

# Assessment of inhaler technique and treatment compliance of hospitalized patients and outpatients in a university hospital

Bir üniversite hastanesinde poliklinik hastaları ve yatan hastalarda inhaler tekniği ve tedaviye uyumun değerlendirilmesi

Elif Şen<sup>1</sup>, Uğur Gönüllü<sup>1</sup>, Zuhale Ekici<sup>2</sup>, Nazmiye Kurşun<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Chest Diseases Department, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Chest Diseases Department, Başkent University, Konya, Turkey

<sup>3</sup>Biostatistics Department, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

**Aim:** The inhalation route is widely used for the treatment of obstructive lung diseases. It is considered that inadequate inhaler technique is the leading cause of therapy failure. This study was aimed to evaluate the parameters on adequate inhaler technique (IT) and treatment compliance of patients.

**Materials and Methods:** A questionnaire was applied to 200 patients with obstructive lung disease (55 hospitalized and 145 outpatients) who were using inhaler devices in a chest diseases department of a university hospital.

**Results:** In outpatient and hospitalized groups, the most selected form of inhaler therapy was metered dose inhaler (MDI). Younger patients were using inhaler devices more correctly than older ones ( $p<0.05$ ). There was a positive relationship between the duration of therapy and proper IT ( $p<0.05$ ). An initial education of inhaler usage and proper IT were also statistically associated ( $p<0.001$ ). There was no relationship between the educational level of patients and proper IT, awareness of the diagnosis and maintenance of inhaler therapy. The relations between the number of hospitalization and correct application technique, awareness of the diagnosis and maintenance of inhaler therapy were significant in hospitalized patients. Patients who know their diagnosis, were using inhaler devices correctly.

**Conclusion:** The inhaler technique can be improved with an initial instruction of usage in these patients. The educational level of the patient may not influence the correct application rate without an adequate initial education of usage. In hospitalized patients, this period can be an opportunity for the education of inhaler technique and serve to select a proper inhaler treatment modality in individual basis.

Key words: *inhaler usage, education, questionnaire, therapy compliance, asthma, COPD*

**Amaç:** Obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde inhalasyon yolu yaygın olarak kullanılmaktadır. Yetersiz inhaler tekniği tedavi başarısızlığının başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu çalışma hastaların doğru inhaler tekniği kullanmaları ve tedavi uyumu üzerine etkili parametreleri değerlendirmeyi amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bir üniversite hastanesine başvuran obstrüktif akciğer hastalığı olan ve inhaler cihazlar kullanan hastalara 200 hastaya (145 poliklinik hastası ve 55 yatan hasta) anket uygulandı.

**Bulgular:** Poliklinik ve yatan hastalarda en fazla seçilen inhaler tedavi formu ölçülü doz inhalerdi (ÖDİ). Genç yaşta hastalar inhalerlerini yaşlı olanlara göre daha doğru kullanıyorlardı ( $p<0,05$ ). Tedavi süresi ile doğru kullanım tekniği arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ). Başlangıçta inhaler kullanım eğitiminin verilmesi ile doğru uygulama tekniği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0,001$ ). Hastaların eğitim düzeyleri ile doğru uygulama tekniği, tanıları bilmeleri ve tedavilerini sürdürmeleri arasında ilişki saptanmadı. Hastaneye yatış sayısı ile hastaların tanıları bilmeleri, doğru tekniği kullanmaları ve inhaler tedaviyi kullanmayı sürdürmeleri arasındaki ilişki anlamlıydı. Hastalık tanıları bilen hastalar inhaler cihazlarını doğru olarak kullanıyorlardı.

**Sonuç:** Başlangıç olarak uygun bir kullanım eğitiminin verilmesi ile inhaler teknik belirgin olarak iyileştirilebilir. Başlangıçta yeterli bir kullanım eğitimi verilmediğinde, hastanın eğitim düzeyi doğru kullanım oranına etkili olmamaktadır. Hastanede yatan hastalarda, inhaler tekniği eğitimi için bu süreç bir fırsat olabilir ve bireysel olarak uygun inhaler tedavi seçeneğini belirlemeyi sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: *inhaler kullanımı, eğitim, anket, tedavi uyumu, astım, KOAH*

Received: 25.10.2005 • Accepted: 09.03.2005

Corresponding author

Dr. Elif Şen  
And Sok. 14/6 Çankaya06680 Ankara, Türkiye  
Tel : +90 (532) 452 76 60  
Fax : +90 (312) 319 00 46  
e-mail adress : dreliksen@gmail.com

The inhalation route is widely used for the treatment of obstructive lung diseases. The use of inhaled aerosols allows selective treatment of the lungs directly by achieving high drug concentrations in the airway while reducing systemic adverse effects by minimizing systemic drug level (1-4). Thus, inhaled drug therapy maximizes therapeutic effect in chronic airway diseases whilst minimizing undesired side-effects. The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), World Health Organization (WHO) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), and Global Initiative for Asthma (GINA) recommended that bronchodilator medications are central to symptom management in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) and asthma patients in which inhaled therapy is preferred (4,5). Inhaled bronchodilators constitute the cornerstone of therapy in airflow obstruction. Main delivery methods include metered-dose inhalers (MDI), dry-powder inhalers (DPI), and nebulizers (N) (6). On the other hand, glucocorticosteroids are currently the most effective anti-inflammatory medication for the treatment of asthma, and inhaled glucocorticosteroids are the preferred treatment for patients with persistent asthma at all levels of severity (4). They can also be used regularly for the treatment of COPD patients with a documented spirometric response to glucocorticosteroids or for those with an FEV<sub>1</sub> < 50% predicted and repeated exacerbations requiring treatment with antibiotics or glucocorticosteroids (5). Patient should learn the effective use of an inhaler device to assure delivery of the drug to the airways, because one of the most important disadvantages of aerosol drug therapy, is that specific inhalation techniques are necessary for the proper use of each of the available types of inhaler device (1).

In this study, it was aimed to document rate of proper inhalation technique and to detect the factors associated with inhalation technique in patients with obstructive lung disease. It was also considered to compare differences and similarities between the outpatients and hospitalized patients by means of the inhaler technique and treatment compliance.

## Materials and Methods

The study group consisted of patients with obstructive lung disease (asthma, COPD and bronchiectasis). The diagnosis of COPD was based on GOLD criteria, and asthmatic patients were diagnosed according to the criteria of GINA. Bronchiectasis was demonstrated with high resolution thorax CT, and airway obstruction with spirometric evaluation. Patients were included into the study if they were actually using an inhaler therapy on the admission to the outpatient clinic or they were using an inhaler therapy

during their hospitalization period. Patients were recruited consecutively during the study period of four months. All the patients accepted to participate to the study. A questionnaire was applied to the patients about inhaler devices technique. Patient's age, diagnosis, educational level, form of inhaler therapy (MDI, DPI, N), use of one or more different type of inhalers, patient's awareness of the diagnosis, duration of therapy, initial education of proper usage, maintenance of therapy and proper dosage (determined as the dose prescribed by the physician in the last visit), and intervals for each type of inhaler therapy were asked and recorded by face to face interview. The inhaler technique was directly observed and evaluated by two pulmonologists. The evaluation of proper inhaler technique was made according to the requisite steps of correct usage for each type of inhaler device and if the patient made a mistake in one or more of these steps or made them incompletely, it was recorded as improper inhaler technique. Additionally, the number of hospitalization were recorded for hospitalized patients.

Statistical analysis was made by SPSS 10.0, and t- test was used for measurable variables with normal distribution, and Mann-Whitney U test for other measurable variables incompatible with normal distribution. Chi-square, and Fisher's exact test were applied for nominal variables, and a p value less than 0,05 considered statistically significant.

## Results

A total of 200 subjects (145 outpatient and 55 hospitalized patient) consisted of final study group. Prescribed inhaler agents were  $\beta$ -2 agonists, anticholinergics and inhaler steroids. Patients' characteristics in outpatient and hospitalized groups were shown in Table 1. The overall proper IT rate was 65.5% (n:131). In outpatient group: the rate of proper inhaler technique was 66%, and the rate of awareness of the diagnosis was 58.6% in the patients using their inhalers appropriately. In hospitalized group: the rate of awareness of the diagnosis was 65.5%, and a proper inhaler technique was observed in 64% of these patients. The rate of patients using appropriately the daily dose for the prescribed inhaler agent was 58,5% (n:117), and 83 patients (41.5%) were using their inhaler therapy insufficiently or in overdoses. Mean age of patients who were taken the proper daily dose and intervals was 58.4 $\pm$ 12.7, and 62.8 $\pm$ 12.9 for the group who were using their inhaler therapies in improper dosages. There was a statistically significant difference between mean ages of these two groups (p<0.05). There was no difference between the educational levels of the patients and proper daily dosages and intervals.

**Table 1.** Patients' characteristics in outpatient and hospitalized groups

	Outpatient	Hospitalized patients
Male/Female (n %)	65/80 (44.8/55.2)	32/23 (58.2/41.8)
Mean age $\pm$ SD (min-max) (year)	57.73 $\pm$ 13.88 (21-78)	63.90 $\pm$ 9.82 (47-80)
COPD no.of patients( %)	85 (58.6)	42 (76.3)
Age $\pm$ SD	62.62 $\pm$ 10.59 (40-70)	65.71 $\pm$ 9.28 (60-78)
DMD* $\pm$ SD (min-max year)	3.5 $\pm$ 4.29 (0.5-11)	4 $\pm$ 3.32 (1-20)
Asthma no.of patients(%)	52 (35.8)	7 (12.7)
Age $\pm$ SD	51.85 $\pm$ 13.69 (21-67)	63.57 $\pm$ 9.40 (47-80)
DMD* $\pm$ SD (min-max year)	2.8 $\pm$ 4.22 (1-15)	5.5 $\pm$ 3.88 (3-25)
Bronchiectasis no.of patients(%)	8 (5.6)	6 (11)
Age $\pm$ SD	65.60 $\pm$ 7.90 (51-78)	60.16 $\pm$ 13.56 (52-75)
DMD* $\pm$ SD (min-max year)	4 $\pm$ 1.64 (1-15)	6.5 $\pm$ 1.22 (4-15)
Educational level (EL) n(%)		
No education	34 (23.5)	8 (14.6)
Primary school	68 (46.9)	27 (49)
Middle school	16 (11)	7 (12.8)
High school	17 (11.7)	8 (14.6)
University	10 (6.9)	5 (9)

\*DMD: disease mean duration

**Table 2.** Inhaler devices, specific inhaler therapy content, inhaler technique, and knowledge of diagnosis status of the patients according to the distribution in outpatient and hospitalized groups.

	Outpatient group n (%)	Hospitalized patient group n (%)	Total no. of patient (%)
One type of inhaler device user number	92 (63.5)	30 (54.5)	122 (61)
Different types of inhaler devices user number ( $\geq 2$ type)	53 (36.5)	25 (45.5)	78 (39)
<i>Inhaler forms</i>			
Metered dose inhaler	99 (68.2)	46 (83.6)	145 (72.5)
Dry powder inhaler	96 (66.2)	37 (67.2)	133 (66.5)
Nebulizator	4 (2.7)	9 (16.3)	13 (6.5)
Inhaled $\beta$ -2 agonists	125 (86.2)	48 (87.2)	173 (86.5)
Inhaled corticosteroids	50 (34.5)	19 (34.5)	69 (34.5)
Anticholinergic	64 (44.1)	44 (80)	108 (54)

The types of inhaler devices, specific inhaler therapy content, inhaler technique, and awareness of the diagnosis status of patients according to the distribution in outpatient and hospitalized groups were shown in Table 2. The most used form of inhaler therapy was being MDI in both groups. The rate of nebulizator usage in hospitalized patients was 16.3%. Seventy eight of the patients (%39) were using two or more different type of inhaler devices. There were no significant difference on proper IT and proper

daily dosages and intervals between the patients using one type and two or more different types of inhaler devices. It was also investigated if the content of the inhaler treatment were effective on proper IT. The proper IT rate was not changed between the patients using bronchodilator therapies and inhaled glucocorticosteroids. There were also no significant difference of proper IT in COPD and asthma patients. Some parameters such as patient's age, duration of therapy, and initial education of instruction were sta-

**Table 3.** Parameters effective on proper IT and improper IT.

	<i>Proper IT</i>	<i>Improper IT</i>	<i>P value</i>
Outpatients no. (%)	96 (66)	49 (64)	
Hospitalized patients no. (%)	35 (64)	20 (36)	
Mean age $\pm$ SD (year)	58.33 $\pm$ 14.02 year	62.56 $\pm$ 9.71 year	0.03
COPD patients no. (%)	82 (64.5)	45 (35.5)	
- inhaled steroids	20 (66.7)	10 (33.3)	0.53
- $\beta$ 2 agonists	52 (61.2)	33 (38.8)	
Asthma patients no. (%)	41 (69.4)	18 (30.6)	
- inhaled steroids	22 (64.7)	12 (35.2)	0.09
- $\beta$ 2 agonists	22 (84.6)	4 (15.3)	
Duration of therapy $\pm$ SD (month)	40.97 $\pm$ 42.97	29.42 $\pm$ 37.89	0.08
Initial education of instruction of IT no. (%)	120 (91.6)	7 (10.2)	<0.001
One type of inhaler device n (%)	76 (62.3)	46 (37.7)	
$\geq$ 2 type of inhaler device n (%)	55 (70.5)	23 (29.5)	0.22
Inhaled steroids	50 (72.5)	19 (27.5)	
Bronchodilators	174 (61.9)	107 (38.1)	0.15

**Table 4.** Number of hospitalization and related factors of therapy compliance and knowledge of diagnosis in hospitalized patients.

	<i>Number of patients</i>	<i>Mean number of hospitalization</i>	<i>P value</i>
Proper IT*	35	3.52 $\pm$ 2.68	< 0.001
Improper IT	20	1.45 $\pm$ 0.60	
Aware of diagnosis	40	3.23 $\pm$ 2.62	< 0.05
Unaware of diagnosis	15	1.53 $\pm$ 0.74	
Maintenance of inhaler therapy on admission	45	3.06 $\pm$ 2.52	
Discontinuity to the therapy on admission	10	1.40 $\pm$ 0.51	< 0.05

\*IT- inhaler technique

tistically significant on proper application of the inhaler device. Younger patients were using inhaler devices more correctly than elders. The longer duration of therapy was related with the proper IT ( $p < 0.05$ ). An initial education of instruction and proper application technique were also

statistically significant ( $p < 0.001$ ). These parameters were shown in Table 3.

There were no relationship between the educational level of patients and proper application technique, awareness of the diagnosis, maintenance of inhaler therapy. When we compared outpatient and hospitalized group's of patients, there was no statistically significant difference in gender, educational levels, proper IT, awareness of the diagnosis, maintenance of therapy. In hospitalized patients, relations between the number of hospitalization and proper IT, awareness of the diagnosis and maintenance of therapy were significant (Table 4). The patients who know their diagnosis, had a higher mean number of hospitalization, and they were properly using their inhaler devices. They were also continuing to use their inhaler medications.

## Discussion

The use of inhaled aerosol medications for the treatment of pulmonary diseases, has advantages over oral and parenteral routes of delivery. There are also disadvantages such as a less than optimal technique which can result in decreased drug delivery and reduced efficacy (1). Improper IT is common among patients. Inhaler technique together with medication concordance, patient education and motivation are important factors in symptom and disease control (7,8).

In this study, our primary objective was to evaluate the effects of the parameters on adequate IT and therapy compliance related factors in patients. Study group was consisted of older persons with low educational level, since 23,5% (n:47) of patients had high school and university education. We found that age is an important factor on proper IT. This result is concordant with other studies. Many older patients have been shown to have poor inhaler technique (8). This has been documented with MDI, only 60% of older people have been reported to have adequate MDI technique (9). Mirici et al. reported that patient's age was negatively correlated with compliance to inhalation technique (10). Older patients were also using their inhaler therapies in low or overdoses and improper intervals according to our findings. Proper IT rate in the study group is inadequate, since 65,5% of patients were using their inhalers correctly.

The increasing number of inhalation devices that are available for patients has resulted in a confusing number of choices. Each type of aerosol device has its own advantages and disadvantages. MDIs are quicker to use, but require the most patient training to ensure coordination for proper use. The improper timing breath initiation is a common problem. DPIs are easier to use than MDIs because they are breath-actuated, but they require a relatively rapid rate of inhalation in order to provide the energy necessary to drug aerosolization. Nebulizers require minimal patient cooperation and coordination, but are cumbersome and time consuming to use (1,11).

The most used form of therapy was MDIs either in outpatients and in hospitalized patients, since they are the first choice of administration for the delivery of short acting  $\beta$ -2 agonists as preferred rescue medication in obstructive lung diseases. Because many delivery devices are now available, some patients are using two or more different type of inhaler devices concomittanley (12). Approximately half of the patients were using two or more different type of inhaler devices in our study, but there were no significant difference on proper IT and proper daily dosages and intervals between the patients using one type and two or more different types of inhaler devices. The proper IT rate was not changed between the patients using bronchodilator therapies and inhaled glucocorticosteroids, and also there were no significant difference of proper IT in COPD and asthma patients. The differing pathology of asthma and COPD has importance on the treatment approach of these two diseases strikingly different. Asthma can be fully controlled with current treatments, and in contrast COPD cannot be fully reversed and may progress (13). There is no specific study addressing this issue extensively. Goodman

et al. investigated the influence of the diagnosis on proper use of MDI, and they found no significant differences in technique between patients with a diagnosis of asthma or COPD (14). Although we didn't found such difference in the study group, it may adversely affect the patient adherence with COPD therapy.

Another parameter on proper IT is the duration of therapy, since we found that mean duration of therapy were longer in patients who were correctly using their inhaler devices than others who were improperly using the inhaler therapy. Kiter et al. reported that age was negatively and duration of using inhaler was positively correlated with correct use of inhalers (15).

We should emphasize two of our results especially. Firstly; an initial education of instruction and proper IT was related in the study group, and secondly there were no relationship between the educational level of patients and proper IT. The educational level of the patient may not influence the correct application rate without an adequate initial education of usage. There was an impressive remark that we could made according to our findings; patients who had an initial education of instruction, were using a proper IT, nevertheless ninety percent of patients who were misusing their inhaler devices, had no education of usage. Ünlü et al. was investigated the efficacy of education on misuse of inhalers in COPD patients, and they found that training in application reduced the error ratio to a tolerable level (16).

Secondary objective of our study was to compare the outpatients and hospitalized groups. There was no statistically significant difference between these two groups in gender, educational levels, proper IT, knowledge of diagnosis, maintenance of therapy. In hospitalized patients, number of hospitalization was higher in patients who had a proper IT and a knowledge of diagnosis. These patients were also maintaining the inhaler therapy.

The hospitalized setting presents a unique opportunity for health care providers to instruct the patient on the proper use of each device, but the benefit of such an approach has not been assessed in randomized trials (1). Our results were also supporting this point of view, since number of hospitalization was related with a proper IT. Our study had some limitations, as our data reflected the results of the patients admitted and followed-up in an university hospital, and not those of lacking to follow-up.

Inhaler therapy is prescribed frequently in worldwide for obstructive lung disease. Their misuse is generally due to an improper IT. It can be a particular problem especially in elderly patients, and be improved significantly with a proper instruction of patients. The educational level of

the patient may not influence the correct application rate without an adequate initial education of usage. In hospitalised patients, this period can consolidate the education of inhaler usage technique and serve to select a proper inhaler treatment modality in individual basis.

In conclusion, this study addressed to the currently asked and investigated problem in the treatment of airway

diseases. A proper patient education on the use of each of the inhaler devices is essential, and the assessment of IT should be the part of subsequent visits. It is also possible to organize a regular educational program which gives a chance to reassess proper IT and to increase patients compliance to the inhaler therapy.

## References

1. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines. *Chest* 2005; 127: 335-371.
2. Roche N, Chinet T, Huchon G. Ambulatory inhalation therapy in obstructive lung diseases. *Respiration* 1997; 64:121-30
3. Newhouse MT, Dolovich MB. Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 1986; 315:870-874.
4. Global Initiative for Asthma (GINA) 2003 Update: Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. p: 1-180. ([www.ginaasthma.com](http://www.ginaasthma.com))
5. National Heart, Lung and Blood Institute/ World Health Organization. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for chronic obstructive lung disease(GOLD); workshop summary. *Am J Respir Crit Care* 2001;163: 1256-1276.
6. Turner MO, Patel A, Ginsburg S et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1736-1744.
7. De Blaquiére P, Christensen DB, Carter WB. Use and misuse of metered-dose inhalers by patients with chronic lung disease: a controlled, randomized trial of two instruction methods. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 910-16.
8. Ho SF, O'Mahony MS, Stewart JA et al. Inhaler technique in older people in the community. *Age and Ageing* 2004; 33:185-188.
9. Franks M, Briggs P. Use of a cognitive ergonomics approach to compare usability of a multidose dry powder inhaler and a capsule dry powder inhaler: an open-label, randomized, controlled study. *Clin Ther* 2004; 26: 1791-1799.
10. Mirici A, Meral M, Akgün M ve ark. İnhalasyon tekniklerine hasta uyumunu etkileyen faktörler. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12: 13-21.
11. Berry RB, Shinto RA, Wong FH et al. Nebulizer vs spacer for bronchodilator delivery in patients hospitalized for acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989; 96: 1241-1246.
12. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 439-46.
13. Bateman ED. Improving inhaler use in COPD and the role of patient preference. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 96: 85-88.
14. Goodman DE, Israel E, Rosenberg M et al. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150:1219-1221.
15. Kiter G, Sevinç C, Çımrın AH. Farklı inhaler tekniklerine hastaların uyumları. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47: 278-283.
16. Ünlü M, Şahin Ü, Akkaya A. KOAH'lı hastalarda inhalasyon aletlerinin yanlış kullanılmasına eğitimin katkısı. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; 17: 33-36.

