128@gmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 06.06.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 27.08.2018
  Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
  Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2205

eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerlerinin normal seviyelerde olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

Bruselloz birden fazla organı tutabilen bulaşıcı bir hastalıktır. Akdeniz, Arap Körfezi, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da endemiktir (4). Bruselloz en yüksek oranda mezbahada çalışan işçiler, hayvancılıkla uğraşan kişiler, çobanlar, veteriner hekimler ve pastörize edilmemiş çiğ süt içen veya çiğ süttten yapılmış peynirleri tüketenlerde görülür (6). Brusellozun en sık görülen klinik bulguları ateş, terleme ve osteoartiküler tutulum şeklindedir. Genitouriner sistem tutulumu, fokal brusellozun en sık görüldüğü ikinci bölgedir. Etkilenen hastaların %5,7'sinde epididimoorşit görülebilir. Epididimoorşit sürecinde bruselloz ile ilişkili testiküler apseler çok nadirdir (7). Mevcut literatür incelendiğinde dokuz adet testis apsesi vakası saptanmıştır. Bunların altısına orşiektomi, ikisine apse drenajı ve birine de sadece Tanı; testis ağrısı, şişlik ve kızarıklık gibi orşit semptomlarının varlığı, ateş ve terleme, serolojik testler ve ultrasonografik bulgular, ile konulur (1). Kan kültüründe *Brucella* cinsi bakterinin organizmalarının bulunması tanıyı destekler ve kan kültürü için daima birden fazla örnek alınmalıdır. Sürekli bakteriyemi ve birden fazla kan kültüründe pozitiflik saptanması, *Brucella* türlerine bağlı enfeksiyonlarda tipik bir bulgudur (8). Anamnez ve fizik muayene yanı sıra bruselloz tanısı için bazı testler (rose bengal, tüp aglütinasyonu, Coombs testi, kan kültürü) gereklidir (9). Kan kültürü bruselloz için altın standart tanı yöntemidir. Fakat kültür inkübasyon sürelerinin uzun olması, biyogüvenlik düzey 3 risk grubunda yer alan patojen olması, antibiyotik kullanımı, kültür ortamı ve uzman ve deneyimli personel gerektirmesi sebebiyle kültürde üretme zorlukları vardır (10, 11). Kronik vakalarda bakteri izolasyonu genellikle başarısızdır ya da uzun zaman alır. Kronik vakalarda kan kültürü pozitiflik oranları %10-%20 civarlarındadır. Subakut vakalarda kan kültüründe pozitiflik oranları %40-%70'dir (12). Kültür testinin bu kısıtlamaları sebebiyle bazı serolojik testler kullanılmaktadır. Rose Bengal testi, serum aglütinasyon testi (SAT), antiglobulin veya Coombs testi, mikroaglutinasyon testi (MAT), Brucellacapt, enzim ile immünosorbent testi (ELISA) ve Dolaylı floresan antikor testi (IFA) gibi testler kullanılmaktadır. (10, 12) Rose Bengal testi bir tarama testi olarak kullanılır ve duyarlılık oranı %99 civarlarındadır. Rose bengal testinde pozitif bulunan örnekler SAT ile doğrulanmalıdır. Rose Bengal ve SAT'de, lipopolisakkaridler *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Francisella* gibi Gram-negatif bakterilerle çapraz reaktivite gösterebilir (13). SAT değerinin 1/160 titreden yüksek olması ve kan kültürü pozitifliği tanı için önemli bir bulgudur (9) Serum antikorlarının yüksek miktarlarda bulunmasıyla prezon fenomenide denilen durumda aglütinasyon maskelenebilir ve SAT negatif çıkabilir (12). ELISA, IFA, PCR hızlı ve duyarlılığı yüksek diğer testlerdir (10-13). Dünya Sağlık Örgütü bruselloz tedavisi için oral doksisisiklin (200 mg/gün) ve streptomisin (intramüsküler 1 g/gün) ile 45 günlük bir tedavi önermektedir. Bu tedavi önerisine alternatif olarak 45 gün boyunca oral rifampisin (15 mg/kg/gün=600-800 mg) ve doksisisiklin (200 mg/gün) kullanılabileceği bildirilmektedir (6, 9, 14, 15).

SONUÇ

Endemik bölgelerde skrotal hastalıkların tanısında bruselloz hastalığı göz ardı edilmemelidir. Testis apsesi etiolojisinde bruselloz nadir görülmesine karşın akılda tutulması gereken önemli bir enfeksiyöz hastalıktır.