# Dispersion of QT interval in premature ventricular beats is not an independent marker for inducible sustained ventricular tachycardia

Ventriküler prematüre atımların QT interval dispersiyonu indüklenebilir sürekli ventriküler takikardi için bağımsız bir gösterge değildir

Fatih Sinan Ertaş, Çağdaş Özdöl, Timuçin Altın, Yusuf Atmaca, Ömer Akyürek, Güneş Akgün, Remzi Karaoğuz, Muharrem Güldal, Çetin Erol

Department of Cardiology, Ankara University School of Medicine

**Aim:** Variability in QT interval duration on the different leads of the 12-lead ECG has been proposed as an indicator of risk for ventricular arrhythmias in different clinical settings, but the value of QTd-V is not clear yet. The aim of this study was to estimate the value of QT dispersion in ventricular premature beats (QTd-V) in identifying patients susceptible to reentrant ventricular tachyarrhythmias (VT).

**Materials and Methods:** We compared the performance of precordial QTd-V, late potentials on the signal-averaged electrocardiogram and reduced left ventricular ejection fraction for identification of inducible ventricular tachycardia in 34 patients undergoing electrophysiologic study.

**Results:** QTd-V in 12 patients with inducible VT ( $110 \pm 50$  msec) was found to be greater than that in 22 patients without inducible VT ( $65 \pm 38$  msec,  $p=0.006$ ). Multivariate analysis including ejection fraction and presence of late potentials showed that QTd-V was not an independent factor in identifying the susceptible patients to ventricular tachyarrhythmias.

**Conclusion:** Increased QTd-V is related to susceptibility to reentrant ventricular tachyarrhythmias, however does not appear to provide additional diagnostic information to that provided by late potentials and left ventricular ejection fraction.

Key words: **QT dispersion, ventricular premature beat, electrophysiologic study**

**Amaç:** 12 derivasyonlu EKG nin farklı derivasyonları arasında QT interval süresinde değişkenlik birçok klinik durumda ventriküler aritmiler için bir risk göstergesi olarak öngörülürken, QTd-V nin değeri henüz açık değildir. Çalışmanın amacı reentran ventriküler takiaritmilere (VT) duyarlılığı olan hastaları belirlemede ventriküler premature atımlarda QT dispersiyonu'nun (QTd-V) değerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Elektrofizyolojik çalışma yapılmış 34 hastada indüklenebilir VT nin tahmini için prekordiyal QTd-V, sinyal ortalamalı EKG de geç potansiyeller ve azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İndüklenebilir VT li 12 hastadaki QTd-V ( $110 \pm 50$  msec) VT nin indüklenemediği 22 hastadaki QTd-V den ( $65 \pm 38$  msec,  $p=0.006$ ) daha büyük bulundu. Ejeksiyon fraksiyonu ve geç potansiyel varlığının dahil edildiği çok değişkenli analiz QTd-V nin ventriküler takiaritmilere duyarlı hastaları belirlemede bağımsız bir faktör olmadığını gösterdi.

**Sonuç:** Artmış QTd-V tek başına reentran ventriküler takiaritmilere duyarlılıkla ilintili olsa da, geç potansiyeller ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaba katıldığında ilave tanısal bilgi sağlama-dığı gözükmemektedir.

Anahtar sözcükler: **QT dispersiyon, ventriküler prematüre atım, elektrofizyolojik çalışma**

Received: 03.01.2006 • Accepted: 16.01.2006

Corresponding author

Dr. Fatih Sinan Ertaş  
Bilkent-3 Ufuk Sitesi D1/06800 Ankara, Turkey  
Tel : +90 (312) 508 25 23  
Fax : +90 (312) 312 52 51  
E-mail adress : ertas@medicine.ankara.edu.tr

Experimental studies have provided powerful evidence of the dispersion of myocardial recovery times for the occurrence ventricular arrhythmias (1-4). Measurement of the variability in QT interval duration among the different leads of the standard 12-lead electrocardiogram (ECG) (i.e., QT dispersion) has been proposed as a noninvasive method for detecting the inhomogeneity of ventricular recovery times (5-9).

Observations have related an increase in QT dispersion on the surface ECG to increased risk of clinically important ventricular arrhythmias (10-14). Useful

prognostic value of abnormally increased QT dispersion has been found in patients with acute myocardial infarction (10), cardiomyopathy (11), the long QT syndrome (10,15), drug induced torsades de pointes (16) and sudden cardiac death (17).

The presence of late potentials on the signal-averaged ECG (6,18,19,20,21,22) and abnormal left ventricular ejection fraction (LVEF) (23) also have been associated with an anatomic substrate for reentrant ventricular arrhythmias and inducible ventricular tachycardia (VT) at electrophysiologic study (EPS).

There are only several reports studying the clinical significance of QT interval dispersion measured in spontaneous ventricular beats (QTd-V) (24-26) showing significant relationship between QTd-V and the risk of arrhythmic events.

The present study was designed to examine relation of measures of precordial QT dispersion in premature ventricular beats and inducible ventricular arrhythmias and the independence of these findings from late potentials and ventricular function.

## Materials and Methods

Patients who underwent electrophysiologic testing because of symptomatic ventricular arrhythmia at our center were enrolled into the study. The study group consisted of 34 patients (21 men, 13 women) who had premature ventricular beats on a 12-lead standard ECG and signal averaged ECG's before electrophysiologic study. The mean age of the patients was 54 years.

### Electrocardiography

Standard ECG's were recorded with a 12-channel ECG recorder at a paper speed of 25mm/sec. QT interval, QT dispersion, QRS complex duration, QTd-V and duration of the QRS complex of ventricular extrasystole measured manually. The QT intervals were measured from the onset of the QRS complex to the end of the T wave by means of tangential method. When U waves were present, the QT interval was measured to the nadir of the curve between T and U waves, also with the aid of tangential method. The QRS complex duration of normal and ventricular premature beats were measured from the beginning of the QRS complex to its end. QTd-V was defined as difference between the maximum and minimum QT interval measured in ventricular premature beats across the 12-lead ECG. A minimum 10-leads was required for QTd-V to be calculated. Index of prematurity of VPBs was obtained by dividing the coupling interval time of ventricular premature beat (VPB) by the QT interval duration of preceding normal beat.

### Signal averaged ECG

After careful preparation of the skin and with the patient lying quietly in the supine position, three orthogonal X,Y and Z leads were acquired with an operator selected template at a frequency of 2000 Hz. Digital filtering was performed on averaged, orthogonal-lead complexes with a fourth-order 40 to 250 Hz bandpass bidirectional digital filter. Late potentials were defined as present when the filtered vector QRS duration was >114 msec and either the root-mean square voltage of the terminal 40 msec of the vector QRS was < 20  $\mu$ V or the low-amplitude signal was > 38 msec.

### Electrophysiologic study

Electrophysiologic testing included programmed ventricular stimulation using up to three extrastimuli and two basic drive cycle lengths (600 and 400 ms) from the right ventricular apex and outflow tract. Ventricular tachycardia was defined as 1) sustained when its duration was >30s or if defibrillation was required for its termination; and 2) as non-sustained if it lasted >5 beats but <30s.

### Statistical analysis

Data are expressed as mean value and standard deviation. Paired and unpaired t tests were used for quantitative data where applicable. The Pearson correlation coefficient was used to estimate univariate correlations between the variables. Logistic multiple regression analysis was used to evaluate the independent values of the different variables in differentiating the patient groups with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias. Differences were considered significant when  $p < 0.05$ .

## Results

### Group characteristics

Clinical characteristics of the study population groups relevant to the inducibility of VT at EPS are summarized and compared in Table 1. Patients with positive EPS were slightly older than those with negative EPS ( $57 \pm 15$  vs  $52 \pm 15$  years,  $p=0.37$ ). There were no significant sex differences among the groups. Patients with inducible VT were more likely to have coronary artery disease or cardiomyopathy than those with negative EPS. There were significant difference between the patient groups in terms of the left ventricular ejection fraction ( $59 \pm 12$  vs  $45 \pm 14$  respectively,  $p=0.005$ ).

### QT measurement comparisons:

Table 2 summarizes and compares the resting electrocardiographic findings in two groups. QRS duration of the patients with positive EPS was significantly greater than that of the patients with negative EPS, but the QRS duration of ventricular premature beat was not significantly



different between the groups. Patients with inducible ventricular arrhythmias had a longer QT dispersion of normal QRS complexes and ventricular premature beats ( $p=0.001$  and  $p=0.006$  respectively). The prematurity index did not differ between the groups.

**Signal averaged electrocardiogram measurements:**

Table 3 summarizes and compares the signal averaged ECG findings in the groups. The QRS duration of the patients with inducible ventricular arrhythmias was significantly longer ( $p=0.003$ ). The presence of ventricular late potentials were much more common in EPS positive patients than EPS negative patients (20% vs 88%,  $p=0.002$ ).

**Regression analysis:**

There were no significant correlation between EF and QTd-V in EPS negative patients ( $r=0.13$ ,  $p=0.9$ ) or in EPS positive patients ( $r=0.12$ ,  $p=0.7$ ). A correlation was found between QTd-V and QTd in EPS positive patients ( $r=0.7$ ,  $p=0.01$ ) but no correlation was found in negative EPS patients ( $r=0.3$ ,  $p=0.1$ ). The relationship of QT-V dispersion to the presence of late potentials and an abnormal LVEF who underwent EPS is examined by logistic regression analysis. Among these patients, QTd-V, late potentials ( $p=0.07$ ) and ejection fraction ( $p=0.3$ ) were not independently associated with susceptibility to ventricular tachyarrhythmias.

**Discussion**

The identification of patients who are at high risk for ventricular tachycardia and sudden death is of great importance. The strategies such as ventricular ectopic activity and spontaneous arrhythmias can not effectively identify subjects at high risk (27). The newer noninvasive methods such as signal-averaged electrocardiography, heart rate variability and baroreceptor reflex sensitivity offer improved risk stratification (28). However, the positive predictive accuracy of each of these methods is still limited with regard to identifying individual patients for therapeutic interventions; it is possible that the combination of noninvasive methods may result in better accuracy (29).

The present study demonstrates that prolonged QT dispersion of normal and ventricular premature beats on the standard resting ECG can identify patients with inducible VT. These findings confirm the previous report of Dabrowski that demonstrate a significant relationship between QTd-V and risk of arrhythmic events (24-26). These observations are consistent with the hypothesis that QT dispersion on the standard ECG is a marker of underlying regional inhomogeneity of ventricular repolarization that can be associated with reentrant VT.

Difference from the previous studies from Dabrowski (24-26) showing QT dispersion of ventricular premature beat is

**Table 1.** Clinical characteristics of the study patients

	Negative EPS patients (n=22)	Positive EPS patients (n=12)
Age (yr)	52±15	57±15
Sex (male/female)	14/8	7/5
LVEF	59±12 %	45±14
CAD	2 ( 9.1%)	4 ( 33.3%)
HT	6 ( 27.3%)	None
DCMP	3 (13.6%)	3 (25%)
VHD	4 ( 18.2%)	None
ICMP	1 (4.5%)	5 ( 41.7%)
none	6 (27.3%)	none

\*Data are expressed as mean ± SD  
**\*\*CAD:** coronary artery disease; **DCMP:** dilated cardiomyopathy; **ICMP:** ischemic cardiomyopathy; **EPS** electrophysiologic study; **HT:** hypertension; **LVEF:** left ventricular ejection fraction; **VHD:** valvular heart disease;

**Table 2.** Summary of electrocardiographic measurements

	Negative EPS patients (n=22)	Positive EPS patients (n=12)	p
QRS duration	99±6	147±32	0.001
QT dispersion	41±15	75±37	0.001
QTd-V	67±38	110±50	0.006
QRS-V	157±36	163±30	NS
Prematurity index	1.8±0.9	1.2±0.9	NS

\***QTd-V, QT:** dispersion of ventricular premature beat; **QRS-V, QRS:** complex duration of ventricular premature beat; **NS:** non significant

**Table 3.** Signal averaged ECG findings in patient groups

	Negative EPS patients (n=22)	Positive EPS patients (n=12)	p
LAS	32.7±17.8	65±25	0.006
QRS duration	112±37	164±22	0.003
RMS	43.9±27.8	14.2±13	0.01
Late potentials	20%	88%	0.002

\***LAS:** low amplitude signal duration; **RMS:** root mean square voltage

an independent risk for arrhythmic events, the present study demonstrates that QTd-V had a similar accuracy compared with that of other noninvasive methods used in previous studies for discriminating between patients with different susceptibilities to ventricular tachyarrhythmias and does not provide

additional independent diagnostic information. However, measurement of QT dispersion is easy, inexpensive and non-invasive but because measurement of QT interval and its dispersion are subject to interobserver and interobserver variability (28,29) and the problems with identification of the end of the T wave and as QTd-V is a dependent risk factor, the measurement of QTd-V should not be included in the non-invasive evaluation of arrhythmic risk.

### Limitations

Our major limitations were small size of study population and the inhomogeneity of the study groups. Prospec-

tive studies of larger and homogeneous groups of patients are therefore needed to confirm the present data.

### Conclusion

Our findings demonstrate that precordial dispersion of ventricular premature beat on the resting ECG is associated with the presence of inducible reentrant VT in symptomatic patients undergoing EPS, however QT dispersion of ventricular premature beat does not appear to provide additional independent diagnostic information to that provided by late potentials and left ventricular ejection fraction.

### References

- Han J, De Jalon PG, Moe GK. Adrenergic effects on ventricular vulnerability. *Circ Res* 1964; 14:516-24.
- Han J, Moe GK. Non-uniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964; 14:44-60.
- Merx W, Yoon MS, Han J. The role of local disparity in conduction and recovery time on ventricular vulnerability to fibrillation. *Am Heart J* 1977; 94:603-10.
- Kuo CS, Munokata K, Reddy CP et al. Characteristics and possible mechanisms of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983; 67:1356-7.
- Day CP, McComb JM, Campell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmic risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63:342-4.
- Day CP, McComb JM, Campell RWF. QT dispersion in sinus beats and ventricular extrasystoles in normal hearts. *Br Heart J* 1992; 67:39-41.
- Dritsas A, Gilligan D, Nichoyannopoulou P et al. Amiodarone reduces QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1992; 36:345-9.
- Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988; 61:83-7.
- Day CP, McComb JM, Matthews J et al. Reduction of QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12:423-7.
- Van de Loo A, Arendte W, Hohnloser S. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiograms in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am Heart J* 1994; 74:1113-8.
- Pye M, Quinn A, Cobbe A. QT interval dispersion: a non-invasive marker of sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994; 71:511-4.
- Sylvén J, Horacek M, Spencer C et al. QT interval variability on body surface. *J Electrocardiol* 1984; 17:179-88.
- Goldner B, Brandspiegel H, Horwitz L et al. Utility of QT dispersion combined with the signal averaged electrocardiogram in detection patients susceptible to ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 1995; 76:1192-4.
- Perkiomaki J, Koistinen M, Yli-Mayry S et al. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:174-9.
- Priori S, Napolitano C, Dielhl L et al. Dispersion of the QT interval: a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994; 89:1681-9.
- Hii J, Wyse D, Gillis A et al. Precordial QR interval dispersion as a marker of torsades de pointes: disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86:1376-82.
- Zareba W, Moss A, le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74:550-3.
- Cortina A, Ambrose J, Priet-Granada J et al. Left ventricular function after myocardial infarction: clinical and angiographic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:619-24.
- Merri M, Benhorin J, Alberti M et al. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Arrhythmia* 1989; 80:1301-8.
- Garson A. How to measure the QT interval: what is normal? *Am J Cardiol* 1993; 72:14B-16B.
- Bazett H. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7:353-70.
- Lander P, Berari E, Rajagopalan C et al. Critical analysis of the signal-averaged electrocardiogram: improved identification of late potentials. *Circulation* 1993; 87:105-17.
- Barr CS, Naas A, Freeman M et al. QT dispersion and sudden death in heart failure. *Lancet* 1994; 343:327-9.
- Dabrowski A, Kramarz E, Piotrowicz R. Dispersion of QT interval in premature ventricular beats as a marker of susceptibility to arrhythmic events. *Journal of Cardiovascular risk* 1998; 5:97-101.
- Dabrowski A, Kramarz E, Piotrowicz R. Dispersion of QT interval following ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *Cardiology* 1999; 91:75-80.
- Dabrowski A, Kramarz E, Piotrowicz R et al. Predictive power of increased QT dispersion in ventricular extrasystoles and in sinus beats for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:1693-7.
- Turitto G, El-Sherif N. Complex ventricular arrhythmias and nonsustained ventricular tachycardia: risk stratification and management. In: el-Sherif N, Samet P, editors. *Cardiac Pacing and Electrophysiology*. Philadelphia: Saunders, 1991; 217-33.
- Farrell TG, Bashir Y, Cripps T et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687-97.
- Bigger JT Jr, Steinberg JS. Risk stratification for arrhythmic death after MI: an overview. In: El-Sherif N, Samet P, eds. *Cardiac Pacing and Electrophysiology*. Philadelphia: Saunders 1991; 303-23.
- Kautzner J, Yi G, Camm AJ et al. Short and long term reproducibility of QT, QTc and QT dispersion measurement in healthy subjects. *PACE* 1994; 17:928-37.
- Ahnve S. Methodological aspect of QTc interval determination. In: Butrous CG, Schwartz PJ, eds. *Clinical aspects of Ventricular repolarization*. London: Farrand press, 1989; 1-16.

# Kemik iliği öncüllerinin ICAM-1 ekspresyonunda TSH aracılı IL-6 sekresyonunun önemi

Significance of TSH-mediated IL-6 secretion in expression of ICAM-1 on bone marrow precursors

E. Ümit Bağrıaçık

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

**Amaç:** Bu çalışmada tiroid stimule edici hormonun (TSH) etkisi ile salgılanan IL-6'nın kemik iliği öncül hücrelerinin ICAM-1 ekspresyonu üzerindeki etkileri *in vitro* yöntemlerle araştırıldı. Ayrıca, stromal hücrelerin varlığının, öncüllerin ICAM-1 ekspresyonuna olan etkileri incelendi.

**Gereç ve Yöntem:** Fare femur ve tibiasından elde edilen kemik iliği öncüllerinin, kültür ortamına TSH ilavesine cevap olarak IL-6 salgıladığı ELISA yöntemiyle araştırıldı. IL-6 ilave edilen kültürlerde kemik iliği öncüllerinin ICAM-1 ekspresyonu, akım sitometrik yöntemle belirlendi. Stromal hücrelerin bulunduğu kültür ortamında, lenfoid ve myeloid kökenli kemik iliği öncüllerinin ICAM-1 ekspresyonunu saptamak için de akım sitometrik yöntemler kullanıldı.

**Bulgular:** TSH varlığında, kemik iliği hücrelerinin önemli miktarlarda IL-6'nı salgıladığı tespit edildi. IL-6'nın ICAM-1 ekspresyonunu kısmen baskılayıcı bir etki gösterdiği izlendi. Stromal hücrelerin varlığında ise hem lenfoid hemde myeloid kemik iliği öncül hücreleri üzerindeki ICAM-1 ekspresyonunda, önemli derecede artış gözlemlendi.

**Sonuç:** Bu sonuçların ışığı altında, kemik iliği öncüllerinin IL-6 salgılamasında TSH'nın etkin olduğunu söyleyebiliriz. Stromal hücrelerin varlığı, hem lenfoid hemde myeloid öncüllerin yüksek seviyelerde ICAM-1 ekspresyone edebilmeleri için önemli bir faktördür. IL-6'nın ICAM-1 ekspresyonunu baskılayıcı etkisi, stromal hücrelerin yokluğunda ortaya çıkmaktadır. Bu durumda, ICAM-1 ekspresyonunun artışından, stromal hücreler tarafından salgılanan diğer büyüme faktörlerinin sorumlu olabileceği fikri öne çıkmaktadır.

Anahtar sözcükler: **TSH, IL-6, kemik iliği, ICAM-1**

## Significance of TSH-Mediated IL-6 Secretion in Expression of ICAM-1 on Bone Marrow Precursors

**Aim:** In this study effects of IL-6 secretion, which is mediated by thyroid stimulating hormon (TSH), on ICAM-1 expression of bone marrow precursors were investigated in an *in vitro* culture system. Additionally, ICAM-1 expression of bone marrow precursors was assessed in the presence of stromal cells.

**Materials and Methods:** Bone marrow precursors which were isolated from tibia and femur were treated with TSH. IL-6 secretion induced by TSH treatment was quantified using ELISA. Expression of ICAM-1 on precursors which were stimulated with IL-6 was determined by flow cytometry. Lymphoid and myeloid precursors were cultured in the presence of stromal cells as a feeder layer. ICAM-1 expression was also determined by flow cytometry.

**Results:** Precursors secreted IL-6 at significant levels following TSH treatment. IL-6 which was included in total bone marrow cultures in the absence of stromal cells suppressed ICAM-1 expression partially. However, lymphoid and myeloid precursors that were cultured in the presence of stromal cells expressed ICAM-1 at higher levels in comparison to precursors that were cultured in the absence of stromal cells.

**Conclusion:** TSH is an efficient hormone to induce IL-6 secretion from bone marrow precursors. IL-6 suppresses ICAM-1 expression of bone marrow precursors if the cells are cultured in the absence of stromal cells. The presence of stromal cells in bone marrow cultures is a significant factor for both lenfoid and myeloid precursors to be able to express ICAM-1 at high levels. Therefore, other growth factors which are secreted by stromal cells may be responsible for the increased expression of ICAM-1.

Key words: **TSH, IL-6, bone marrow, ICAM-1**

Geliş Tarihi: 21.02.2006 - Kabul Tarihi: 09.03.2006

Yazışma adresi

Yrd. Doç. Dr. E. Ümit Bağrıaçık  
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Bilim Dalı,  
Beşevler, 06500 Ankara  
Tel : (312) 202-4648  
E-posta adresi : umit\_bagriacik@yahoo.com

İmmün sistem, pek çoğu henüz tam olarak anlaşılammış, oldukça karmaşık olan düzenleyici mekanizmalar sayesinde kontrol edilmektedir. Bu mekanizmalar arasında yer alan neuroendokrin etkileşimlerin direk veya dolaylı yollardan immün sistem üzerindeki etkileri gösterilmiştir (1). Tiroid stimule edici hormon (TSH), immün sistem hücreleri üzerinde eksprese edilen reseptörüne bağlanarak, hücrelerin immünofizyolojik fonksiyonlarını değiştirebilmektedir (2, 3); ya da immün sistem hücrelerinin köken aldığı, hematopoetik sistemin lenfoid ve myeloid kökenli öncülleri üzerinde etkili olabilmektedir. Örneğin, hematopoetik sistem hücreleri üzerindeki reseptörüne bağlanan TSH'nun, tümör nekroze edici faktör alfa (TNF $\alpha$ ), interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinlerin salgılanmasında rol oynadığı, başlıca gösterilen etkiler arasındadır (4, 5).

Bir anlamda hematopoez, pluripotent kök hücrelerin bulunduğu mikroçevredeki stroma elementleri adı verilen diğer hücreler ile yaptığı fiziksel etkileşimler sonucunda, bilinen immün sistem öncül hücrelerinin farklılaşmasını içeren, dinamik bir süreçtir. Bu süreç sırasında, öncül hücrelerin hayatlarını devam ettirmeleri ve farklılaşma işlemlerini gerçekleştirebilmeleri için, sitokinler olmaz ise olmaz denilebilecek kadar önemli rol oynamaktadır (6). Kemik iliğindeki hücresel etkileşimleri içeren moleküler olaylar zincirinde adezyon moleküllerinin önemli roller oynadığı bilinmektedir. Myeloid ve lenfoid öncül hücrelerin stroma elementleri ile yaptığı hücre-hücre etkileşimleri adezyon molekülleri aracılığı ile olmaktadır. Ayrıca, bazı lenfosit öncüllerinin ve farklılaşmalarını tamamlamış olan hücrelerin hedef doku ve organlara infiltrasyonu sırasında adezyon moleküllerinin gerekliliği defalarca gösterilmiştir (7, 8).

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) bilinen önemli adezyon molekülleri arasında yer almaktadır. Ligan- dı olan LFA-1'e (lymphocyte function-associated antigen-1) bağlanarak hücre-hücre kontaklarının kurulmasında etkili olan ICAM-1'in, inflamatuvar olaylarda lökosit göçü ve T lenfositlerin antijen sunucu hücreler ile yaptığı kontaklar gibi, bir çok olayda önemli rol oynadığı bilinmektedir (9). Hücre-hücre ve hücre-stroma kontaklarının hematopoez regülasyonunda oldukça önemli olduğu, ve ICAM-1'in de bu olaylarda rol oynadığı öne sürülmüştür (10).

TSH aracılığı ile öncül hücreler tarafından salgılanan IL-6'nın ICAM-1 ekspresyonu üzerindeki rolü hususundaki bilgilerin literatürdeki eksikliği göze çarpmaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, TSH'nun etkisiyle kültürlerde salgılanan IL-6'nın, kemik iliği hücreleri tarafından eksprese edilen adezyon moleküllerinden ICAM-1 üzerindeki etkilerinin incelenmesi ve stromal hücrelerin varlığında kültürü yapılan myeloid veya lenfoid kökenli öncül hücrelerin ICAM-1 ekspresyonundaki etkilerinin araştırılmasıdır.

## Gereç ve yöntem

### Kemik iliği hücrelerinin hazırlanması

Kemik iliği, daha önceden yayınlanmış literatürde (4) belirtildiği gibi hazırlandı. Özet olarak, steril koşullarda, 8-10 hafta yaşında Balb/c farelerin femur ve tibiası, keskin makaslar yardımıyla kas dokusu temizlendikten sonra, her iki ucundan kesilerek açıldı. Ucunda 25G iğne olan bir enjektör yardımıyla, besi yeri püskürtülerek yaratılan basınç ile çıkartılan kemik iliği, içinde besi yeri bulunan steril plastik Petri kaplarında (Fisher Scientific, Dallas, TX, USA) toplandı. Kemik iliği hücrelerini içeren besi yeri, 1200 rpm hızla santrifüj edilerek, deneylerde kullanılmak üzere hazırlandı.

### Kemik iliğinin stroma ve lenfoid hücrelerinin ayrıştırılması

Stroma hücrelerini ayırmak için, çıkartılan kemik iliği kültür besi yerinde [%10 (v/v) fetal sığır serumu (FBS), 100 U ml<sup>-1</sup> penicillin, 100 µg/ml streptomycin, 2 mmol l<sup>-1</sup> L-glutamine, and 5x10<sup>-5</sup> mol l<sup>-1</sup> 2-mercaptoethanol içeren DMEM (kullanılan maddelerin hepsi için Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA)], 25 cm<sup>2</sup> kültür flasklarında (Falcon, Lincoln Park, NJ, USA), 37 °C de %5 CO<sub>2</sub> içeren inkübatörde 24 saat inkübe edildi. Bu süre içinde stroma hücreleri, kültür flasklarının tabanına yapıştı. Yapışmayan hücreler ortamdaki alınılarak, flasklar 2 kez Phosphate buffered saline (PBS) ile yıkandı. Böylece kültür flasklarında sadece tabana yapışan stroma hücreleri kaldı. Flasklara kültür besi yeri ilave edilerek, hücreler 48-72 saat inkübe edildi. 0.05% / 0.53 mM Trypsin / EDTA (Gibco, Grand Island, NY, USA) kullanılarak toplanan bu hücreler bazı deneylerde, destekleyici veya besleyici (feeder layer) hücreler olarak kullanıldı.

Stroma hücreleri ayrıştırılan lenfoid ve myeloid kökenli kemik iliği hücreleri, akım sitometre yardımıyla, hücre ayırma (cell sorting) yöntemi ile saflaştırıldı. Lenfoid kökenli öncülleri ayırmak için hücreler, fikoeritrin'e (PE) bağlı anti-fare CD45 antikoru (30-11, Pharmingen, San Diego, CA, USA) ile işaretlendi. CD45 pozitif olan lenfoid kökenli hücreler kapılanarak (gated), akım sitometre ile saflaştırıldı. Saflaştırılan hücrelerin >%99 oranında CD45 içerdiği tespit edildi (bulgulara gösterilmiyor).

### Hücre kültürleri

Total kemik iliği hücreleri için yapılan kültürlerde, hücreler (5x10<sup>6</sup> hücre/ml) kültür besi yeri içeren 6 kuyulu kültür plaklarında (Falcon, Lincoln Park, NJ, USA), 37 °C'de 72 saat inkübe edildi. Stromal hücreler (5x10<sup>5</sup> hücre), 24 kuyu içeren kültür plaklarında kuyulara yerleştirildikten sonra 24 saat 37 °C'de inkübe edildi. Bu süre içinde stromal hücrelerin kültür plaklarının tabanına yapışması sağlandı.

Daha sonra üzerine taze besi yeri içinde lenfoid veya myeloid hücreler ilave edildi. Lenfoid veya myeloid hücreler ( $1 \times 10^6$  hücre/ml) stromal hücrelerin üzerinde 72 saat  $37^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildi. Kültür ortamına,  $10^{-7}$  M,  $10^{-9}$  ve  $10^{-11}$  M recombinant insan TSH'nu (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), veya 10 ng/ml recombinant fare IL-6'sı (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) ilave edildi. İstenilen süreler sonunda kültür süpernatantları, sitokin salgısının tespiti için kullanıldı veya daha sonra kullanılmak üzere  $-70^\circ\text{C}$ 'de dondurularak saklandı.

#### ELISA Yöntemi

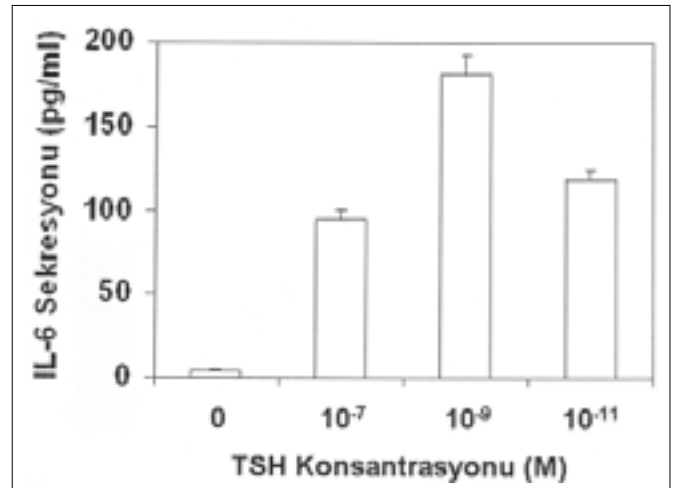
Kültür süpernatantlarından IL-6 tayini, fare IL-6 ELISA kiti (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Her bir örnek için üç kuyu kullanıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) kullanılarak 450 nm'de kaydedildi. Bulunan absorbans değerleri, Microsoft Excel programı kullanılarak grafik haline getirildi.

#### Akım sitometre ile ICAM-1 ekspresyonu tayini

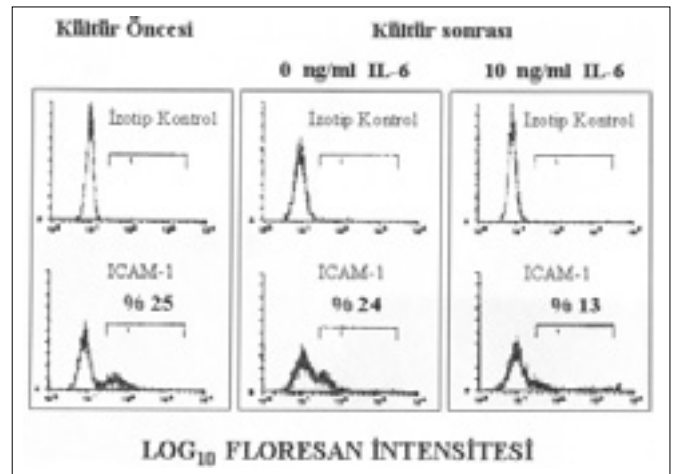
Kültürü yapılan hücrelerin ICAM-1 ekspresyonu için, PE işaretli anti-ICAM-1 (3E2), PE işaretli hamster IgG2b izotip kontrol antikor ve FcR blokeri olan anti-CD16/CD32 (2.4G2) (bütün antikorlar için, Pharmingen, San Diego, CA, USA) antikorları kullanıldı. Kültürü yapılan hücreler santrifüj edildi ve 100  $\mu\text{l}$  boyama solüsyonu (%1 FBS içeren PBS) içinde  $1 \times 10^6$  hücre içeren tüplere 1  $\mu\text{g}$  anti-CD16/CD32 antikorunu ilave edilerek 10 dakika oda derecesinde inkübe edildi. Daha sonra tüplere 1  $\mu\text{g}$  anti-ICAM-1 antikorunu eklendi ve  $+4^\circ\text{C}$ 'da 30 dakika inkübe edildi. Hücreler bir defa boyama solüsyonu ile yıkandıktan sonra %2'lik paraformaldehit solüsyonu (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) ile fikse edildi. Antikor ile boyanan hücrelerin ICAM-1 ekspresyonu, Coulter marka, EPICS 751 model, argon lazerli (Coulter Electronics, Hialeah, FL, USA), CICERO system CYCLOPS software (Cytomation, Inc., Fort Collins, CO, USA) içeren akım sitometrede okunarak kaydedildi.

#### Bulgular

**Öncül hücrelerin IL-6 sekresyonuna TSH'nun etkileri:** TSH'nun kemik iliği öncül hücrelerinden IL-6 salınması üzerindeki etkilerini araştırmak için, öncül hücreler, TSH'nun farklı konsantrasyonlarının varlığında, *in vitro* ortamda kültür edildi. Kontrol hücre kültürleri TSH içermedi. Kültür süpernatantları toplanarak, ELISA yöntemi ile IL-6 tayini yapıldı. Şekil 1, TSH varlığında öncül hücreler tarafından salgılanan IL-6 miktarlarını göstermektedir. TSH içermeyen kontrol kültürlerde kayda değer IL-6 salgısı olmadı. Buna karşın, TSH ilave edilen



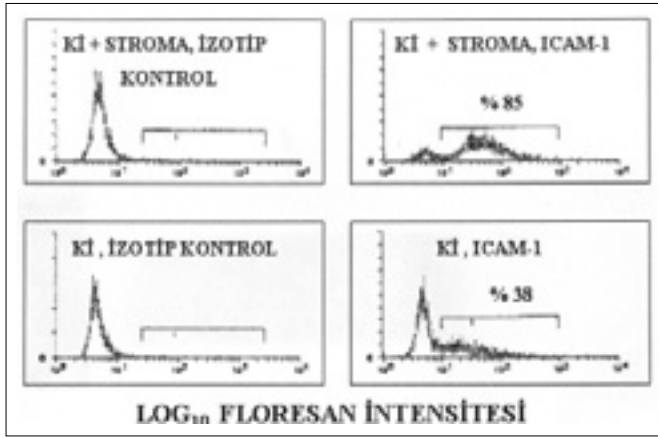
Şekil 1. TSH varlığında inkübe edilen kemik iliği hücreleri tarafından salgılanan IL-6 miktarları



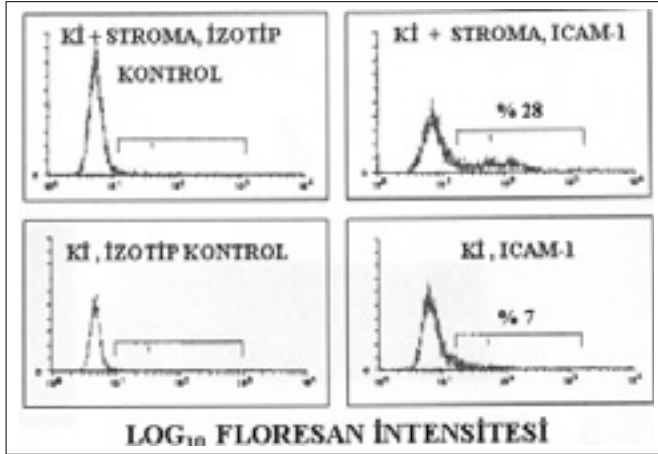
Şekil 2. IL-6'nın, kemik iliği (Kl) öncül hücrelerinin ICAM-1 ekspresyonu üzerine etkisi. Kültür öncesinde ve IL-6 içeren kültür ortamında, kültür sonrasında, hücreler PE işaretli ICAM-1 antikorunu veya PE işaretli izotip kontrol antikor ile boyandı.

kültürlerde, hücreler önemli miktarda IL-6 salgıladı. IL-6 salgısı, TSH konsantrasyonuna bağlı olarak, doza-bağımlı bir şekilde arttı ve azaldı. Maksimum IL-6 salgısı ( $182 \pm 10.85$  pg/ml),  $10^{-9}$  M TSH içeren kültür ortamında saptandı.  $10^{-7}$  M ve  $10^{-11}$  M TSH içeren kültürlerde ise, sırasıyla  $95.38 \pm 4.65$  pg/ml ve  $118.4 \pm 6.2$  pg/ml IL-6 salgılandığı tespit edildi. Bu sonuçlardan anlaşıldığı gibi, TSH'nun TSH tarafından uyarılması sonucunda, kemik iliği hücreleri IL-6 sentezleyerek salgılamaktadır. TSH'nın, IL-6 salınması üzerindeki etkisi, TSH konsantrasyonuna bağlıdır. Dolayısıyla IL-6 salgılanması optimal TSH konsantrasyonuna bağlı olarak kontrol edilmektedir.

**Öncül hücrelerin ICAM-1 ekspresyonuna IL-6'nın etkisi:** IL-6'nın kemik iliği hücreleri üzerindeki ICAM-1 ekspresyonuna olan etkisini araştırmak için, total kemik iliği hücreleri (lenfoid ve myeloid kökenli kemik iliği ön-



**Şekil 3.** Kültür ortamında Stroma hücrelerinin varlığının, kemik iliği (KI) lenfoid kökenli öncül hücrelerinin ICAM-1 ekspresyonu üzerine etkisi. Stroma hücrelerinin varlığında veya yokluğunda, kemik iliği lenfoid öncülleri 72 saat süreyle kültür edildi. Kültür sonrasında, hücreler PE işaretli ICAM-1 antikoru veya PE işaretli izotip kontrol antikor ile boyandı.



**Şekil 4.** Kültür ortamında Stroma hücrelerinin varlığının, kemik iliği (KI) myeloid kökenli öncül hücrelerinin ICAM-1 ekspresyonu üzerine etkisi. Stroma hücrelerinin varlığında veya yokluğunda, kemik iliği myeloid öncülleri 72 saat süreyle kültür edildi. Kültür sonrasında, hücreler PE işaretli ICAM-1 antikoru veya PE işaretli izotip kontrol antikor ile boyandı.

cülleri), IL-6 içeren ortamlarda 37 °C de 72 saat kültür edildi. Hücre kültürlerine, 10 ng/ml IL-6 ilave edildi. IL-6'nın hücre kültürü sırasındaki ICAM-1 ekspresyonu üzerindeki etkileri, kültür yapılmadan önce hücrelerin ICAM-1 ekspresyonu değerleri ile karşılaştırıldı. Kültür öncesi ve sonrasında toplanan hücreler anti-ICAM-1 antikoru ile işaretlenerek, analiz edildi. Kültür öncesinde, öncül hücrelerin %25 oranında ICAM-1 eksprese ettiği saptandı (Şekil 2). IL-6 içermeyen kontrol kültürlerde hücrelerin ICAM-1 ekspresyonunda önemli bir değişim gözlenmedi. Buna karşın 10 ng/ml IL-6 içeren kültürlerde hücrelerin ICAM-1 ekspresyonu azaldı (%13).

**Myeloid ve lenfoid öncüllerin ICAM-1 ekspresyonunun regüle edilmesinde stromal hücrelerin rolü:** Stromal hücrelerin, lenfoid ve myeloid kökenli öncül hücreler üzerindeki

ICAM-1 ekspresyonunda herhangi bir rol alıp almadıklarını araştırmak için, myeloid ve lenfoid hücreler saflaştırıldı. Ayrıştırılan myeloid veya lenfoid öncüller, stromal hücreler içeren veya içermeyen ortamlarda 37 °C de 72 saat kültür edildi. Kültür sonrasında toplanan hücreler anti-ICAM-1 antikoru ile işaretlenerek, akım sitometrede ICAM-1 ekspresyonu için analiz edildi. Stromal hücre içermeyen control hücre kültüründe lenfoid hücreler, % 38 oranında ICAM-1 eksprese etti (Şekil 3). Buna karşın, stromal hücreler içeren kültürdeki lenfoid hücrelerin büyük bir çoğunluğunun (%85) ICAM-1 eksprese ettiği saptandı. Aynı deneyler myeloid öncül hücreler için yapıldı. Stromal hücrelerin varlığında, myeloid hücrelerin % 28 oranında ICAM-1 eksprese ettiği gözlemlendi (Şekil 4). Ancak stromal hücre içermeyen ortamlarda, ICAM-1 ekspresyonu yok denecek kadar düşük seviyelere inerek % 7 olarak saptandı. Bu sonuç, en azından ICAM-1 ekspresyonunun regülasyonunda, stromal hücrelerin oynadığı rolün önemini ortaya koymaktadır.

### Tartışma

TSH, tiroid hücrelerini stimüle ederek, T3 ve T4 gibi tiroid hormonlarının sentezine ve salınımına yol açan bir adenohipofiz hormonudur (1). TSH'nun bu görevi dışında rol oynadığı mekanizmaların varlığı kısmen gösterilmiştir. TSH'nun immün sistem (2) ve hematopoetik sistem (4, 5) hücreleri üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir. TSH reseptörü (TSHR) taşıyan bu hücrelerin TSH ile uyarılmaları sonucunda verdikleri yanıt, bütün hücre tipleri için genellemlenebilen bir yanıt değildir. Örneğin, TSH reseptörü taşıyan dalak dendritik hücrelerinin TSH ile direk olarak uyarılması sonucunda, hücrelerin fagositoz yeteneğinin arttığı bildirilmiştir (2). Aynı çalışmada, dendritik hücrelerin Zymosan'a karşı oluşturduğu immün yanıtlarda, ortamda TSH bulunması IL-1 $\beta$  ve IL-12 salgısını arttırıcı yönde bir etki göstermiş, ancak TNF- $\alpha$  ve IL-6 salgısını etkilememiştir (2). Buna karşın yapılan diğer bir çalışmada, kemik iliği öncülleri TSH ile direk olarak uyarılırsa, TNF- $\alpha$  ve IL-6 salgısı belirgin olarak artmaktadır (4). Bu araştırma sonucunda da benzer sonuçlar elde edildi. Dolayısıyla daha önceden yayınlanmış literatürdeki çalışma sonuçları, bu araştırmanın sonuçları ile uyum içinde bulunmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi, TSH'ya karşı farklı hücre gurupları birbirinden farklı, hatta zıt yanıtlar oluşturabilmektedir. Bunun nedeni henüz anlaşılmış değildir.