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastadan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İ.O.K., A.A., E.K.; Tasarım - İ.O.K., A.A., E.K.; Denetleme - İ.O.K., A.A., E.K.; Kaynaklar - İ.O.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - İ.O.K., A.A.; Analiz ve /veya yorum - E.K.; Literatür Taraması - A.A.; Yazıyı Yazan - İ.O.K., A.A.; Eleştirel İnceleme - E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - İ.O.K., A.A., E.K.; Design - İ.O.K., A.A., E.K.; Supervision - İ.O.K., A.A., E.K.; Resources - İ.O.K.; Data Collection and/or Processing - İ.O.K., A.A.; Analysis and/or Interpretation - E.K.; Literature Search - A.A.; Writing Manuscript - İ.O.K., A.A.; Critical Review - E.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Savasci U, Zor M, Karakas A, Aydin E, Kocaaslan R, Oren NC, et al. Brucellar epididymo-orchitis: a retrospective multicenter study of 28 cases and review of the literature. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12: 667-72. [CrossRef]
2. de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, Rossetti CA, Adams LG. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of *Brucella*-host interactions. *Am J Pathol* 2015; 185: 1505-17. [CrossRef]
3. Arapovic J, Spicic S, Ostojic M, Duvnjak S, Arapovic M, Nikolic J, et al. Epidemiological, Clinical and Molecular Characterization of Human Brucellosis in Bosnia and Herzegovina - An Ongoing Brucellosis Outbreak. *Acta Med Acad* 2018; 47: 50-60.
4. Tahaine S, Mughli RA, Hakami HI, Al-Faham MI. Conservative treatment for *Brucella* testicular abscesses: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J* 2015; 9: 679-82. [CrossRef]
5. Bosilkovski M, Kamiloski V, Miskova S, Balalovski D, Kotevska V, Petrovski M. Testicular infection in brucellosis: Report of 34 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2018; 51: 82-7. [CrossRef]
6. Hizli F, Uygur MC. Brucella orchitis: a rare cause of testicular mass: report of a case. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 637-9. [CrossRef]
7. Kaya F, Kocyigit A, Kaya C, Turkcuer I, Serinken M, Karabulut N. Brucellar Testicular Abscess Presenting as a Testicular Mass: Can Color Doppler Sonography be used in Differentiation? *Turk J Emerg Med* 2015; 15: 43-6. [CrossRef]
8. Navarro-Martinez A, Solera J, Corredoira J, Beato JL, Alfaro EM, Atienzar M, et al. Epididymo-orchitis Due to *Brucella melitensis*: A Retrospective Study of 59 Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 2017-22. [CrossRef]
9. Aydemir H, Budak G, Budak S, Celik O, Yalbuздag O, Keles I. Different presentation types of primary *Brucella* epididymo-orchitis. *Arch Ital Urol Androl* 2015; 87: 151-3. [CrossRef]
10. Golshani M, Buozari S. A review of Brucellosis in Iran: Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis, Control, and Prevention. *Iran Biomed J* 2017; 21: 349-59.
11. Kocman EE, Erensoy MS, Tasbakan M, Ciceklioglu M. Comparison of standard agglutination tests, enzyme immunoassay, and Coombs gel test used in laboratory diagnosis of human brucellosis. *Turk J Med Sci* 2018; 48: 62-7. [CrossRef]
12. Ulu-Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2013; 8: 34-41. [CrossRef]
13. Mohseni K, Mirnejad R, Piranfar V, Mirkalantari S. A Comparative Evaluation of ELISA, PCR, and Serum Agglutination Tests For Diagnosis of *Brucella* Using Human Serum. *Iran J Pathol* 2017; 12: 371-6.
14. Akinci E, Bodur H, Cevik MA, Erbay A, Eren SS, Ziranman I, et al. A complication of brucellosis: epididymo-orchitis. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 171-7. [CrossRef]
15. Stamatou K, Polyzois K, Dahanis S, Lambou T, Skolarikos A. *Brucella melitensis*: a rarely suspected cause of infections of genitalia and the lower urinary tract. *Braz J Infect Dis* 2009; 13: 86-9. [CrossRef]

Wolman Hastalığında Yeni Bir Mutasyon: Olgu Sunumu

A New Mutation in Diagnosis of Wolman Disease: Case Report

Mehmet Şerif Cansever¹ , Mine Aslan³ , Tanyel Zübarioğlu² 

¹Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, Tekirdağ, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Kliniği, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Cansever MŞ, Aslan M, Zübarioğlu T. A New Mutation in Diagnosis of Wolman Disease: Case Report. JAREM 2019; 9(3): 150-2.