Bu çalışmada da gösterildiği gibi, *in vitro* ortamda TSH kemik iliği öncül hücrelerini uyararak IL-6 salınımına yol açmaktadır. TSH'nın IL-6 salgısı üzerindeki maksimum etki gösterdiği doz 10<sup>-9</sup> M olarak saptanmıştır. Ancak bu değer mutlak bir değer olarak kabul edilmeyebilir. Yani deneysel koşullara ve kullanılan parametrelere göre değişkenlik gösterebilir. Örneğin, kültürlerde kullanılan hücre sayısına, se-

çilen fare türüne veya hücrelerin inkübasyon süresine göre değişebilir. Bu çalışmada kullanılan TSH, rekombinant olarak sentezlenmiş olan insan TSH'dur. Rekombinant insan TSH'nunun, farelerde de etkili olduğu bilinmektedir (2). İnsan, sıçan ve fare TSH genleri arasında büyük benzerlikler olduğu bilinmektedir (11). Dolayısıyla, genetik yapıda gözlenen yüksek orandaki benzerlik, hormonun türler arasında fonksiyonel olabileceğinin bir işaretidir.

TSH uyarımına bir yanıt olarak salgılanan IL-6, tek başına ICAM-1 ekspresyonunu arttırıcı yönde bir etki göstermedi. Tam aksine, IL-6 tek başına uygulandığı zaman ICAM-1 ekspresyonunu baskılayıcı bir etki gösterdi. Ancak *in vitro* koşullar altında ortaya çıkan bu durum, *in vivo* koşullarda gerçekleşmeyebilir. Nitekim, *in vivo* koşullara daha yakın bir deney ortamı yaratmak amacıyla stromal hücreler feder layer (besleyici ve destekleyici) olarak kullanıldığı zaman, hem lenfoid hemde myeloid hücrelerin ICAM-1 ekspresyonunda önemli bir artış oldu. Stromal hücreler, *in vitro* koşullar altında, serum içeren besi yerinde, herhangi bir uyarı olmaksızın devamlı olarak IL-6 salgılamaya özelliği taşımaktadır (12). Bu nedenle stromal hücrelerin varlığında ICAM-1 ekspresyonunda gözlenen artış, direkt olarak IL-6 ile ilişkilendirilemez. Çünkü IL-6 tek başına ICAM-1 ekspresyonunu baskılamaktadır. Bu durumda akla ilk gelen açıklama, stromal hücrelerin IL-6 dışındaki salgıladıkları diğer büyüme faktörlerinin sinerjik etkisidir. Nitekim stromal hücrelerin bir çok büyüme faktörünü

sentezleyebildikleri ve salgıladıkları bilinmektedir. Örneğin, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-14, IL-15, LIF, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, Flt-3L (FL), SCF gibi önemli sitokinler, stromal hücreler tarafından sentezlenen büyüme faktörleri arasında yer almaktadır (13, 14). Bu moleküllerin bireysel veya sinerjik etkileri, kemik iliğinde öncül hücrelerin farklılaşma ve büyüme olaylarını yönlendirerek hematopoezin regülasyonuna önemli katkılarda bulunur. Muhtemelen bu tür sinerjik etkiler ICAM-1 ekspresyonunun artışıyla sorumludur. Dolayısıyla, öncüllerin ICAM-1 ekspresyonu doğrudan veya dolaylı olarak, stromal hücreler tarafından kontrol edilmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada TSH'nun ve TSH aracılığı ile salgılanan IL-6'nın ICAM-1 ekspresyonundaki etkileri araştırılmıştır. TSH'nun kemik iliği öncül hücrelerini etkileyerek IL-6 salgılamalarına neden olduğu gösterilmiştir. TSH'nun reseptörüne bağlanması sonucunda TSHR'nün JAK2 kinaz aracılığı ile kemik iliği hücrelerinde sinyaller oluşturduğu bilinmektedir (4). Salınan sitokin IL-6 ile bu sinyaller arasında bağlantı kurulabilir. Ancak bu bağlantının detaylı olarak araştırılması gereklidir. Bu çalışmanın diğer bulgusu olan ICAM-1 sentezinin artışı, stromal hücrelerin kontrolü altında olup, IL-6'nın etkisine bağımlı değildir. ICAM-1 artışıyla sorumlu olabilecek etkenin ortaya çıkartılması için çalışmalar sürdürülmektedir.

#### Kaynaklar

1. Klein JR. Physiological relevance of thyroid stimulating hormone and thyroid stimulating hormone receptor in tissues other than the thyroid. *Autoimmunity* 2003; 36:417-421.
2. Bağriacık EU, Klein JR. The thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) receptor is expressed on murine dendritic cells and on a subset of CD45RBhigh lymph node T cells: Functional role for thyroid-stimulating hormone during immune activation. *J. Immunol* 2000; 164:6158-6165.
3. Bağriacık EU, Zhou, Q, Wang, HC et al. Rapid and transient reduction in circulating thyroid hormones following systemic antigen priming: Implications for functional collaboration between dendritic cells and thyroid. *Cell Immunol* 2001; 212: 92-100.
4. Whetsel M, Bağriacık EÜ, Seetharamaiah GS et al. Neuroendocrin-induced synthesis of bone marrow-derived cytokines with inflammatory immunomodulating properties. *Cellular Immunol* 1999; 192: 159-166.
5. Wang H-C, Drago J, Zhou Q et al. An intrinsic thyrotropin-mediated pathway of TNF- production by bone marrow cells. *Blood* 2003; 101: 119-123.
6. Dorshkind K. Regulation of hemopoiesis by bone marrow stromal cells and their products. *Annu Rev Immunol* 1990; 8:111-37.
7. Roy V, C. M. Verfaillie. Expression and function of cell adhesion molecules on fetal liver, cord blood and bone marrow hematopoietic progenitors: implications for anatomical localization and developmental stage specific regulation of hematopoiesis. *Exp. Hematol* 1999; 27:302-312.
8. Vermeulen M, Le Pesteur F, Gagnerault M-C et al. Role of adhesion molecules in the homing and mobilization of murine hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 1998; 92:894-900.
9. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, editors. *Immuno Biology: The immune system in health and disease*. 6th ed. New York: Garland Science Publ., 2005; p. 81-85.
10. Arkin S, Naprstek B, Guarini L et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) on hematopoietic progenitors. *Blood* 1991 ;77: 948-953.
11. Wondisford FE, Radovick S, Moates JM et al. Isolation and the characterization of the human thyrotropin  $\beta$ -subunit gene: Differences in gene structure and promoter function from murine species. *J Biol Chem* 1988; 263:12538-12542.
12. Susan CG, Carolyn IS, Lisa R et al. Bone marrow stromal fibroblasts secrete interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the absence of inflammatory stimulation: demonstration by serum-free bioassay, enzyme-linked immunosorbent assay, and reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Blood* 1992; 80:1190-1198.
13. Kim DH, Yoo KH, Choi KS et al. Gene expression profile of cytokine and growth factor during differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cell. *Cytokine* 2005; 31:119-126.
14. Majumdar MK, Thiede MA, Mosca JD et al. Phenotypic functional comparison of cultures of marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) and stromal cells. *J Cell Physiol* 1998; 176:57-66.

# Intratestiküler varikozel olgusu: Ultrasonografi bulguları

A case with intratesticular varicocele: Ultrasonographic findings

Çağrı Şenyücel, Bumin Değirmenci, Ali Er, Düzgün Yıldırım, Mutlu Sağlam

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Ankara

Ekstratestiküler varikozel erkeklerin yaklaşık %15'inde ortaya çıkan sık bir durumdur. Buna karşın intratestiküler varikozel son derece nadir bir antitedir. Biz, ekstratestiküler varikozelin eşlik ettiği intratestiküler varikozel olgusunun ultrasonografi bulgularını sunuyoruz.

**Anahtar sözcükler:** varikozel; testis; ultrasonografi; Doppler ultrasonografi

Extratesticular varicocele is a common condition, occurring in approximately 15% of males. However, intratesticular varicocele is an extremely rare entity. We report the ultrasound findings in a patient with intratesticular varicocele with concomitant extratesticular varicocele.

**Key words:** varicocele; testis; ultrasonography; Doppler ultrasonography

Ekstratestiküler varikozel pleksus pampiniformis venlerinin çapının 2 mm'den geniş olmasıyla karakterize, erkeklerin yaklaşık %15'inde görülen klinik bir antitedir. (1,2). Intratestiküler varikozel ise testis içi venlerin dilatasyonu ile kendini gösteren, semptomatik popülasyonun %2'sinden azında görülen oldukça nadir bir patolojidir. Aynı tarafta genellikle ekstratestiküler varikozel eşlik eder. Intratestiküler varikozelin nedeni ve klinik önemi henüz kesin açıklanamamıştır (3). Intratestiküler varikozel, ultrasonografi (US) ve renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) ile kolaylıkla tespit edilebilir. RDUS özellikle diğer kistik testis içi patolojilerinden ayrımında önemlidir (1).

## Olgu sunumu

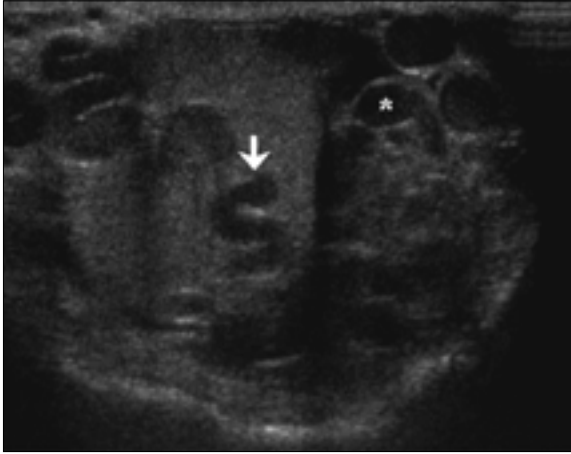
Yirmi iki yaşında erkek hasta sol hemiskrotumda ağrı ve infertilite şikayeti ile hastanemize başvurdu. Fizik incelemesinde her iki testis intraskrotal yerleşimli olup solda üçüncü derecede varikozel belirlendi. Tam kan ve biyokimya tetkikleri normal sınırlarda olan olgunun spermogramında oligospermi saptandı. Skrotal US ve RDUS incelemeleri hasta sırtüstü pozisyonda yatarken, istirahat ve Valsalva manevrası sırasında yapıldı. Gri skala US incelemesinde her iki testis boyutları yaklaşık eşit ve normal sınırlarda ölçüldü. Sol testis komşuğunda pleksus pampiniformis venlerine ait, en geniş yerinde 4.9 mm ölçülen hipokoik tübüler yapılar kaydedildi. Ayrıca sol testis parankimi içerisinde özellikle mediastinum testiste, en geniş yerinde 4 mm ölçülen, hipokoik tübüler yapılar saptandı (Resim1). Renkli Doppler US incelemede, sol testis komşuluğundaki genişlemiş venlerle birlikte mediastinum testisteki hipokoik tübüler yapılar içerisinde Valsalva manevrası sırasında belirginleşen ve tersine dönen venöz akım örnekleri izlendi. Valsalva manevrasından hemen sonra bu venöz yapı örneklerinin normale döndüğü saptandı. Power Doppler US'de Valsalva manevrası sırasında belirginleşen venöz yapılar gösterildi (Resim 2).

Geliş tarihi: 04.03.2005 - Kabul tarihi: 11.04.2005

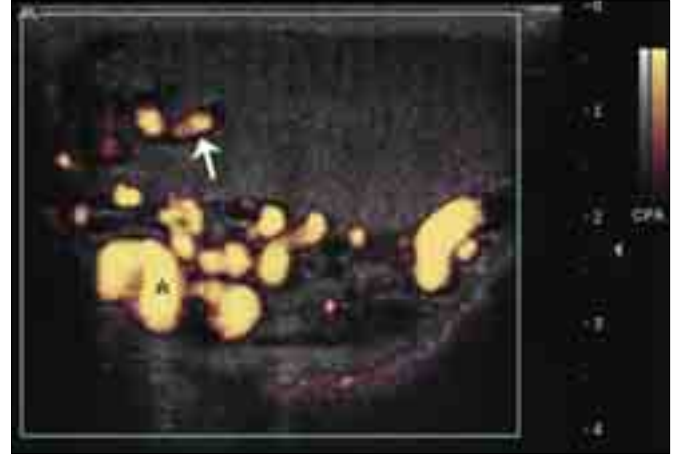
İletişim adresi

Dr. Çağrı Şenyücel  
24. Cadde Simkent Sitesi 5. Blok No: 35  
Kırkkonaklar, Ankara  
Tel : (312) 496 3446- (312) 304 4736  
E-posta adresi : cagrisenyucel@yahoo.com





**Resim 1.** Gri skala US incelemesinde sol testis parankimi içinde, hipoeoik tübüler yapıda, genişlemiş intratestiküler ven (ok) ve testis dışında genişlemiş plexus pampiniformis venleri (\*) izlenmektedir.



**Resim 2.** Power Doppler US incelemesinde Valsalva manevrası sırasında belirginleşen intratestiküler (ok) ve ekstratestiküler (\*) venöz yapılar izlenmektedir.

## Tartışma

İntratestiküler varikozel semptomatik popülasyonunun %2'sinden azında görülen oldukça nadir bir antidedir (3). Nedeni ve klinik önemi henüz net olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte intratestiküler varikozelin patogenezinin ekstratestiküler varikozel ile benzerlik gösterdiği düşünülmektedir (1,3). Bu nedenler arasında internal spermatik, kremasterik, ve vazal venlerde kapak yetersizliği veya yokluğu; venöz kompresyon veya basınç farklılıkları sayılabilir (4).

Ekstratestiküler varikozel yaklaşık %85 oranında sol tarafta görülür. Bilateral varikozel görülme sıklığı %10'dur (1,5). Sıklıkla sol tarafta izlenmesinin nedeni bu tarafta testiküler venin daha uzun olması ve sol renal vene girerken açılanması, sol testiküler arterin veya aşırı genişlemiş sigmoid kolonun testiküler veni baskılamasıdır (2). İntratestiküler varikozel de daha çok solda gözlenir. Sıklıkla aynı tarafta ekstratestiküler varikozel eşlik eder (6). Ancak Das ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların yarısında nedeni tam açıklanamayan bir şekilde izole sağ intratestiküler varikozel bildirilmiştir (3). Bizim olgumuzda sol tarafta ekstratestiküler varikozelin eşlik ettiği intratestiküler varikozel saptanmıştır.

İntratestiküler varikozelin en sık semptomu testiküler ağrıdır. Bunun nedeninin venöz konjesyon ve venlerdeki dilatasyona bağlı tunika albugineanın gerilmesi olabileceği düşünülmektedir (2). İntratestiküler varikozelin, ekstratestiküler varikozel gibi infertiliteye yol açabileceği bildirilmiştir. Özellikle bilateral ve ekstratestiküler varikozel ile birliktelik gösteren olguların semen analizleri bunu desteklemektedir (3,7). Bizim olgumuzun semen analizinde oligospermi gösterilmiştir.

İntratestiküler varikozelin US bulguları ilk kez Weiss tarafından iki olguda tanımlanmıştır (5). Ultrasonografide, testis parankimi içerisinde düz veya kıvrıntılı bir şekilde seyir gösteren ve mediastinum testisten periferine doğru

uzanan veya subkapsüler yerleşimli hipoeoik tübüler yapılar saptanmaktadır (1,5). Literatürde intratestiküler ven çapının 2 mm'nin üzerinde olduğu bildirilmekle birlikte son yayınlarda 2 mm'den daha ince venlerde de reflü olabileceği bildirilmiş, ayrıca bazı olgularda subkapsüler lokalizasyonlu venlerin mediastinum testis bölgesindekilere oranla daha genişlemiş olabileceği saptanmıştır (7). Bizim olgumuzda mediastinum testisten periferine doğru uzanan, çapları 2 mm'nin üzerinde intratestiküler venler izlendi.

Skrotum RDUS incelemesi ayakta veya sırtüstü pozisyonda yatarak yapılabilir. Hasta hem istirahat hem de Valsalva manevrası sırasında değerlendirilmelidir (1). Olgumuzda olduğu gibi, intratestiküler yerleşimli hipoeoik tübüler yapılar içerisinde Valsalva manevrası ile tersine dönen ve güçlenen venöz akım örneklerinin manevra sonrasında normale dönmesi tanı koydurucudur.

Gri skala US incelemesinde intratestiküler varikozel ile bazı patolojiler karışabilmektedir (8). Özellikle rete testis dilatasyonu önemlidir. Rete testis mediastinum testis içerisindeki seminifer tübülüslerin birleşmesinden oluşmakta ve normalde gri skala incelemesinde görülmemektedir. Bu yapıların dilatasyonu intratestiküler varikozelde olduğu gibi testis içinde hipoeoik, tübüler yapıların izlenmesine neden olabilir. RDUS incelemesinde, bu tübüler yapılar içinde akım saptanmaması tanı koydurucudur. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer patolojiler nadiren saptanan intratestiküler kist, hematoma, fokal enfeksiyon ve kistik intratestiküler neoplazmlardır (2).

Sonuç olarak, intratestiküler varikozel US ve RDUS incelemeleri ile tanısı kolaylıkla konulabilen nadir bir venöz patolojidir. RDUS incelemesi, intratestiküler varikozel ile diğer kistik intratestiküler patolojilerin ayıcı tanısında oldukça etkindir.

#### Kaynaklar

1. Yanık B, Conkbayır I, Uzunkulaolu T ve ark. İntratestiküler varikozel: gri skala ve renkli Doppler US bulguları. Tani Girişim Radyol 2002; 8: 261-264
2. Mehta AL, Dogra VS. Intratesticular Varicocele. J Clin Ultrasound 1998; 26: 49-51
3. Das KM, Prasad K, Szmigielski W et al. Intratesticular varicocele: evaluation using conventional and Doppler sonography. Am J Radiol 1999; 173: 1079-1083
4. Shafik A, Mofrah A, Olfat S et al. Testicular veins: anatomy and in varicoceleogenesis and other pathologic conditions. Urology 1990; 35:175-182
5. Weiss AJ, Kellman GM, Middleton WD et al. Intratesticular varicocele: sonographic findings in two patient. Am J Radiol 1992; 158:1061-1063
6. Williams DL, Cunningham ME. An uncommon finding: The intratesticular varicocele. J Diagnos Med Sonog 2002; 18:31-34
7. Atasoy Ç, Fitöz S. Gray-scale and color Doppler sonographic findings in intratesticular varicocele. J Clin Ultrasound 2001; 29: 369-373
8. Brown DL, Benson CB, Doherty FJ. Cystic testicular mass caused by dilated rete testis: sonographic findings in 31 cases. Am J Radiol 1992; 158:1257-1259.

# Treacher Collins Syndrome associated with foot deformity and genital anomalies

*Ayak deformitesi ve genital anomali ile birliktelik gösteren Treacher Collins Sendromu*

Nurşen Belet<sup>1</sup>, Pınar Öztürk<sup>1</sup>, Ümit Belet<sup>2</sup>, Alişan Yıldırım<sup>1</sup>, Şükrü Küçüköyük<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Samsun, Turkey

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Samsun, Turkey

Treacher Collins syndrome (TCS) is a rare syndrome also known as mandibulofacial dysostosis. It mainly affects facial morphology and therefore, most reports have focused on the facial features of this syndrome. This is the first report of a newborn with typical features of TCS having micropenis, cryptorchidism and metatarsus adductus deformity.

Key words: **Metatarsus adductus deformity, micropenis, Treacher Collins syndrome**

Treacher Collins sendromu, mandibulofasiyal disostozis olarak bilinen nadir bir sendromdur. Sendrom başlıca yüz morfolojisini etkiler. Treacher Collins ile ilgili yayınların çoğu sendromun fasiyal özelliklerine odaklanmıştır. Bu yazıda mikropenis, kriptorşidizm ve metatarsus adduktus deformitesine sahip Treacher Collins sendromlu bir yenidoğan sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: **Metatarsus adduktus deformitesi, mikropenis, Treacher Collins sendromu**

**T**reacher Collins syndrome is an autosomal dominant genetic disorder and affects mainly the head and face. The incidence is estimated to range from 1 in 40 000 to in 70 000 live births. The patients with TCS have usually characteristic bilateral facial anomalies (1). This article reports a case of Treacher Collins syndrome with the presence of genital anomalies and foot abnormality that has not been previously described clinically in this disorder.

## Case Report

Sixteen hours old, full term male newborn was referred to our clinic because of a distinctive facial appearance. He was the first child born to a 23-year-old woman. Both parents were normal, and there was no family history of congenital defects, especially facial anomaly. The parents were first cousins. The antenatal period of the mother and delivery had been uneventful. The baby was delivered by spontaneous vaginal way. On physical examination, he weighed 2300 g (< 5%), he was 44 cm in height (< 5%) and his head circumference was 34.5 cm at birth (25%). He was considered to be small for gestational age. He had a triangular face, and long and thin hairs. There were hypertelorism (interpupillary distance was 5 cm, >97%) and proptosis. His palpebral fissures were downslanted. Malar region was hypoplastic. There were sparse eyelashes. His ears were dysplastic, small (2 cm, < 3%), and low-set. External auditory canals were atretic, therefore ear membranes could not be seen. He had also micrognathia (Fig. 1, 2).

Apart from his facial defects, he had cryptorchidism on the left, micropenis (penile length was 0.5 cm, < 10 %, normal age matched penile length 2.5-5 cm) and metatarsus adductus deformity in both feet (Fig. 3). All the other system examinations were normal. Chromosomal analysis revealed no abnormality.

Received: 09.11.2004 • Accepted: 26.10.2005

Corresponding author

Nurşen Belet  
Ankara University School of Medicine, Department of Pediatrics,  
Division of Pediatric Infectious Diseases 06100 Ankara, Turkey  
Tel : (312) 3623030 (6812-6539)  
Fax : (312) 3620581  
E-mail adress : nurbelet@yahoo.com



**Figure 1.** Typical facial appearance of Treacher Collins syndrome from the front.



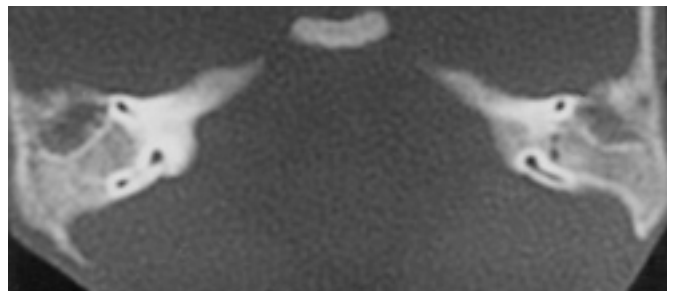
**Figure 2.** Typical facial appearance of Treacher Collins syndrome from the side.

The patient was investigated for additional anomalies. Abdominal and transfontanel ultrasonography, and echocardiography were normal. Cranial MRI was performed for evaluation of the additional brain anomalies, however no abnormality was found. Bilateral unpneumatized mastoid bones and stenotic external auditory canals were observed on temporal CT (Fig. 4).

The patient was discharged at 10 days of age and came to control 2 weeks later. The parents said that he did not have any problem and his physical examination revealed no abnormality. During this two weeks period, he did not gain weight. Parents were educated about feeding and he was given a control appointment 1 month later. Since the patient did not show up at the appointment we called the parents who said that the patient was unexpectedly found dead at his bed after feeding.



**Figure 3.** Micropenis and metatarsus adductus deformity in both feet.



**Figure 4.** Bilateral unpneumatized mastoid bones on temporal CT.

## Discussion

Treacher Collins syndrome is rare. The main features are symmetrical facial abnormalities consisting of malformed ears, malar hypoplasia, coloboma of the lateral part of the lower lid, mandibular hypoplasia, cleft palate and conductive hearing loss. In cases with full expression of the syndrome, TCS can be diagnosed easily on the basis of the clinical appearance. However, there are a few syndromes with similar clinical manifestations such as Nager syndrome, Goldenhar's syndrome, Miller's syndrome (digit and limb abnormalities, and acrofacial dysostosis), and Hutterite mandibulofacial dysostosis. Especially, Nager syndrome should be distinguished because genital anomalies and foot abnormalities may accompany in these patients. The thumbs are hypoplastic or absent, the radius and ulna may be fused or there may be absence or hypoplasia of the radius and/or one or more metacarpals in this syndrome. Lower lid colobomas are rarer, cleft palate is more frequent, and the mandible is more severely retarded in growth than TCS (2). Since no limb abnormality was found in our patient, we considered that a diagnosis of Nager syndrome is unlikely.

TCS is caused by haploinsufficiency of the TCOF1 gene. TCOF1 gene affects facial development. The TCS locus has been mapped to chromosome 5q31.3-32. The TCOF1 gene contains 26 exons and encodes a 1411 amino acid protein named treacle. In the TCOF1 gene 51

mutations have been identified. Most of these mutations are insertions or deletions, which result in an introduction of a premature termination codon into the reading frame. About 40% of the cases have a previous family history. 60% of cases possibly arise as a result of *de novo* mutations (3). All Treacher Collins patients and their families should be evaluated to determine if the disease has been caused by inheritance of a family trait or as a result of a spontaneous gene mutation (4, 5). Unfortunately, genetic evaluation and careful prenatal screening of these patients have been accomplished extremely rare. Linkage analysis can be used to identify affected individuals even in the absence of clinical and radiological evidence of TCS. Marres et al (1) reported that the diagnosis of TCS could be made in 13 persons after clinical examination. In addition to the 13 persons with TCS, gene linkage studies showed positive linkage to chromosome 5q32-33.2 in three persons with clinical nonpenetrance. Since linkage analysis can not be performed in our city, we could not perform gene analysis in both patient and his parents. There was not any facial abnormality in family history, however it is known that if only minor stigmata are present as in some cases, diagnosis becomes more difficult. In this situation, diagnosis is determined by gene analysis.

The most common abnormalities recognizable radiologically are zygomatic arch and mandibular hypoplasia in the TCS. These findings are useful to confirm the diagnosis in some cases if only minor stigmata are present. Jahrsdoerfer et al (6) reported that there were three radiographic findings noted on CT scanning that made the TCS group unique and separated them from nonsyndromic patients with microtia and aural atresia. First, there was absence of mastoid pneumatization. In no patient with this syndrome was the mastoid bone found to be pneumatized. Second, there was ossicular dysjunction. The third finding was a commonly seen bony cleft in the lateral aspect of the temporal bone just anterior to the mastoid. In our case, temporal CT demonstrated bilateral unpneumatized mastoid

bones and stenotic external auditory canals. There was no ossicular dysjunction and no bony cleft.

The complications of this syndrome include respiratory difficulties (upper airway obstruction, obstructive sleep apnea) due to midface and mandibular hypoplasia and feeding difficulties in the newborn period. Breathing problems can occur at birth and during sleep when the base of the tongue obstructs the small hypopharynx (7). In our case, infant was unexpectedly found dead in his crib at home of apparent clinical stability before death. It was learnt that he was stable clinically before death. Although autopsy report would be very useful to diagnose the reason of the death, autopsy could not be performed. Death was considered most likely due to airway obstruction related to mandibular hypoplasia.

Treacher Collins syndrome mainly is characterized by facial abnormalities. The cases reported in the literature who had typical facial abnormality together with the other abnormalities were rare. Robb et al (8) reported a case with tracheo-oesophageal fistula, rectovaginal fistula and anal atresia. Hansen et al (9) reported a severely affected case with arhinia and uveal colobomas together with almost absent ears. In one case, a patient with TCS and dermatomyositis was reported (10). Bruni et al (11) used genotyping with flanking DNA markers to ascertain Treacher Collins Franceschetti syndrome (TCOF1) in a subject affected by tetralogy of Fallot and cryptorchidism. They found cardiac malformation and cryptorchidism unrelated with TCS in this patient. Since genetic evaluation was not available, we could not evaluate the relation of anomalies present in our patient with TCS.

This article reports a case of Treacher Collins syndrome with the presence of genital anomalies and foot abnormality, which are possibly coincidental symptoms, however have not been previously described clinically in this syndrome.

## References

1. Marres HAM, Cremers WRJ, Dixon MJ et al. The Treacher Collins Syndrome. A clinical, radiological, and genetic linkage study on two pedigrees. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121: 509-514.
2. Branchial arch and oral-acral disorders. In: Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM, eds. Syndromes of the Head and Neck. 4<sup>th</sup> ed. New York:Oxford University Press, 2001: 790-849.
3. Marszalek B, Wojcicki P, Kobus K et al. Clinical features, treatment and genetic background of Treacher Collins syndrome. J Appl Genet 2002; 43: 223-233.
4. Jahrsdoerfer RA, Jacobson JT. Treacher Collins syndrome: otologic and auditory management. J Am Acad Audiol 1995; 6: 93-102.
5. Dixon MJ. Treacher Collins syndrome. Hum Mol Genet 1996; 5: 1391-1396.
6. Jahrsdoerfer RA, Aguilar EA, Yeakley JW et al. Treacher Collins Syndrome: an otologic challenge. Ann Otol Rhinol laryngol 1989; 98: 807-812.
7. Byard RW, Kennedy JD. Diagnostic difficulties in cases of sudden death in infants with mandibular hypoplasia. Am J Forensic Med Pathol 1996; 17: 255-259.

8. Robb LJ, Fraser FC, Der Kaloustran VM. Treacher Collins-Franceschetti syndrome with tracheoesophageal fistula, rectovaginal fistula, and anal atresia: variant or new syndrome? *Am J Med Genet* 1991; 39: 119-120.
9. Hansen M, Lucarelli MJ, Whiteman DAH et al. Treacher Collins syndrome: phenotypic variability in a family including an infant with arhinia and uveal colobomas. *Am J Med Genet* 1996; 61: 71-74.
10. Larenas-Linnemann DE, Berron-Perez R, Ortega-Martell Ja et al. Treacher-collins syndrome and co-existing dermatomyositis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 50-54.
11. Bruni L, Angeletti B, Pascale E et al. Exclusion of Treacher Collins Franceschetti syndrome in a subject with tetralogy of Fallot and cryptorchidism. *Clin Genet* 1996; 50: 89-92

# Sustained long term benefit of sildenafil in primary pulmonary hypertension

*Sildenafil'in primer pulmoner hipertansiyonda kalıcı uzun dönem yararlı etkisi*

Tamer Sayın, Metin Özenci

Ankara University, Department of Cardiology, Heart Center, Ankara, Turkey

Primary pulmonary hypertension is a rare disease with an ominous prognosis for which new therapeutic options are being developed. Recently, there have been case reports indicating that sildenafil may be of benefit in short to midterm follow up. However, long term clinical data of sildenafil in primary pulmonary hypertension patients is lacking. We report a patient with primary pulmonary hypertension treated with sildenafil 200 mg/day for 50 months with a sustained clinical response.

**Key words:** *sildenafil, pulmonary hypertension*

Primer pulmoner hipertansiyon, nadir, kötü seyirli tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmeye çalışıldığı bir hastalıktır. Son zamanlarda tedavide kısa ve orta dönemde sildenafil'in olumlu etkilerini bildiren yayınlar çıkmaya başlamıştır. Ancak primer pulmoner hipertansiyonda sildenafil'in uzun dönem etkinliğine dair veri bulunmamaktadır. Primer pulmoner hipertansiyon tanısıyla 200 mg/gün sildenafil ile 50 ay boyunca başarılı bir şekilde tedavi ettiğimiz hastamızı takdim ediyoruz.

**Anahtar sözcükler:** *sildenafil, pulmoner hipertansiyon*

**P**rimary pulmonary hypertension (PPH) is a rare disease with poor prognosis. Despite improvements in treatment, mortality remains high and research for newer therapies is on going.

Sildenafil (Viagra, Pfizer), a phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5) that is approved for erectile dysfunction, has recently been reported in case reports and small series to be beneficial in patients with PPH (1-3). However, long term efficacy data and controlled studies are lacking. We report a patient with PPH who has maintained sustained improvement with sildenafil for 50 months.

## Case report

In January 2001, a 31 year old male patient was referred to our clinic for evaluation of progressively worsening effort intolerance for 2 years and recent presyncope while driving. He complained of severe effort intolerance and cyanosis on exertion. The patient did not use illicit drugs or anorexic medications to treat obesity known to cause pulmonary hypertension. His physical examination revealed slight jugular venous distention, a markedly accentuated P2, a right ventricular S4, a grade 2/6 systolic murmur best heard over the tricuspid area, tender hepatomegaly that was palpable 3-4 centimeters below the costal arch, and clubbing. Chest X-ray (CXR) demonstrated marked dilation of the pulmonary conus. An echo-doppler study revealed a dilated right ventricle (RV), moderate to severe tricuspid regurgitation with an estimated systolic pulmonary artery pressure of 90 mmHg, normal left ventricular size and function, and no

Received: 03.06.2005 • Accepted: 21.07.2005

Corresponding author

Tamer Sayın  
Ankara Üniversitesi Kalp Merkezi 06650, Cebeci, Ankara, Turkey  
Tel : (312) 595 60 00 / 67 44  
Fax : +90 (312) 363 22 89  
E-mail adress : tamsay@hotmail.com

**Table 1.** Initial, intermediate and long term follow-up echocardiographic data of the patient

Date	Estimated PASP (mmHg)	Tricuspid regurgitation	RV dimension (cm)
January 2001 (Initial hospitalisation)	90	Moderate to severe	3.2
January 2002 (10 <sup>th</sup> month of therapy)	65	Mild to moderate	3.0
May 2003 (26 <sup>th</sup> month of therapy)	60	Mild	2.8

**PASP:** Pulmonary artery systolic pressure **RV:** Right ventricle

**Table 2.** Hemodynamic data: Initial and after 4 months of sildenafil treatment

	PCWP (mmHg)	PAP (mmHg)	RVP (mmHg)	RAP (mmHg)	CO (L/min)	PVR (dynes/sec/cm <sup>-5</sup> )
Initial	10	72/38/50	72/0/3	3	4.3	744
Fourth month	9	63/33/45	63/0/2	2	4.6	626

**PCWP:** Pulmonary capillary wedge pressure, **PAP:** Pulmonary artery pressure, **RVP:** Right ventricular pressure, **RAP:** Right atrium pressure, **CO:** Cardiac output, **PVR:** Pulmonary vascular resistance.

left to right shunt. A thorough diagnostic work-up was performed to exclude secondary etiologies of pulmonary hypertension, including arterial blood gas (ABG) analysis, spirometric tests, V/Q scan, computed tomography of the thorax, pulmonary artery computed tomography angiography, HIV test, and immunological profile. Right heart catheterisation coupled with oximetric analysis and an adenosine reversibility test demonstrated no shunt, a pulmonary capillary wedge pressure of 10 mmHg, a mean pulmonary artery pressure of 50 mmHg, and no reversibility with adenosine. Based on this evaluation he was diagnosed with PPH and was felt to be New York Heart Association (NYHA) Class III. Since epoprostenol is not marketed in Turkey and recent case reports suggested beneficial clinical outcomes (1) with sildenafil, it was elected to initiate therapy with this drug. In March 2001, therapy was begun with warfarin, digoxin (0.125 mg/daily), low dose nifedipine (30 mg qd), and sildenafil up-titrated to an empirical dosage of 200 mg/daily, in addition to furosemide 40 mg/daily and 25 mg of spironolactone daily. The patient's clinical status improved to Class II over the ensuing several months.

In July 2001, the patient was sent to the University of California San Diego for further evaluation. The distance walked in six minutes was 600 meters. Right heart catheterisation demonstrated a mean pulmonary artery pressure of 45 mmHg with a further reduction to 38 mmHg in response to inhaled nitric oxide.

The patient remains stable with the following regimen: Sildenafil 50 mg four times a day, spironolactone 25 mg daily, warfarin adjusted to maintain an INR 2-3, nifedipine 30 mg daily. Arterial blood gases have also improved

during follow-up: His initial pO<sub>2</sub> was in the range of 55-62 mmHg, and O<sub>2</sub> saturation was in the range of 89-92 % before treatment, at the end of 1 year therapy pO<sub>2</sub> increased to the range of 65-70 mmHg and saturations increased to 94-97 % range and remained stable thereafter. Echo-doppler studies markedly improved during the follow up (Table 1). A slight improvement was noted in the right heart catheterisation data after 4 months of treatment (Table 2). Repeat 6-minute walk was 590 meters in December 2003. He has not reported any side effects that are attributable to his medications.

## Discussion

In recent years, reports indicating beneficial effect of sildenafil in treating PPH has increased significantly, demonstrating a clinical or hemodynamic benefit mainly due to relatively selective pulmonary vasodilatory properties. Moreover, in a recent study sildenafil proved to be valuable to further lower pulmonary artery pressure in PPH patients when added to inhaled iloprost (3). Another recent study demonstrated sildenafil to be beneficial, as an adjunct therapy, for patients with pulmonary arterial hypertension who deteriorated while on inhaled iloprost therapy (4). In that study follow-up was up to 9-12 months and 9 of 14 patients received 25 mg sildenafil 3 times daily while 5 of 14 patients used 50 mg three times daily (4).

Sildenafil is proposed to have relatively selective pulmonary vasodilator properties via the inhibition of phosphodiesterase type 5, an enzyme that is abundant in lung tissue (5). The inhibition of phosphodiesterase type 5 causes increased levels of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), which modulates pulmonary vasodilation.



One might argue that the beneficial effect might be due to nifedipine. However, a major benefit of nifedipine would be unlikely since the patient was minimally responsive to acute vasodilator testing. Moreover the dosages of calcium antagonists that would be effective in PPH patients are higher than those generally used in treating hypertension (6).

There have been several prior publications demonstrating sildenafil to be beneficial in PPH (1-4). However, they generally report short to intermediate term follow-up. To the best of our knowledge, the present case report is the only one indicating sustained long term (50 months by end of May 2005) benefit of sildenafil in treating PPH with excellent tolerability. Randomized large scale studies to further evaluate the efficacy and safety of sildenafil in

treating PPH are needed to determine whether this response is consistent and to identify those characteristics that may be helpful in selecting patients who are most likely to benefit from sildenafil therapy.

## References

1. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343:1342.
2. Sayin T, Özenci M. Sildenafil in primary pulmonary hypertension-is there a subset of patients who respond favourably? *Can J Cardiol* 2002; 18:676-78.
3. Wilkens H, Guth A, König J et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104:1218-22.
4. HA Ghofrani, Rose F, Schermuly RT et al. Oral sildenafil as long term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:158-64.
5. Weimann J, Ullrich R, Hromi J et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 2000; 92:1702-12.
6. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-25.

# Perforatör fleplerle klinik deneyimlerimiz

Clinical experience with perforator flaps

Savaş Serel, Burak Kaya, Hakan Gence, Zeki Can, Serdar Gültan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

**Giriş:** Perforatör flepler özellikle kasın korunmasından kaynaklanan verici alan morbiditesindeki azalma başta olmak üzere, sağladıkları avantajlar nedeniyle son on yılda popülerite kazanmışlar ve geleneksel kas-deri fleplerinin yerini almaya başlamışlardır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada kliniğimizde gerçekleştirilen yumuşak doku rekonstrüksiyonu olguları sunulmuş ve mevcut literatür ışığında perforatör fleplerin avantaj, dezavantaj ve kas-deri fleplerine üstünlükleri tartışılmıştır. Aralık 2004 – Nisan 2005 tarihleri arasında kliniğimizde perforatör fleplerle beş yumuşak doku rekonstrüksiyonu olgusu gerçekleştirildi. Olguların dördünde anterolateral uyluk perforatör flebi, birinde derin inferior epigastrik perforatör flebi kullanıldı.

**Bulgular:** Uygulanan fleplerin üçünde herhangi bir komplikasyon gözlenmezken, 1 flepte alıcı damarlar üzerindeki deride yüzeysel nekroz gelişti, 1 flep ise gelişen venöz yetmezlik nedeniyle kaybedildi. Beş olgunun dördünde fonksiyonel ve estetik açıdan başarılı sonuçlar elde edildi.

**Sonuç:** Perforatör fleplerle ilgili sınırlı sayıda deneyimimizin olmasına rağmen günlük pratik uygulamamızda, çoğu olguda kas-deri fleplerinin yerini perforatör fleplerin alacağını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: *Perforator flap, kas-deri flebi, yumuşak doku rekonstrüksiyonu, verici alan morbiditesi*

**Introduction:** Perforator flaps have become the alternative for the conventional musculocutaneous flaps in the last decade due to their certain advantages especially in decreasing donor site morbidity as a result of sparing of the muscle.

**Materials and Method:** In this study, we present five cases of soft tissue reconstruction with perforator flaps, performed between December 2004 and April 2005. We also reviewed the literature for the advantages, disadvantages and superiorities of perforator flaps over the musculocutaneous flaps. In four of the five cases reconstruction is done by using anterolateral thigh perforator flap and in one case by deep inferior epigastric perforator flap.

**Results:** Three of the flaps survived without any complication. Superficial skin necrosis developed over the recipient vessels in one of the flaps and total necrosis developed at one flap due to venous thrombosis. Four of the five flaps were functionally and aesthetically successful.

**Conclusion:** Despite our limited clinical experience with perforator flaps, we think that perforator flaps will replace musculocutaneous flaps in our further practice.

Key words: *Perforator flap, musculocutaneous flap, soft tissue reconstruction, donor site morbidity*

Geliş tarihi: 21.08.2005 • Kabul tarihi: 17.01.2003

Yazışma adresi

Dr. Burak Kaya  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi  
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı  
06590-Dikimevi, Ankara  
GSM : (532) 5819690  
İş Tel : (312) 3623030/6175  
Faks : (312) 3198139  
E-posta : drburak@yahoo.com

Plastik ve rekonstrüktif cerrahinin temel ilgi alanı karmaşık problemlere, "benzeri benzer ile onar" ilkesiyle hareket ederek, estetik ve fonksiyonel olarak tatmin edici bireysel çözümler bulmaktır. Şekil ve işlevde mükemmelliğe ulaşabilmek amacıyla tarihsel süreçte çeşitli flepler kullanılmıştır. Önceleri yumuşak doku defektlerini onarabilmek için kanlanma biçimlerinden ve güvenilirliklerinden kesin emin olunmadan, sadece defekte yakınlık ve geometrik şekil kriterleri göz önünde bulundurularak "random flepler" kullanılmıştır. Random fleplerle rekonstrüksiyon bazen başarıya ulaşmış; bazen hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Daha sonra kanlanma biçimleri bilinen yani "aksiyel paternli



**Şekil 1.** Fasiyotomi sonrası oluşan ayak dorsumunda doku defekti (A). Debridman sonrası defektin görünümü (B). Flep ve kas içinde diseke edilen flep pedikülü (C), Erken postoperatif görünüm (D).



**Şekil 2.** Rekonstrükte edilmiş alanın ve verici alanın postoperatif altıncı ayda görünümü.

flepler" tanımlanmış ve bu sayede yaşayabilen fleplerin sayısı artmıştır (1).