ÖZ

Wolman hastalığı kolesterol ester ve trigliseridlerin hidrolizinden sorumlu lizozomal asit lipaz (LAL) enzim aktivitesindeki kayıp sonucunda ortaya çıkar. Kusma, ishal, azalmış tartı alımı, hepatomegali ile karakterize olup erken süt çocukluğu döneminde ölümle sonuçlanır. Hastalığın kesin tanısı LIPA geninin moleküler analizi ile konulur. LIPA genine ait nokta mutasyonlar, insersiyon ve delesyonlar gibi farklı mutasyonlar bildirilmiş olup, Wolman hastalığında çerçeve kayma mutasyonları nadiren görülmektedir.

Bu yazıda LIPA gen analizi ile Wolman hastalığının kesin tanısı konulan 18 günlük bir kız hasta sunulmuştur. Moleküler analiz sonucunda literatürde daha önce bildirilmemiş bir çerçeve kayma mutasyonu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Wolman hastalığı, LIPA geni, Lizozomal asit lipaz

ABSTRACT

Wolman disease (WD) is caused by the complete loss of lysosomal acid lipase (LAL) activity that is essential for hydrolysis of cholesterol esters and triglycerides. It presents with vomiting, diarrhea, poor weight gain, and hepatomegaly subsequently leading to death in infancy. Definite diagnosis is based on genetic confirmation by the LIPA gene sequencing. Several types of mutations, including point mutations, insertions, and deletions, have been reported in LIPA gene. Frameshift mutations are not frequently showed in WD.

Here, an 18-day-old female patient in whom the definite diagnosis was made by the LIPA gene sequencing is reported. Genetic analysis resulted in a novel frameshift mutation that has not been reported before.

Keywords: Wolman disease, LIPA gene, lysosomal acid lipase

GİRİŞ

Wolman hastalığı, lizozomal asit lipaz (LAL) enzim aktivitesinin yüzde birden az olduğu durumlarda ortaya çıkıp, kusma, ishal, tartı alımında azalma, hepatosplenomegali ve yaşamın ilk aylarında başlayan karaciğer yetersizliği ile karakterizedir (1). LAL enzimi, kolesterol esterlerinin ve trigliseridlerin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör aracılı endositozunun ardından başlayan hidrolizinden sorumlu temel enzimdir. 10q23.2-q23.3 kromozomunda yer alan LIPA genine ait mutasyonlar LAL enzim aktivitesinde kayıpla sonuçlanır. Azalmış enzim aktivitesi Wolman hastalığı ve kolesterol ester depo hastalığı olmak üzere otozomal resesif kalıtılan iki ayrı klinik tabloya yol açar (1). Günümüzde LIPA genine ait kırktan fazla mutasyon tanımlanmıştır (2, 3). Hastalıkta, kolesterol esterlerinin ve trigliseridlerin depolanması ilerleyici karaciğer fibrozuna yol açarak erken süt çocukluğu döneminde ölümle sonuçlanır (4). Wolman hastalığının kesin tanısı lökositlerde ya da fibroblastlarda LAL enzim aktivitesinin ölçülmesi ve LIPA gen analizi ile konulur (2, 5, 6).

Bu yazıda, karaciğer yetmezliği ile kaybedilen, LIPA gen analizi ile Wolman hastalığı tanısı alan ve literatürde daha önce bildirilmemiş bir mutasyon saptanan bir kız hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On sekiz günlük kız hasta hepatosplenomegali ve transaminaz yüksekliği nedeni ile getirildi. Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan anne babanın beşinci çocuğu olarak doğmuştu. Ailenin ilk iki çocuğunda da yaşamlarının 20. gününde başlayan karın şişliği, kusma, tartı alımında azalma olduğu öğrenildi. İlk çocukları üç aylıkken ileri tetkik yapılamadan kaybedilirken, ikinci çocuklarını da benzer yakınmalarla 48 günlükken kaybettikleri ve postmortem karaciğer biyopsi materyallerinin histopatolojik incelenmesinde belirgin fibrozis ve hepatik yağlanma tespit edildiği öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde yüz görünümü hafif kabaydı, belirgin karın şişliği ile umbilikal hernisi mevcuttu. Karaciğer ve dalak kot altında sırasıyla 6 ve 4 cm ele gelmekteydi.