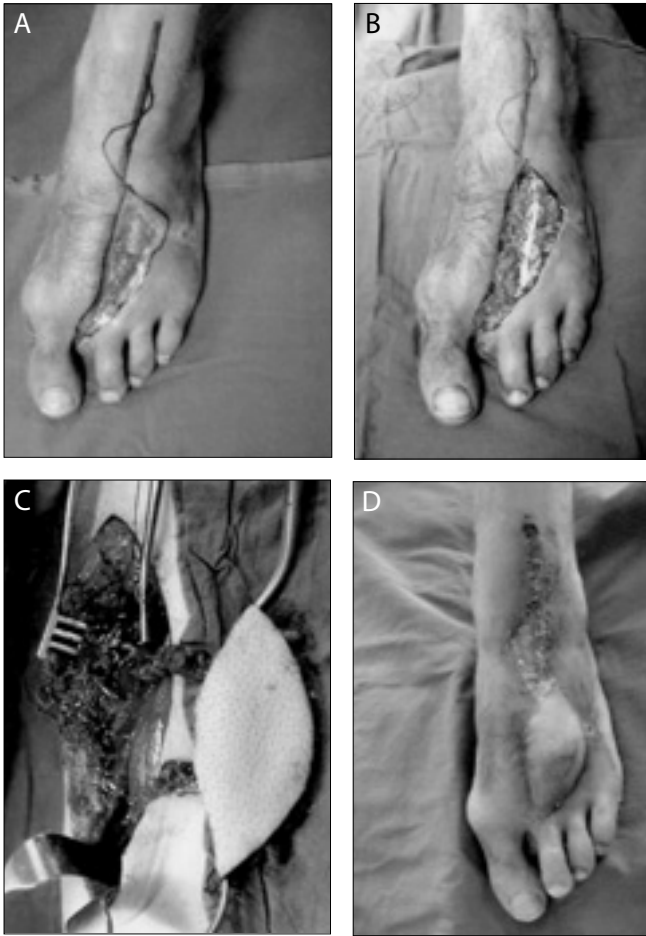
Kasların ve üzerlerindeki dokunun tahmin edilebilir kan akımlarının olduğunun saptanması, fleplerle rekonstrüksiyonda bir kilometre taşı olmuş ve 1970'lerin sonunda, 19-80'lerde büyük yumuşak doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda "kas-deri flepleri" çok popüler olmuştur. Kas-deri fleplerinin sağladıkları büyük hacimleri ile büyük defektleri doldurabilir; bu flepler, düzgün olmayan ve karmaşık yaraların konturlarına uyacak şekilde biçimlendirilebilirler. Deriye göre daha fazla olan damarlanmaları nedeniyle kas-deri flepleri alıcı alandaki enfeksiyona direnebilirler (2). Ancak kas-deri fleplerinin sağladıkları fazla hacim, rekonstrükte edilen alanda işlev veya estetik görünümde bozukluğa neden olabilir; verici alanda da önemli doku eksikliğine yol açabilir. Ayrıca, denerve edilen kasın atrofiye uğraması nedeniyle, rekonstrükte edilen alanda oluşacak sonucun önceden tahmin edilmesi çok zordur (1).

Kas-deri fleplerinin vasküler anatomileri hakkında yapılan daha ileri çalışmalar, alttaki kastan deri ve deri altı

dokuya giden perforatör damarlar korunduğu sürece, kasın kendisinin flebin beslenmesi için gerekli olmadığını göstermiştir. Sonuçta güvenilir ancak pedikülün kas içerisinden, daha derinde yer alan kaynak damara doğru çok özenli diseksiyonunu gerektiren sadece deri ve deri altı dokuyu içeren, alttaki kasın ise korunduğu "perforatör flepler" doğmuştur (1,2). Perforatör flep terimini ilk defa, 1989 yılında Koshima ve Soeda kullanmışlardır (2). Perforatör fleplerin ilk uygulamaları alt karın deri fleplerinin meme rekonstrüksiyonunda kullanılması şeklindedir. İlk uygulamalarından beri özellikle son on yılda giderek artan popülerite kazanmışlardır (3). Perforatör fleplerin en önemli avantajları verici alan morbiditesindeki azalmadır. Kas, inervasyonu ve vaskülarizasyonu ile beraber korunarak verici alanda fonksiyon görmeye devam eder (2,3,4).

### Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Aralık 2004 - Nisan 2005 tarihleri arasında beş hastada perforatör fleplerle yumuşak doku defekti rekonstrüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Yapılan rekonstrüksiyon



**Şekil 3.** Diyabetik ayağa bağlı ayak dorsumundaki ülser (A). Debridman sonrası görünüm (B). Defekt için hazırlanmış ALTP flep C, Alıcı damarlar üzerinde gelişen yüzeysel nekroz greftlenmiş (D).



**Şekil 4.** Skalpte nüks yassı hücreli karsinoma (A). Flep verici alanı (B). Erken postoperatif görünüm (C). Primer olarak kapatılmış verici alan (D).

yonların dördü anterolateral uyluk perforatör (ALTP) flebi ile, biri ise derin inferior epigastrik perforatör (DİEP) flebi ile gerçekleştirilmiştir. Yapılan rekonstrüksiyonların hepsi serbest doku aktarımı şeklindedir. Olgularla ilgili ayrıntılar Tablo 1'de sunulmaktadır.

**Olgu 1:** Trafik kazası sonucu ayak kemiklerindeki kırıklara açık redüksiyon ve internal fiksasyon uygulanan 29 yaşındaki hastada, kompartman sendromu gelişmesi üzerine fasiyotomi yapılmış ve sonrasında ayak dorsumunda oluşan defektin rekonstrüksiyonu için hasta ortopedi kliniği tarafından bölümümüze konsülte edilmiştir. Yapılan debridman sonrasında ayak dorsumunda kemik, tendon ve fiksasyon vidalarının açıkta olduğu görüldü. Aynı uyluktan hazırlanan ALTP flebi, anterior tibial arter ve yandaş venlere anastomoz yapılarak, doku kaybı onarıldı. Verici alan primer olarak kapatıldı (Şekil 1,2).

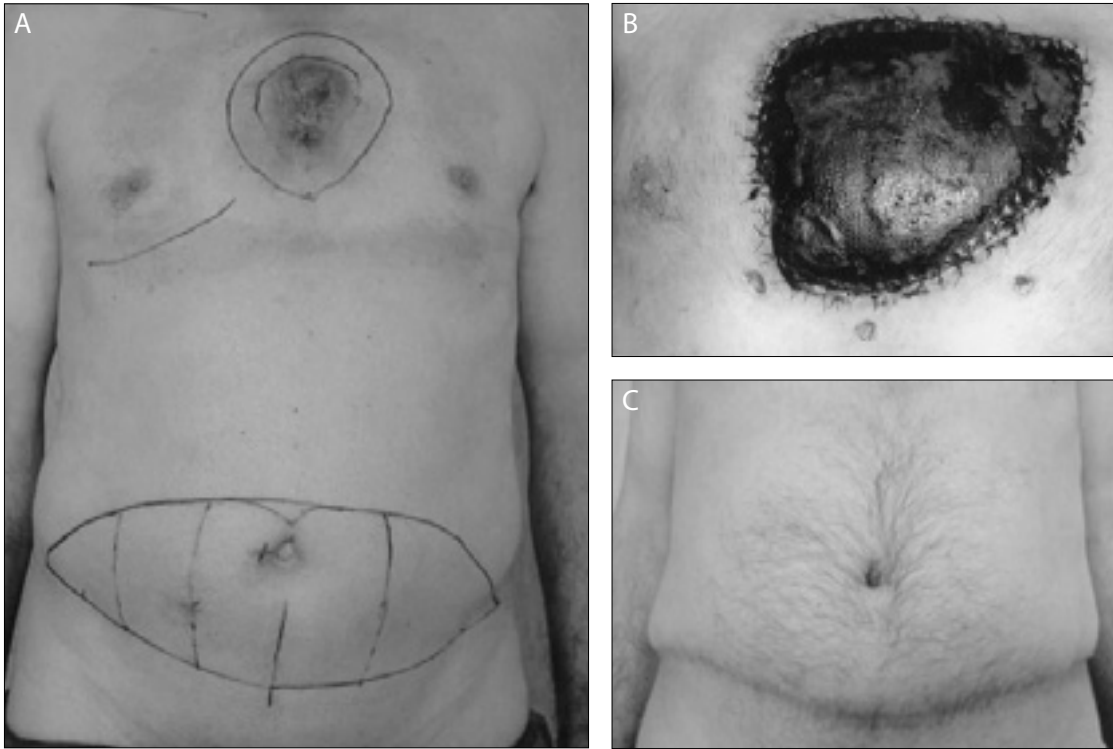
**Olgu 2:** Diyabetik ayak nedeniyle genel cerrahi kliniğinden konsülte edilen 35 yaşındaki hastanın sol ayak ikinci parmağı ampute edilmişti, amputasyon güdüğünde ve ayak dorsumunda açık yarası vardı. Debridman sonra-

**Tablo 1.** Kliniğimizde perforatör fleplerle rekonstrüksiyon yapılan olgular

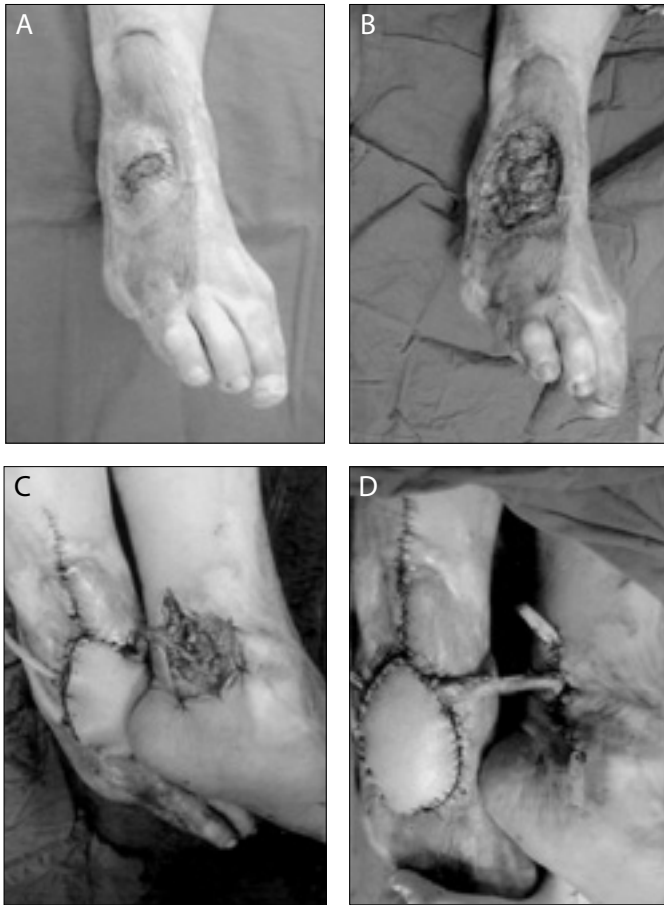
Olgu	Yaş	Tanı	Kullanılan flep	Alıcı damarlar	Komplikasyon
1	29	Ayak sırtında fasiyotomi defekti	ALTP*	Anterior tibial arter ve eşlik eden venler	Yok
2	35	Diyabetik ayak	ALTP	Anterior tibial arter ve eşlik eden venler	Alıcı damarlar üzerindeki deride yüzeysel nekroz
3	41	Skalpte nüks yassı hücreli karsinoma	ALTP	Temporal arter ve ven	Yok
4	50	Sternuma invaziv yassı hücreli karsinoma	DİEP**	İnternal mammarian arter ve eşlik eden ven	Tam flep kaybı
5	46	Ayak sırtında yanık zemininde gelişen papillomatöz epitelyal hiperplazi	ALTP	Karşı bacak posterior tibial arter ve eşlik eden venler	Yok

\* ALTP: Anterolateral uyluk perforatör flebi

\*\*DİEP: Derin inferior epigastrik perforatör flebi



**Şekil 5.** Göğüs ön duvarında yassı hücreli karsinoma ve DIEP flebinin planlaması (A). Venöz trombus nedeniyle gelişen flep nekrozu (B). Verici alan primer olarak kapatılmış (C).



sı tendon ve kemikleri açıkta bırakan 3x9 cm'lik yumuşak doku defekti oluştu. Defekt, aynı taraf uyluktan hazırlanan ALTP flebinin anterior tibial arter ve 2 yandaş vene anastomozu yapılarak kapatıldı. Verici alan primer olarak kapatıldı (Şekil 3).

Olgu 3: Kırkbir yaşındaki erkek hasta skalpte, yanık zemininde gelişen yassı hücreli karsinoma nüksü ile kliniğimize başvurdu. Skalpteki 3x3 cm'lik periostsuz, kemiğin açıkta olduğu ülser alan, 2 cm'lik sağlam sınırdaki eksize edilip, dış tabula da çıkartıldıktan sonra oluşan yumuşak doku defekti sağ uyluktan hazırlanan ALTP flep ile kapatıldı. Verici damar olarak temporal arter ve ven kullanıldı. Flep verici alanı primer olarak kapatıldı (Şekil 4).

Olgu 4: Sternum üzerinde 5 yıldır kapanmayan yara şikayetiyle kliniğimize baş vuran 50 yaşındaki erkek hastada, göğüs ön duvarında, sternuma da invaziv yassı hücreli karsinoma tespit edilerek, geniş eksizyon yapıldı. Oluşan 15x12 cm'lik defekt için DIEP flebi planlanarak, alıcı damar olarak ikinci interkostal aralıkta internal mammarian arter kullanıldı. Verici alan primer olarak kapatıldı. Postoperatif üçüncü günde venöz tromboz nedeniyle gelişen venöz yetmezlik sonrası, tam flep kaybı gerçekleşti (Şekil 5).

**Şekil 6.** Yanık zemininde gelişen papillomatöz epitelyal hiperplazi (A). Lezyonun eksizyonu sonrası defekt görünümü (B). Debridman sonrası defekt için hazırlanan ALTP flep defekte adapte edilmiş (C). Ameliyat bitimindeki görünüm (D).



**Şekil 7.** ALTP flep ile rekonstrükte edilmiş alanın (A) ve verici alanın (B) postoperatif ikinci ayda görünümüleri

Olgu 5: Elektrik yanığı sonrası ayak dorsumu, kısmi kalınlıkta deri grefti ile greftlenmiş 46 yaşındaki erkek hastanın, greft üzerinde yaklaşık sekiz aydır iyileşmeyen ortası ülser kenarları kabarıklık yararı mevcuttu. İnsizyonel biyopsi sonucu papillomatöz epitelyal hiperplazi olarak geldi. Manyetik rezonans görüntüleme lezyonun eklemlere kadar ulaştığı görüldü. Eksizyon sonrası oluşan defekt, hazırlanan ALTP flebin, aynı bacakta uygun alıcı damar bulunamaması üzerine karşı bacak posterior tibial arter ve yandaş venlere anostomozu yapılarak kapatıldı. Pedikülün üzeri kısmi kalınlıkta deri grefti ile kaplandı. Hastanın bacaklarının hareketsiz kalmasını sağlamak üzere, her iki bacağı yapılan alçı ateller birbirlerine sabitlendi (Şekil 6).

### Bulgular

ALTP flep, üçü alt ekstremitte, biri skalp rekonstrüksiyonu için olmak üzere toplam dört olguda kullanıldı; bu dört olgunun hiç birisinde tam ya da kısmi flep kaybı görülmedi. İkinci olguda alıcı damarlar üzerindeki ciltte sınırlı bir alanda gelişen yüzeysel nekroz, debridman sonrası kısmi kalınlıkta deri grefti ile kapatıldı (Şekil 3). Hastalar postoperatif 2 ile 8 ay arası takip edildi; takiplerinde alıcı ve verici alanların sorunsuz iyileştiği görüldü, işlevsel olarak elde edilen iyi sonuçların yanı sıra verici alanlarda oluşan skarların da estetik olarak kabul edilebilir olduğu gözlemlendi. DIEP flep ile yapılan rekonstrüksiyonda, postoperatif üçüncü günde venöz tromboz sonrası anastomoz revize edilmesine rağmen, gelişen venöz yetmezlik sonrası tam flep kaybı gerçekleşti (Şekil 5).

### Tartışma

Hueston ve McConchie'nin 1968 yılında pektoral kas deri flebini tanımlayarak, alttaki kasın deri adasını besleye-

bildiğini klinik olarak göstermeleri yumuşak doku defektlerinin rekonstrüksiyonunda bir çığır açmıştır (2). Ancak kas-deri fleplerinin yol açtığı özellikle verici alan morbiditesi, küçük doku kayıpları için gereğinden fazla hacimli doku sunmaları, denerve olan kasın atrofiye uğraması sonucu, alıcı alanda oluşacak son şeklin önceden tahmin edilemesi gibi önemli dezavantajları, yumuşak doku kayıplarının onarımında kullanılacak yeni seçeneklerin araştırılmasına yol açmıştır (1,2). Asko-Seljavaara 1983'de "freestyle free flap" (serbest şekilde serbest flep) terimini kullanmıştır, bu terim brakial, ulnar ve radial arterlerin deri dalları üzerinden kaldırılan flepleri tariflemektedir. Burada, ana damarın görülmesi ve ondan ayrılarak deriye giden damarın ortaya konması ile flep hazırlanmaktadır. Sonradan Taylor ve arkadaşları yaptıkları anatomik çalışmalar sonucunda ilk kez "anjiozom" kavramını ortaya koymuşlar ve bir bölgeyi besleyen arterleri de kaynak arter olarak adlandırmışlardır: Fasyakutan dokulara kan akımı deriyi direkt veya indirekt olarak besleyen kaynak arterlerden ayrılan dallardan gelir. Bu dallar direkt kutanöz damarlar, septokutanöz (kaslar arasında transvers seyreden ve deriye ulaşmak için fasyayı delen), muskulokutanöz damarlar, ve fasyal seviyenin üzerinde bulunan herhangi bir damarı kapsar. "Free style free flap" ve "anjiozom" kavramları plastik cerrahi literatüründe bazı kutanöz/fasyakutanöz serbest fleplerin anatomik temelini tanımlayan perforatör flep kavramının atası gibi görünmektedir (4).

1980'lerin sonunda ilk tanımlanmalarından itibaren, son yirmi yılda pasif kas taşıyıcısını içermeyen ve perforatör flepler olarak tanımlanan flepler, rekonstrüktif cerrahide kas-deri fleplerinin yerini almaya başlamışlardır (1,5). Perforatör fleplerin geleneksel kas-deri fleplerine göre sağladığı avantajlar şöyle sıralanabilir:

- 1) Daha az verici alan morbiditesi
- 2) Kas fonksiyonunun korunması
- 3) Sadece gerekli miktarda dokunun kullanılabilmesine olanak sağlaması
- 4) Hızlı iyileşme dönemi

Perforatör fleplerin en önemli avantajı verici alan morbiditesinin en aza indirilmesidir. Eğer onarım için sadece deri gerekli ise fasya, kas ve sinirler korunabilir. İşlev için kasın korunması, kas koruyucu perforatör flep tekniğinin hedefidir. Kasın korunması özellikle motor ve duyu yetenekleri olan hastalar için önemli olmakla birlikte paraplejik hastalarda da arzu edilir çünkü kas sonradan gereksinim duyulabilecek onarımlar için kaynak oluşturabilir (1-4,6, 7).

Perforatör fleplerin en önemli dezavantajı ise, alttaki kas içinde muskulokütan perforatörlerin çok titiz diseksiyonlarının gerekliliğidir. Küçük perforatör damarların kas içinde diseksiyonu cerrah için uğraştırıcı; hatta sıkıcı olabilir; bu da ameliyat süresini uzatabilir (1,6). Perforatör fleplerin diğer bir dezavantajı ise, perforatör damarların pozisyon ve boyutlarındaki değişkenliktir. Ancak Doppler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, termografi, "renkli akım Duplex görüntüleme" ile ameliyat öncesinde perforatör damarların yerlerini ve muhtemel kalınlıklarının belirlemek mümkündür (1,8). Küçük perforatör damarların gerilmeye, bükülmeye veya dönmeye eğilimleri, vazospazma hatta kan akımının durmasına neden olabilir. Flep pedikülünün kendi etrafında dönmesi geleneksel fleplerden

daha sık görülür, çünkü perforatör flep pedikülleri kas desteğinden yoksundur (1,5).

Günümüzde serbest fleplerin yaşama oranları çoğu merkezde benzer olmak üzere yüzde 79'dan, yüzde 96'a çıkmıştır. Bu nedenle mikrocerrahi uygulayanlar işleve verdikleri önemi, artık alıcı alan görünümüne ve verici alan morbiditesine de göstermektedirler (4,5,9). Bir çok kas-deri flebinin yerini, onların perforatör kopyaları almaya başlamıştır. En sık kullanılan perforatör flepler anterolateral uyluk flebi, derin inferior epigastrik arter flebi, superior gluteal arter flebi, tensor fasiya lata flebi, latissimus dorsi flebi, paraumbilikal flep, derin sirkumfleks iliak flep, ve medial plantal fleptir (1,5).

### Sonuç

Son on yıl içinde sağladıkları avantajlar ile tüm dünyada popülarite kazanmaya başlayan perforatör fleplerle yumuşak doku rekonstrüksiyonu yaptığımız, beş olgudan dördünde işlevsel ve estetik olarak başarılı sonuçlar elde ettik. Flep kaybının olduğu olgu da dahil olmak üzere olgularımızın hepsinde verici alanlar primer olarak kapatıldı ve verici alanlarda kozmetik açıdan oldukça iyi sonuçlar elde edildi. Perforatör fleplerle ilgili çok sınırlı sayıda deneyimimizin olmasına rağmen günlük pratik uygulamamızda, çoğu olguda kas-deri fleplerinin yerini perforatör fleplerin alacağı inancındayız.

### Kaynaklar

1. Geddes CR, Morris SF, Neligan PC. Perforator Flaps: Evolution, Classification, and Applications. *Ann Plast Surg* 2003; 50:90-9
2. Smith JD, Pribaz JJ. Flaps. In: Achauer BM, Eriksson E, Guyuron B, eds. *Plastic Surgery Indications, Operations, and Outcomes*. Mosby, 2000: 261-90
3. Blondeel PN, Van Landuyt KH, Monstrey SJ et al. The "Gent" consensus on perforator flap terminology: preliminary definitions. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112:1378-83
4. Wei FC, Celik N. Perforator flap entity. *Clin Plast Surg* 2003; 30:325-9
5. Celik N, Wei FC. Technical tips in perforator flap harvest. *Clin Plast Surg* 2003; 30:469-72
6. Craigie JE, Allen RJ, DellaCroce FJ et al. Autogenous breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap. *Clin Plast Surg* 2003; 30:359-69
7. Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T et al. New anterolateral thigh perforator flap with a short pedicle for reconstruction of defects in the upper extremities. *Ann Plast Surg* 2003; 51:30-6
8. Hallock GG. Doppler sonography and color duplex imaging for planning a perforator flap. *Clin Plast Surg* 2003; 30:347-57
9. Wei FC, Jain V, Celik N et al. Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109:2219-26

# Management of childhood appendicitis: laparoscopic versus open approach

Çocuklarda laparoskopik ve açık apendektomi sonuçlarının karşılaştırılması

Rahşan Vargün, Aydın Yağmurlu, Meltem Bingöl-Koloğlu, Hülya Özkan, Haluk Gökçora, Tanju Aktuğ, Hüseyin Dindar

Department of Pediatric Surgery, Ankara University School of Medicine, Ankara Turkey

**Aim:** Laparoscopic management of pediatric appendicitis remains controversial. A retrospective chart review was performed to compare laparoscopic versus open approach in the treatment of childhood appendicitis.

**Patients and Methods:** Three hundred thirty seven children who underwent appendectomy with preoperative diagnosis of appendicitis over a 36-month period were included to the study. Primary outcome measures were postoperative wound infection, intra-abdominal abscess formation and intestinal obstruction. Secondary outcome measures were the length of operation, time to oral feeding, analgesic need and hospitalization time.

**Results:** Total number of children in laparoscopy group was 126 (39.8%) whereas this number for open group was 188 (59%). There were 3 (1%) conversions in laparoscopy group. Mean length of operative time for laparoscopic (LA: 52 ±1.34 min), and open appendectomy (OA: 54 ± 1.27min), were similar (p>0.05). Time to full enteral feeding (OA: 24 ±1.1h, LA: 14±0.5h), analgesic usage (OA: 48±5h, LA: 24±5h) and length of hospitalization (OA: 3.9±0.1 day, LA: 2.8±0.1 day) were shorter in laparoscopic group compared to the open procedure (p<0.05). Early postoperative complication rate as wound infection (OA: 2.5%, LA: 0.3%), intra-abdominal abscess formation (OA: 1.3%, LA: 0.3%) were higher in OA group (p<0.05). Adhesive intestinal obstruction in need of re-operation was encountered in 5 (1.6 %) children in OA versus none in LA (p<0.05). Similar results were obtained for simple and complicated appendicitis separately.

**Conclusions:** Laparoscopic appendectomy is at least as safe and effective as open appendectomy in the management of childhood appendicitis. LA does not increase length of operation and offers a faster recovery. Postoperative complication rate is low compared to open approach.

Key words: **Appendicitis, laparoscopy, childhood**

**Amaç:** Çocukluk çağında laparoskopik apendektomi halen tartışmalıdır. Laparoskopik ve açık apendektomi yapılmış olan çocukların dosyaları geriye dönük olarak incelenip sonuçlar karşılaştırıldı.

**Hastalar ve Yöntem:** Apendisit tanısıyla 36 aylık sürede apendektomi yapılmış olan 337 çocuk çalışmaya dahil edildi. Ameliyat sonrası kesi yeri enfeksiyonu, karın içi abse gelişimi ve brid ileus çalışmanın birincil sonuç kriterleri olarak belirlendi. Çalışmanın ikincil sonuç kriterleri ameliyat süresi, oral besleme zamanı, ağrı kesici ihtiyacı ve hastanede kalış süresi olarak saptandı.

**Bulgular:** Çocukların 126'sına (%39.8) laparoskopik apendektomi (LA), 188'ine (%59) açık apendektomi (AA) yapıldı. Laparoskopik gruptaki üç hastada (%1) açık apendektomiye geçildi. Ameliyat süreleri LA (52±1.34 dk) ve AA'de (54±1.27 dk) benzerdi (p>0.05). Oral besleme zamanı (AA: 24 ±1.1 saat, LA:14±0.5 saat), ağrı kesici ihtiyacı (AA:48±5 saat, LA:24±5 saat) ve hastanede kalış süresi (AA:3.9±0.1 gün, LA:2.8±0.1 gün) açısından gruplar karşılaştırıldığında LA grubunda daha kısa olduğu görüldü (p<0.05). Ameliyat sonrası erken dönem komplikasyon oranları karşılaştırıldığında, kesi yeri enfeksiyonu (AA:2.5%, LA: 0.3%), karın içi abse gelişimi (AA:1.3%, LA:0.3%) AA grubunda daha yüksek oranda gözlemlendi (p<0.05). LA grubunda brid ileus nedeniyle ikincil ameliyat gerekmezken, AA grubunda beş çocukta (%1.6) ameliyat gerektiren brid ileus gelişti (p<0.05). Gruplar akut ve komplike apendisit olarak ayrılıp karşılaştırıldığında da benzer sonuçlar alındı.

**Tartışma:** Çocukluk çağında laparoskopik apendektomi, en az açık apendektomi kadar güvenli ve etkilidir. Ameliyat süresini uzatmaz ve hızlı iyileşme sağlar. Açık apendektomi ile karşılaştırıldığında komplikasyon oranları daha azdır.

Anahtar sözcükler: **Apendisit, laparoskopi, çocuk**

Received: 22.12.2005 • Accepted: 08.03.2006

Corresponding author

Aydın Yağmurlu  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı  
06100 Dikimevi – Ankara, Turkey  
Tel : +90 (312) 595 61 99  
Fax : +90 (312) 362 6400  
E-mail adress : eayagmur@medicine.ankara.edu.tr



**A**ppendicitis is the most common surgical emergency in childhood (1). Open appendectomy has been the standard treatment for decades for both acute and complicated appendicitis and has proven safe and effective (2, 3). Semm's application of laparoscopy for the treatment of appendicitis has introduced an element of controversy to an otherwise well established treatment (4). Laparoscopic appendectomy has the intrinsic appeal that is shared by all minimal access surgery. This includes the potential for decreased post-operative pain, more rapid return to full activity and improved cosmesis. However there have been several studies suggesting that the laparoscopic approach results in possible increased length of operating time and postoperative complications compared to the open approach. These observations have been reported in both adults and children (5-12).

Despite these reported potential disadvantages, laparoscopic appendectomy has become a popular operation for acute and complicated appendicitis in children (5, 7, 11, 13, 14).

The purpose of our study was to compare the outcome of laparoscopic and open appendectomy in children with acute and complicated appendicitis in pediatric surgical center, which recently started to perform, minimally invasive procedures in children.

### **Patients and methods**

Over a thirty-six months period, a total of three hundred thirty seven children with the diagnosis of appendicitis were analyzed in a retrospective chart review. Appendectomy was performed by either an open or laparoscopic technique based on individual surgeon preference. The type of procedure performed was determined by the preference of the attending surgeon with six surgeons contributing cases to the series. Each surgeon had a clearly preferred technique, which did not seem to be dependent upon patient characteristics. Five surgeons used a single technique throughout the series (one laparoscopic and four open). Additionally one other surgeon transitioned from exclusive use of open to exclusive use of laparoscopic during the series. One hundred twenty six (39.8%) of these children were treated with a laparoscopic approach and 188 (59%) had open appendectomy. Twenty patients whose histopathological results demonstrated no inflammation regarding to appendix were not included. Open appendectomy was performed through a right lower quadrant muscle-splitting incision. The appendix was ligated at the base and divided with or without (less than 1% of the children) inversion of the appendiceal stump. Irrigation was performed in 99% of the patients. The abdominal fascia was closed in layers.

Laparoscopic appendectomy was performed using a Veress needle for abdominal insufflation and placement of three abdominal access trocars. The meso-appendix was divided with electrocautery. The appendix was laparoscopically mobilized and tied at the base with endo loops and then divided. The appendix was then removed from the abdomen via the 12mm. umbilical trocar. The entire abdomen was inspected for contamination and typically vigorously irrigated in complicated appendicitis cases.

Children with perforated appendicitis or intraabdominal abscess formation were accepted as complicated appendicitis. Postoperatively, the patients with complicated appendicitis received IV fluid and parenteral broad-spectrum antibiotics. Children received a triple antibiotic regimen typically for 7 to 10 days. Oral antibiotics were also prescribed at the time of discharge for an additional week. A second-generation cephalosporine was used for prophylaxis during induction of anesthesia in acute appendicitis cases. Oral feeding was initiated and advanced as tolerated by the child.

In addition to demographic data, particular attention was given to the operative time, time to adequate oral intake, analgesic need and length of hospital stay. Length of operation was calculated from skin incision to completion of wound closure. The time to adequate oral intake was specifically defined as postoperative time period required for the child to tolerate two thirds of daily maintenance fluid by mouth. Postoperatively all patients pain assessment scores were recorded, and IV or oral analgesics were administered as required. Time to analgesic need was defined according to the requirement of analgesic administration. Length of hospital stay was defined as time of admission until time of discharge.

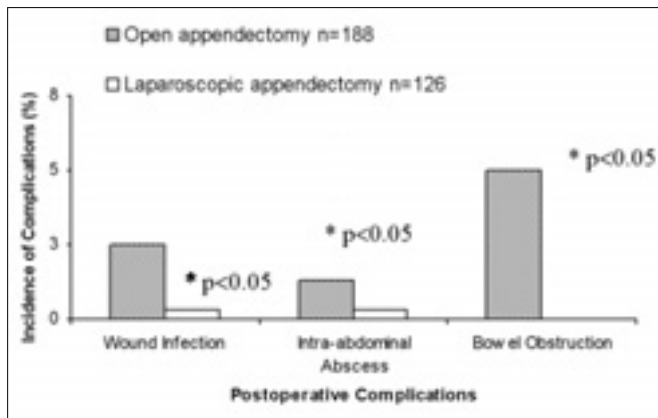
The primary outcome measures of this study were development of a wound infection, intra-abdominal abscess formation and bowel obstruction. Wound infection was defined as purulent drainage from the wound or a change in antibiotics secondary to inflammatory changes in the wound. Computerized tomography or ultrasonography reports were used to establish the diagnosis of intra-abdominal abscess formation. Bowel obstruction was defined as the patient requiring re-admission for gastrointestinal decompression or re-operation.

Comparison of LA versus OA for the same parameters was also performed separately in simple and complicated appendicitis.

The frequency of complications in the two groups was compared with the Chi-square test. Student's t test was utilized for comparing other continuous variables.

**Table 1.** Secondary outcome measures according to acute and complicated appendicitis

	Acute appendicitis (n=249)		Complicated appendicitis (n=68)		Total (n=317)	
	OA (n=144)	LA (n=105)	OA(n=44)	LA (n=22)	OA(n=188)	LA (n=126)
Operative time	50.6 ± 0.9min	52 ± 1.4 min	60 ± 3.5min	67 ± 3.5min	52 ± 1.34 min	54 ± 1.34 min
Time for analgesic need	36 ± 5 h	22 ± 5 h	58 ± 12 h	26 ± 4 h	48 ± 5 h	24 ± 5 h
Oral tolerance time	19 ± 0.5 h	13 ± 0.3 h	40 ± 3.8 h	19 ± 2.6 h	24 ± 1.1 h	14 ± 0.5h
Length of hospital stay	3.2 ± 0.1day	2.6 ± 0.1day	6.3 ± 0.5day	3.9 ± 0.4day	3.9 ± 0.1day	2.8 ± 0.1 day

**Figure 1.** Postoperative complication rates for groups

## Results

Presenting symptoms and preoperative laboratory values were similar for both groups. Gender distribution was also similar in open and laparoscopic appendectomy groups with a male to female ratio of 2/1. In both populations the patients' ages ranged from 2 to 18 years. The mean age of the open group was 10.7±0.5 years versus 11.2±0.5 years for the laparoscopic group. Mean operative time was 54±1.27 minutes for open appendectomy group and 52±1.34 minutes for the laparoscopic group. This difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ). The mean time that the children required analgesic administration was 48±5 hours for the open appendectomy group and 24±5 hours for the laparoscopic group ( $p<0.05$ ). The mean time to adequate oral intake was 24±1.1 postoperative hours for the open group versus 14±0.5 postoperative hours for the laparoscopy group ( $p<0.05$ ). Children who underwent open appendectomy were hospitalized 3.9±0.1 days on average, whereas the laparoscopic appendectomy patients stayed 2.8±0.1 days. Similar results were obtained when LA and OA groups compared separately for simple and complicated appendicitis (Table 1).

Incidence of postoperative complications for groups is summarized in Figure 1. The most common complication

observed in the group of children who underwent open appendectomy was wound infection. Five (2.5%) of the patients in this group developed a superficial wound infection. In the laparoscopic appendectomy group only one patient developed a wound infection and it was located at the umbilical trocar site, where it was used for the removal of inflamed appendix. The difference between groups was statistically significant ( $p<0.05$ ).

Four (1.3%) of the patients undergoing open appendectomy developed a postoperative intra abdominal abscess. Three of these patients had intra-abdominal abscess formation during the initial admission. One of these patients was re-hospitalized and treated with IV antibiotics. Three patients required percutaneous drainage with ultrasonographic guidance. In laparoscopic group only one patient developed an intra-abdominal abscess, which treated conservatively with IV antibiotics and percutaneous drainage with ultrasonographic guidance. The difference between the incidences of this complication was also statistically significant ( $p<0.05$ ).

There were five patients in open appendectomy group who developed a postoperative adhesive bowel obstruction in need of re-operation as a complication. This incidence was 1.6% in the open group versus null in laparoscopic group ( $p<0.05$ ).

All of the complications but two wound infections in open appendectomy group were encountered in patients with complicated appendicitis.

## Discussion

Most of the controlled trials comparing laparoscopic versus open appendectomy in adults and children report significant advantages of the laparoscopic technique in reduced wound infection rate. This can be explained by the almost complete avoidance of abdominal wall contamination during laparoscopic procedures especially true for all forms of complicated appendicitis with local formation of pus (7, 10, 14-16).

Our results of laparoscopic appendectomy confirm the significantly lower rate of wound healing complications ( $p<0.05$ ). Only one patient developed a superficial wound-healing impairment at the umbilical trocar site. On the other hand, eight patients who underwent open appendectomy for appendicitis developed a superficial wound infection. These results were comparable to other published infection rates (12, 17).

Risk factors for the formation of intra-abdominal abscess remain controversial. There have been several reports suggesting the incidence of this complication is higher following laparoscopic appendectomy compared to open appendectomy in patients with complicated appendicitis (18). Classic open appendectomy data have identified three factors crucial to minimizing intra-abdominal abscess rates, including adequate preoperative resuscitation, appropriate peri-operative antibiotics and good surgical technique (18-20). The results of the presented study showed no increase in the incidence of postoperative intra-abdominal abscess after laparoscopic appendectomy, on the contrary the incidence for this complication was significantly lower than the open appendectomy group ( $p<0.05$ ). It has been suggested that the ligation of appendiceal base with staples as opposed to an endo-loop reduce the risk of spillage (11). All the patients in this series had their appendiceal stump ligated with endo-loops and only one patient developed an intra-abdominal abscess formation. Placing the detached appendix into an endo-bag prior to removal from the abdominal cavity reduces contact with visceral or fascial surfaces, minimizing intra-abdominal contamination. All the children who underwent laparoscopic appendectomy in this series had their inflamed appendix removed via the 12mm umbilical trocar and only one developed an intra-abdominal abscess. Ortega et al. (21) have reported that the incidence of bowel obstruction is higher in laparoscopic appendectomy for complicated appendicitis compared to the open approach. Incidence of postoperative adhesive bowel obstruction in our study was significantly higher in open approach versus laparoscopic appendectomy ( $p<0.05$ ).

One of the purported disadvantages of laparoscopic appendectomy is the longer operative times (10). Our results refute this notion. This study is one of the first, demon-

strating similar operating times with laparoscopic versus open appendectomy in the management of childhood appendicitis.

The time to start postoperative oral intake was not found to be different in children and adults undergoing laparoscopic versus open appendectomy in most of the published data (22, 23). Reintroduction of normal diet occurred earlier after laparoscopic than open appendectomy in a few studies (24). In our series, the children in the laparoscopic appendectomy group usually started taking adequate oral intake in the 14th postoperative hours compared to 24th postoperative hours for open appendectomy.

One of the major advantages of laparoscopic procedures reported to be the faster recovery and shorter length of hospital stay. There have been several reports suggesting the hospitalization was significantly shorter when the patient treated by laparoscopic appendectomy (12, 14-16, 25). The mean length of stay for the laparoscopic appendectomy group in the present series was almost 24 hours less than that for the open appendectomy group ( $p<0.05$ ). Since this was not a prospective trial, we believe that length of stay would be more determined by individual surgeon practices such as feeding advancement and discharge criteria than by operative technique. In the absence of a uniform protocol to regulated feeding and discharge, we believe these data would be misleading.

In summary, postoperative complications occurred in 7% of our patients. 2.8% of these complications were superficial wound infections. Laparoscopic appendectomy in children with appendicitis in this study is associated with a significant decrease in the rate of wound infection, intraabdominal abscess formation and postoperative adhesive intestinal obstruction. In our series laparoscopic appendectomy did not increase the operative time but leads to shorter hospital stay and quicker recovery.

As a conclusion, laparoscopic appendectomy is a safe alternative to traditional open approach and could be the procedure of choice for both acute and complicated appendicitis in childhood.

## References

1. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, et al. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; 132:910-925.
2. Fishman SJ, Pelosi L, Klavon SL, et al. Perforated appendicitis: prospective outcome analysis for 150 children. *J Pediatr Surg* 2000; 35:923-926.
3. Pearl RH, Hale DA, Molloy M, et al. Pediatric appendectomy. *J Pediatr Surg* 1995; 30:173-181.
4. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 1983; 15:59-64.
5. Canty TG, Collins D, Losasso B, et al. Laparoscopic appendectomy for simple and perforated appendicitis in children: the procedure of choice? *J Pediatr Surg* 2000; 35:1582-1585.
6. Frazee RC, Bohannon WT. Laparoscopic appendectomy for complicated appendicitis. *Arch Surg* 1996; 131:509-511;discussion 511-513.
7. Kokoska ER, Murayama KM, Silen ML, et al. A state-wide evaluation of appendectomy in children. *Am J Surg* 1999; 178:537-540.
8. Lavonius MI, Liesjarvi S, Ovaska J, et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a prospective randomised study. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11:235-238.
9. Little DC, Custer MD, May BH, et al. Laparoscopic appendectomy: An unnecessary and expensive procedure in children? *J Pediatr Surg* 2002; 37:310-317.
10. Paya K, Fakhari M, Rauhofer U, et al. Open versus laparoscopic appendectomy in children: a comparison of complications. *Jsls* 2000; 4:121-124.
11. Steyaert H, Hendrice C, Lereau L, et al. Laparoscopic appendectomy in children: sense or nonsense? *Acta Chir Belg* 1999; 99:119-124.
12. Stoltzing H, Thon K. Perforated appendicitis: is laparoscopic operation advisable? *Dig Surg* 2000; 17:610-616.
13. Lintula H, Kokki H, Vanamo K. Single-blind randomized clinical trial of laparoscopic versus open appendectomy in children. *Br J Surg* 2001; 88:510-514.
14. Meguerditchian AN, Prasil P, Cloutier R, et al. Laparoscopic appendectomy in children: A favorable alternative in simple and complicated appendicitis. *J Pediatr Surg* 2002; 37:695-698.
15. Chung RS, Rowland DY, Li P, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of laparoscopic versus conventional appendectomy. *Am J Surg* 1999; 177:250-256.
16. Paya K, Rauhofer U, Rebhandl W, et al. Perforating appendicitis. An indication for laparoscopy? *Surg Endosc* 2000; 14:182-184.
17. Jess P. Acute appendicitis: epidemiology, diagnostic accuracy, and complications. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18:161-163.
18. Katkhouda N, Friedlander MH, Grant SW, et al. Intraabdominal abscess rate after laparoscopic appendectomy. *Am J Surg* 2000; 180:456-459;discussion 460-461.
19. Reid RI, Dobbs BR, Frizelle FA. Risk factors for post-appendectomy intra-abdominal abscess. *Aust N Z J Surg* 1999; 69:373-374.
20. Temple LK, Litwin DE, McLeod RS. A meta-analysis of laparoscopic versus open appendectomy in patients suspected of having acute appendicitis. *Can J Surg* 1999; 42: 377-383.
21. Ortega AE, Hunter JG, Peters JH, et al. A prospective, randomized comparison of laparoscopic appendectomy with open appendectomy. Laparoscopic Appendectomy Study Group. *Am J Surg* 1995; 169:208-212;discussion:212-213.
22. Lejus C, Delile L, Plattner V, et al. Randomized, single-blinded trial of laparoscopic versus open appendectomy in children: effects on postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84:801-806.
23. Ure BM, Spangenberger W, Hebebrand D, et al. Laparoscopic surgery in children and adolescents with suspected appendicitis: results of medical technology assessment. *Eur J Pediatr Surg* 1992; 2:336-340.
24. Tate JJ, Chung SC, Dawson J, et al. Conventional versus laparoscopic surgery for acute appendicitis. *Br J Surg* 1993; 80:761-764.
25. Khalili TM, Hiatt JR, Savar A, et al. Perforated appendicitis is not a contraindication to laparoscopy. *Am Surg* 1999; 65:965-967.