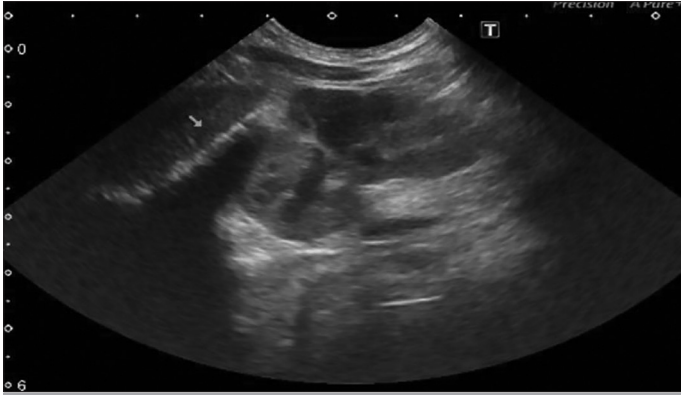
Laboratuvar tetkiklerinde plazma trigliserid (253 mg/dL, N:30-100 mg/dL) ve total kolesterol (188 mg/dL, N:<170 mg/dL) seviyelerindeki artışın eşlik ettiği belirgin yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü (7 mg/dL, N:40-60 mg/dL) saptandı. Plazma lipoprotein elektroforezinde alfa fraksiyonundaki düşüklük dikkat

ORCID IDs of the authors: M.Ş.C. 0000-0003-3315-5124; M.A. 0000-0003-2289-9777; T.Z. 0000-0002-7159-4008.

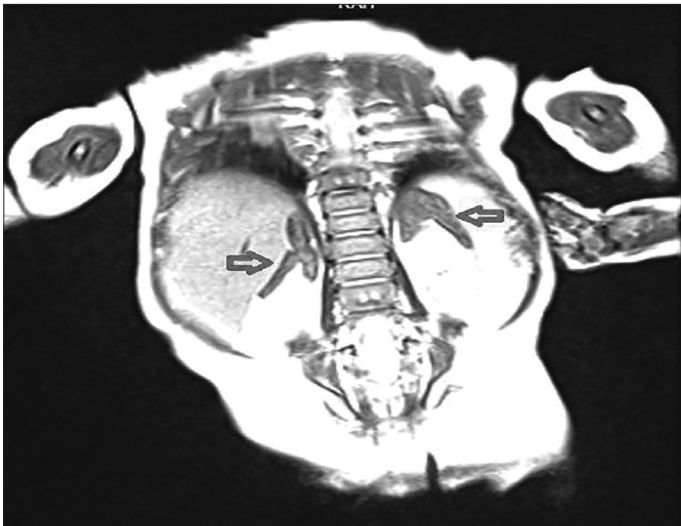


Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Tanyel Zübarioğlu,
E-mail / E-posta: tanyel0554@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received Date: 23.06.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 15.08.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2221



Resim 1. Hastaya ait batın ultrasonografi görüntüsü: hepatosplenomegali ve bilateral sürrenal kalsifikasyonu



Resim 2. Hastaya ait batın manyetik rezonans görüntüsü: karaciğer, dalak ve sürrenal bezlerde büyüme

çekiciydi. Transaminaz düzeylerinde SGOT 125 U/L, SGPT 42 U/L, GGT 55 U/L, ALP 418 U/L, total bilirubin 5,2 mg/dL, total protein 4,4 gr/dL olan hastanın albümin düzeyi 3 gr/dL ölçüldü. Hematolojik tetkikleri ve koagülasyon testleri normaldi. Kan aminoasit analizi, tandem ms ile asil karnitin analizi, idrarda organik asit analizi, amonyak ve laktat düzeyleri normaldi. Batın ultrasonografisinde karaciğer ve dalak büyüklüğü ile her iki sürrenal bezde kalsifikasyon saptandı (Resim 1). Abdominal manyetik rezonans görüntülemesinde karaciğer ve dalak büyüklüğüne eşlik eden sürrenal bezlerde ileri derecede genişleme ve sürrenal bezlerde kalsifikasyon tespit edildi (Resim 2). Kuru kart örneğinde LAL enzim aktivitesi 0,02 nmol/punch/saat'in altında (N: 0,37-2,30) ölçülen hastada sonuç Wolman hastalığı ile uyumluydu. LIPA gen analizinde homozigot p.Q165Pfs*25 (c.493_494insC) mutasyonu saptandı. Saptanan mutasyon çerçeve kayması mutasyonu olup daha önce literatürde bildirilmemiş bir mutasyondur. Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın anne ve babasından alınmıştır.

TARTIŞMA

Lizozomal asit lipaz enzim eksikliği Wolman hastalığı ve kolesterol ester depo hastalığı olmak üzere iki ayrı klinik tabloda görülmektedir. Wolman hastalığı; gelişme geriliği, karaciğer ve

dalak büyüklüğü ve erken çocukluk çağında karaciğer yetersizliği ile karakterizedir (1).

Fonksiyonel LAL aktivitesini kodlayan LIPA geni, 10q23.2-q23.3 kromozomunda yerleşmiş olup, günümüzde Wolman hastalığı ile kolesterol ester depo hastalığına yol açan yaklaşık 40 mutasyon saptanmıştır (2, 3, 5). Etkilenen hastalarda sıklıkla aile içinde aktarılan homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonlar mevcuttur (7-9). Kolesterol ester depo hastalığında en sık görülen mutasyon ekson 8'in bağlantı noktasında yer alan guanin adenin dönüşüm noktasının olduğu bölgededir. Mutasyonlar ekson atlanması ile sonuçlanıp en sık görülen mutasyonların E8SJM (c.894G>A; p.delS275_Q298; IVS8^{1G>A}) mutasyonları olduğu bildirilmektedir. Belirtilen mutasyon son literatürlerde E8SJM^{1G>A} mutasyonu olarak adlandırılmıştır. E8SJM^{1G>A} mutasyonu sadece kolesterol ester depo hastalarında gösterilmiş olup, ilgili mutasyonda rezidü LAL aktivitesi varlığını korumaktadır. 8. ekson bağlantı noktası mutasyonları olan E8SJM^{1G>A} ve E8SJM^{3C>T} ise sadece Wolman hastalığında gösterilmiş olup LAL aktivitesinde tam kayıp ile sonuçlanmaktadır (10).

Hastamızda, LIPA genine ait yapılan moleküler analizde, literatürde daha önce bildirilmeyen homozigot p.Q165Pfs*25 (c.493_494insC) mutasyonunu saptadık. Wolman hastalığında nadir görülen bir mutasyon tipi olan çerçeve kayması mutasyonudur.

SONUÇ

Wolman hastalığı ilerleyici karaciğer fibrozisinin ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulmalıdır. Kesin tanı LIPA gen analizi ile konulur. Halen kesin bir fenotip-genotip ilişkisinin olmaması nedeniyle, yeni mutasyonların bildirimi hastalığın klinik çeşitliliği ile ilgili bilgi sağlayacaktır.

Hasta Onamı: Çalışmaya katılan hastanın ailesinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.Ş.C., M.A., T.Z.; Tasarım - M.Ş.C., M.A., T.Z.; Denetleme - M.Ş.C., M.A., T.Z.; Kaynaklar - M.Ş.C., M.A.; Analiz ve/veya yorum - T.Z.; Literatür taraması - T.Z.; Yazı yazar - M.Ş.C., T.Z.; Eleştirel inceleme - T.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written and verbal informed consent was obtained from parents of the patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.Ş.C., M.A., T.Z.; Design - M.Ş.C., M.A., T.Z.; Supervision - M.Ş.C., M.A., T.Z.; Resources - M.Ş.C., M.A.; Analysis and/or Interpretation - T.Z.; Literature Search - T.Z.; Writing Manuscript - M.Ş.C., T.Z.; Critical Review - T.Z.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Assmann G, Seedorf U. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesterol ester storage disease. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 2001 McGraw Hill Inc.: New York. p. 3551-72.
2. Stitzel NO, Fouchier SW, Sjouke B, Peloso GM, Moscoso AM, Auer PL, et al. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2909-14. [\[CrossRef\]](#)
3. Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejaco C, et al. A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. *J Hepatol* 1997; 27: 744-50. [\[CrossRef\]](#)
4. Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract* 2004; 200: 231-40. [\[CrossRef\]](#)
5. Aslanidis C, Ries S, Fehrer P, Buchler C, Klima H, Schmitz G. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics* 1996; 33: 85-93. [\[CrossRef\]](#)
6. Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1207-10. [\[CrossRef\]](#)
7. Ries S, Aslanidis C, Fehrer P, Carel JC, Gendrel D, Schmitz G. A new mutation in the gene for lysosomal acid lipase leads to Wolman disease in an African kindred. *J Lipid Res* 1996; 37: 1761-5.
8. Fujiyama J, Sakuraba H, Kuriyama M, Fujita T, Nagata K, Nakagawa H, et al. A new mutation (LIPA Tyr22X) of lysosomal acid lipase gene in a Japanese patient with Wolman disease. *Hum Mutat* 1996; 8: 377-80. [\[CrossRef\]](#)
9. Mayatepek E, Seedorf U, Wiebusch H, Lenhart H, Assmann G. Fatal genetic defect causing Wolman disease. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 93-4. [\[CrossRef\]](#)
10. Ameis D, Brockmann G, Knoblich R, Merkel M, Ostlund RE Jr, Yang JW, et al. A 5' splice-region mutation and a dinucleotide deletion in the lysosomal acid lipase gene in two patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 1995; 36: 241-50.