# Transanal endorektal pull-through ameliyatı sonrası geç dönem bulgularının ve anal manometri sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of anal manometric findings and late results after transanal endorectal pull-through

Rahşan Vargün, Gülnur Göllü, Meltem Bingöl Koloğlu, Aydın Yağmurlu, Tanju Aktuğ, Haluk Gökçora, Hüseyin Dindar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi  
Anabilim Dalı, Ankara

**Amaç:** Hirschsprung hastalığı tanısıyla transanal endorektal pull-through (TEP) ameliyatı yapılmış olan hastalarımızın sonuçlarını değerlendirmek.

**Hastalar ve Yöntem:** Kliniğimizde 2001-2005 yılları arasında Hirschsprung hastalığı tanısı alan ve TEP uygulanan 17 hastanın kayıtlı bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastalar kontrole çağrılarak klinik muayene, eksternal anal sfinkter muayenesi ve anal manometri ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama tanı yaşı  $15 \pm 7.4$  ay ve erkek/kız oranı 2 idi. Dokuz hasta yenidoğan döneminde intestinal obstrüksiyon, beş hasta çocukluk döneminde kronik konstipasyon ve üç hasta da süt çocukluğu döneminde enterokolit atağı ile başvurdu. Kolon grafilerinde 12 hastada rektum ve sigmoid, üç hastada inen kolon lokalizasyonlu geçiş bölgesi görüldü. İki hastada geçiş bölgesi gösterilemedi. Ameliyat öncesi anal manometri uygulanan beş hastada rektoanal inhibitör refleks (RAİR) negatif ve rektal dinlenim basınçları yüksek olarak bulundu. Hastaların tümüne kesin tanı işlem öncesi uygulanan rektal biyopsi ile konuldu. Ortalama ameliyat süresi  $2 \pm 0.8$  saat ve ortalama yatış süresi  $5.8 \pm 0.6$  gün olarak saptandı. Postoperatif erken dönemde komplikasyona rastlanmadı. Hastaların ortalama izlem süresi  $2.2 \pm 0.3$  yıl idi. Geç dönemde üç hastada kısa sürede tedavi edilen perianal dermatit, iki hastada zaman zaman olan bulaşı tarzında dışkı kaçırma ve bir hastada beş dilatasyonla giderilen anal darlık gelişti. Ortalama günlük dışkılama sayısı  $4.8 \pm 0.6$  olarak saptandı. Ameliyat sonrası anal manometri incelemelerinde ortalama rektal dinlenim basıncı  $28 \pm 14$  mmHg, ortalama anal dinlenim basıncı  $50 \pm 17$  mmHg olarak saptandı. Ortalama rektal/anal basınç oranı  $0.8 \pm 1.1$  olarak bulundu. Hastaların %80'inde ameliyat sonrası RAİR pozitif olarak bulundu.

**Tartışma:** Hirschsprung hastalığının definitif tedavisinde TEP ameliyatını kolay uygulanabilen, hastanede yatış süresini kısaltan, kozmetik üstünlükleri olan ve komplikasyonları sınırlı olan bir yöntem olarak benimsiyoruz. Henüz erken dönem sonuçları olmakla birlikte TEP ameliyatı sonrası anal manometrik bulguların normal çocuklarda elde edilenlere benzer gözlenmesini yöntemin ek üstünlüğü olarak değerlendiriyoruz.

Anahtar sözcükler: **Transanal endorektal pull-through, anal manometri, Hirschsprung hastalığı**

**Aim:** To evaluate late outcome and postoperative anal manometry findings of the patients who underwent transanal endorectal pull-through (TEP) for Hirschsprung's disease (HD).

**Patients and Methods:** Records of 17 patients who underwent TEP procedure for HD, from 2001 to 2005, were reviewed retrospectively. Information recorded for each patient included demographic findings, diagnostic procedures, preoperative preparation, operative findings, postoperative early and late complications, anal manometric findings and outcome.

**Results:** Mean age of patients was  $15 \pm 7.4$  months with a male/female ratio of two. Neonatal intestinal obstruction (n=9), chronic constipation (n=5) and abdominal distention and enterocolitis (n=3) were the presenting symptoms. Aganglionic segment was limited to rectum and sigmoid region in 12 patients and descending colon in three patients. Location of the aganglionic segment could not be determined preoperatively in two patients. Rectoanal inhibitory reflex was absent in all five patients in whom anal manometry was performed preoperatively. All the patients underwent full-thickness rectal biopsy for definitive diagnosis preoperatively. The mean operation time was  $2 \pm 0.8$  hours and mean hospitalization time was  $5.8 \pm 0.6$  days. There wasn't any postoperative early complication. The mean follow up period was  $2.2 \pm 0.3$  years. Perianal excoriation resolving in a short period (n=3), intermittent soiling (n=2) and anastomotic stricture (n=1) requiring five dilatations were the late complications. The average bowel movements were  $4.8 \pm 0.6$  times per day. The mean resting anal pressure of the patients was  $50 \pm 17$  mmHg and the mean rectal pressure was  $28 \pm 14$  mmHg. The mean ratio of rectal/anal pressure was  $0.8 \pm 1.1$ . Rectoanal inhibitory reflex was present in 80% of the patients, postoperatively.

**Conclusion:** Depending on our limited experience, we advocate TEP procedure as a good technique for treatment of HD with highly satisfactory cosmetic, functional outcome with minimal complication. Additionally, postoperative anal manometry findings after TEP procedure are comparable with normal children.

Key words: **Transanal endorectal pull-through, anal manometry, Hirschsprung's disease**

23. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi, Gaziantep 21-24 Eylül 2005'de serbest bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş tarihi: 22.12.2005 • Kabul tarihi: 15.02.2005

Yazışma adresi

Dr. Rahşan Vargün  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı  
06100 Dikimevi - Ankara  
Tel : (312) 362 3030/7338  
Faks : (312) 362 64 00  
E-posta adresi : rahsanvargun@yahoo.com

**H**irschsprung hastalığının cerrahi tedavisinde uygulanan tek aşamalı düzeltici ameliyatlar arasında son yıllarda en sık uygulananı transanal endorektal pull-through (TEP) ameliyatıdır. TEP ilk kez 1998 yılında Torre ve Ortega (1) tarafından tarif edildikten sonra yenidoğan döneminde uygulanabilmesi, abdominal skarın olmaması, laparotomi komplikasyonlarının gelişmemesi, ameliyat ve yatış sürelerinin az olması gibi üstünlükleri nedeniyle bir çok merkez tarafından tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (1-17). Ancak bu yöntemin uzun dönemde fekal kontinans, barsak motilitesi üzerine olan etkileri ve uzun dönem sonuçları bilinmemektedir (2-4). Bu nedenle kliniğimizde TEP ameliyatı yapılmış olan hastaların ameliyat sonrası geç dönem bulgularının, eksternal anal sfinkter fonksiyonunun ve anal manometri bulgularının değerlendirilmesi planlandı.

### Hastalar ve Yöntem

Kliniğimizde 2001-2005 yılları arasında Hirschsprung hastalığı tanısı alan ve TEP uygulanan 17 hastanın kayıtlı bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Tanı yaşı, cinsiyet, başvuru şikayeti, kolon grafisi bulguları, ortalama ameliyat ve yatış süreleri, erken ve geç dönem komplikasyonları ve ortalama günlük dışkılama sayıları kaydedildi. Tüm hastalara ameliyat öncesi tam kat rektal biyopsi ile kesin tanı konuldu. Ameliyattan iki gün sonra ağızdan beslemeye geçildi. Ameliyat sonrası 3-5 gün boyunca geniş spektrumlu antibiyotik verildi. Postoperatif 15. günden itibaren aileye öğretilerek anal kalibrasyon yapıldı. Hastalar kontrole çağrılarak klinik muayene, eksternal anal sfinkter muayenesi ve anal manometri ile değerlendirildi.

Anal manometri öncesinde tüm çocuklara rektal lavman yapıldı. Sedasyon yapılmadı. Sürekli infüzyonlu, ucunda 60-100 mL hacimli balon bulunan ve bir cm ilerden başlayıp, 0.5cm aralıklarla dört kanallı, dış çapı 10Fr olan pediatrik anal manometre kateterleri kullanıldı. Ortalama rektal dinlenim basınçları, anal dinlenim basınçları, rektal/anal basınç oranı ve RAİR varlığı değerlendirildi. RAİR ortalama dinlenim basıncında 5 mmHg'dan fazla düşme olduğunda pozitif olarak kabul edildi (5).

### Bulgular

TEP ameliyatı uygulanan çocukların ortalama tanı yaşı  $15\pm 7.4$  aydı. Erkek/kız oranı 2/1'di. Dokuz hasta yenidoğan döneminde, beş hasta çocukluk döneminde ve üç hasta da süt çocukluğu döneminde başvurdu. Kolon grafilerinde 12 hastada rektum ve sigmoid, üç hastada inen kolon lokalizasyonlu geçiş bölgesi görüldü. İki hastada geçiş bölgesi gösterilemedi. Ameliyat öncesi anal manometri uygulanan beş hastada RAİR negatif ve rektal dinlenim basınçları yüksek olarak bulundu. Ortalama ameliyat süresi  $2\pm 0.8$  saat ve ortalama yatış süresi  $5.8\pm 0.6$  gün olarak saptandı.

İntraoperatif ve postoperatif erken dönemde komplikasyona rastlanmadı. Hastaların ortalama izlem süresi  $2.2\pm 0.3$  yıl (6ay- 4.5yıl) idi. Geç dönemde üç hastada kısa sürede tedavi edilen perianal dermatit, iki hastada zaman zaman olan bulaşı tarzında dışkı kaçırmaya ve bir hastada beş dilatasyonla giderilen anal darlık gelişti. Enterokolit gözlenmedi. Dışkı kaçırmaya bulguları olan hastalar dahil edildiğinde ortalama günlük dışkılama sayısı  $4.8\pm 0.6$  (2-12) olarak saptandı. Dışkı kaçırmaya bulguları olan çocuklar dahil edilmediğinde ortalama günlük dışkılama sayısı  $3.2\pm 0.8$  (2-6) olduğu gözlemlendi. Ortalama günlük dışkılama sayısı süt çocuğu grubunda beş iken çocukluk döneminde üç olarak belirlendi. Dışkı kaçırmaya bulguları olan bir hastanın kas stimülatörü ile yapılan anal muayenesinde lito-tomi pozisyonunda eksternal sfinkterin sağ yarısında zayıf kasılma olduğu, her iki hastanın rektal dinlenim basıncının yüksek ( $51\pm 3.2$  mmHg), anal dinlenim basıncının düşük ( $19\pm 4.7$  mmHg) ve rektal/anal dinlenim basınç oranının yüksek (2.6) olduğu görüldü. Ameliyat sonrası 15 hastanın anal manometri incelemelerinde ortalama rektal dinlenim basıncı  $28\pm 14$  mmHg, ortalama anal dinlenim basıncı  $50\pm 17$  mmHg olarak saptandı. Ortalama rektal/anal basınç oranı  $0.8\pm 1.1$  olarak bulundu. Hastaların %80'inde ameliyat sonrası RAİR pozitif olarak bulundu. Yedi hastada ameliyat sonrası 3-5. yılda RAİR pozitifken, beş hastada 1-2. yılda pozitif saptandı.

### Tartışma

Hirschsprung hastalığının tanısının hastaların %80'inde yenidoğan döneminde konulması, tek aşamalı düzeltici ameliyatların devreye girmesi, ameliyat zamanınının 1 yaş yerine 0-4 ay arasına kayması son 15 yıldaki temel gelişmelerdir. İlk aşamada kolostomi yapma, 2.aşamada abdominal ve perineal yaklaşımlı düzeltici ameliyatlardan birini yapma ve sonrasında kolostomi kapatılması olarak tanımlanmış olan standart cerrahi tedavi yerini tek aşamalı düzeltici ameliyatlara bırakmıştır (1-5, 10). Tek aşamalı düzeltici ameliyatlar arasında son yıllarda en sık uygulananı TEP ameliyatıdır. Rektal mukozektomi yapıldıktan sonra rektal kılıf içinden ganglionik barsağın laparotomi yapılarak aşağıya çekilmesi ve rektal kılıfın arkadan uzunlamasına açılması ile karakterize düzeltici ameliyat ilk defa Soave tarafından tanımlanmış ve Boley tarafından anal anastomozun ilk aşamada yapılması eklenerek modifiye edilmiştir (14, 18). Bu yöntem yıllardır bir çok merkez tarafından Hirschsprung hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Önceleri kolostomi açılarak üç aşamalı olarak uygulanan ameliyat son yıllarda iki ve tek aşamalı olarak yapılmaktadır. Ayrıca rektal mukozektomi sonrasında ileumun aşağıya çekilmesi işlemi ülseratif kolit, ailesel polipozis koli gibi hastalıkların cerrahi tedavisinde sık yapılmaktadır (19). TEP ameliya-

tının klasik yöntemden farkı rektal mukozektomi sonrası ganglionik barsağın laparotomi yapmadan anal yolla aşağı çekilmesidir. Bu yöntemin avantajları, yenidoğan döneminde kolay uygulanabilmesi, laparotomi sonrası görülen karmaşaların gelişmemesi, ameliyat süresinin ve hastanede kalış süresinin daha kısa olması, çok iyi kozmetik sonuç vermesi olarak sayılabilir (2-17). Ancak geç dönem klinik sonuçlarının özellikle fekal kontinans üzerine olan etkilerinin bilinmemesi dezavantajlarıdır .

Hirschsprung hastalığı tanısı alan bir çok hastada definitif ameliyat sonrası çok iyi sonuçlar alınmasına rağmen uzun süreli takiplerde bazı hastalarda kabızlık, fekal inkontinans ve intestinal motilite bozuklukları gibi sorunlarla karşılaşmaktadır. Anal stenoz gelişmesi, Duhamel poşunun çok uzun olması, rezidü aganglionik segment bırakılması, dolaşım bozukluğu sonrasında gangliyonlarda dejenerasyon veya aşağı çekilen ganglionik segmentte fark edilmeyen, eşlik eden nöral intestinal displazi değişikliklerinin bulunması gibi sorunlar uzun dönemde intestinal tıkanıklık ve konstipasyon bulgularının devam etmesine yol açmaktadır. Fekal inkontinans ameliyat sırasında eksternal sfinkter hasarına veya rektal boşalma yetersizliği nedeniyle rektal birikim sonrası gelişen taşma şeklinde dışkı kaçırmaya bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (6, 20-22). Ayrıca hastaların % 4-12 'sinde pelvik sinirlerin zedelenmesi nedeniyle idrar retansiyonu, işeme bozuklukları ve üriner inkontinans gelişebilmektedir. Ancak teknik olarak mükemmel yapılan düzeltici ameliyatlar sonrasında bile belirli bir hasta grubunda internal sfinkterin Hirschsprung hastalığında normal olmaması, Swenson gibi düzeltici ameliyatlarda rektumun çıkartılması ve aşağı çekilen barsakta motilitenin bozuk olması gibi nedenlerden dolayı konstipasyon ve motilite bozuklukları sorunlarıyla karşılaşmaktadır (22).

Literatürde klasik düzeltici ameliyatlar sonrası %7-50, TEP ameliyatı sonrası %4-22 oranlarında kabızlık bildirilmektedir (2-15, 22, 23). Bu durum yaş grubu ve bırakılan rektal kılıfın uzunluğuna ve rektal kafın kesilip kesilmemesine bağlı olarak değişik oranlarda gözlenmektedir. Hastalarımızda kabızlığa rastlanmadı ve fekal inkontinans gelişen iki hasta dışındakilerde ilk 3 ay içinde normal günlük dışkılama sayısına ulaşıldı. Klasik düzeltici ameliyatlar sonrasında literatürde %2-34 arasında enterokolit gelişme sıklığı bildirilmektedir (6, 22). TEP ameliyatı sonrasında enterokolit oranını % 10-22 olarak bildiren seriler olmasına rağmen hastalarımızda ameliyat sonrası dönemde enterokolit gözlenmedi (2-15). TEP ameliyatı sırasında rektal kılıfın posteriordan kesilmesinin ameliyat sonrası kabızlık ve enterokolit gözlenmemesinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Anal darlık klasik düzeltici ameliyatlar sonrasında %3-12 arasında gelişirken, değişik serilerde TEP ameliyatı sonrası %5-10 oranında bildirilmektedir (6, 21-22). Bizim serimizde ise % 6.6 oranında gözlendi. Ameliyat sonrası 15. günden sonra ilk ay günlük, 2. ay gün aşırı, 3.ay haftada iki kez yapılan kalibrasyon işlemi özellikle yenidoğan döneminde ameliyat edilen hastalarda anal darlık gelişimini engellemektedir (2).

TEP ameliyatı sırasında sfinkterlerin aşırı gerilmesinin, uzun dönemde fekal kontinans üzerine olumsuz etkilerinin, yöntemin dezavantajlarından olduğu kabul edilmektedir (2-6). Hastalarımızda anal sfinkterlerin fonksiyonlarının yüksek oranda korunduğu gözlendi. Ancak iki hastada mukoza diseksiyonunun sfinktere yakın yapılması ve bu bölgede mukoza dışına çıkılması gibi teknik hatalar sfinkter hasarlanmasına yol açtı. Sfinkter hasarlanmasının aşırı gerilimden çok mukoza diseksiyonuna dentat çizgi hizasından veya distalinden başlanmasının ve bu bölgede mukoza dışına çıkılmasının yol açtığını düşünmekteyiz.

Hirschsprung hastalığında düzeltici ameliyatlar sonrasında manometrik bulgular, rektal ve anal basınçların karşılaştırılmasında ve rektal komplians ve kaçırmaya karşı eksternal anal sfinkter direncini saptamada önemlidir (23). Ameliyat sonrası konstipasyon gözlenen hastalarda yüksek anal dinlenme basıncı ve zayıf rektal peristaltizm saptanırken, fekal inkontinansı olan hastalarda düşük anal dinlenme basıncı veya normal anal dinlenme basıncı ile beraber zayıf rektal komplians ve yüksek rektal basınçlar gözlenmektedir (6, 21-23). Hirschsprung hastalığında pull-through ameliyatlarından sonra normal RAİR gelişimini bildiren çalışmalarda, ameliyat sonrası geçen süre arttıkça daha yüksek oranda RAİR pozitifliği saptanmıştır (6, 20, 21, 24). Ameliyat sonrası RAİR gelişiminin enterik sinir sisteminin reinnervasyonu ile geliştiği düşünülmektedir. Beş yıl sonra bu oran %50-70 arasında bildirilmektedir (6, 20, 21). Ancak yüksek oranda konstipasyon bildiren ve ameliyat sonrası dönemde anormal, tıkaçıcı özellikte ve gevşemesi olmayan internal anal sfinkter bulguları gözlenen çalışmalar da bulunmaktadır (23, 24). Bizim serimizde fekal inkontinansı olan hastalar dışında normale yakın anal dinlenme ve normalden hafif yüksek rektal dinlenme basınçları ve rektal/anal dinlenme basınç oranları saptandı. Bu bulgular anal sfinkter bütünlüğünün korunmasına rağmen rektal kompliansın tam olarak düzelmediğini düşündürmektedir. Fekal inkontinansı olan 2 hastada ise rektal dinlenme basınçları yüksek iken anal dinlenme basınçları düşük olarak gözlendi. Bu hastalardaki inkontinans sfinkter zedelenmesi nedeniyle olabileceği gibi rektal kompliansın yetersiz olması ile de ilişkili olabilir. Bu olgularda çıkartılan aganglionik segment 30 cm'den daha azdı. Serimizde literatürde bildi-

rilenden daha yüksek oranda RAİR pozitifliği saptandı (6, 21-23). Bu bulgu anal manometrik incelemenin çoğunlukla postoperatif geç dönemde yapılması veya internal anal sfinkter fonksiyonunun yüksek oranda korunması ile ilgili olabilir.

Ameliyat sonrası dönemde laparotomi ile yapılan aşamalı pull-through ameliyatları sonrasında %5-15 arasında adezif intestinal obstrüksiyon gözlenirken, serimizde ve literatürde

TEP ameliyatı sonrası adezif intestinal obstrüksiyon gözlenmemiş olması bu yöntemin önemli avantajlarından (4).

TEP ameliyatını kolay uygulanabilmesi, komplikasyonların az ve sınırlı olması, daha iyi kozmetik sonuç vermesi, uygun teknikle yapılması durumunda normale yakın barsak hareketleri ve sfinkter fonksiyonları elde edilmesi gibi üstünlükleri nedeniyle tercih edilen bir yöntem olarak benimsemekteyiz.

#### Kaynaklar

1. De la Torre-Mondragon L, Ortega-Salgado JA. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1283-1286.
2. Elhalaby EA, Hashish A, Elbarbary HA, et al. Transanal one-stage endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: A multicenter study. *J Pediatr Surg* 2004; 39:345-351.
3. Hadidi A. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: Experience with 68 patients. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1337-1340.
4. Teitelbaum DH, Cilley RE, Sherman NJ, et al. A decade of experience with the primary pull-through for Hirschsprung's disease in the newborn period. *Ann Surg* 2000; 232:372-380.
5. Zhang SC, Bai YZ, Wang W, et al. Clinical outcome in children after transanal 1-stage endorectal pull-through operation for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1307-1311.
6. Van Leeuwen K, Geiger JD, Barnett JL, et al. Stooling and manometric findings after primary pull-throughs in Hirschsprung's disease: Perineal versus abdominal approaches. *J Pediatr Surg* 2002; 37:1321-1325.
7. Langer JC, Minkes RK, Mazziotti MV, et al. Transanal one-stage Soave procedure for infants with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1999; 34:148-152.
8. Albenese CT, Jennings RW, Smith B, et al. Perineal one-stage pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1999; 34:377-380.
9. Liu DC, Rodriguez J and Loe WA. Transanal mucosectomy in the treatment of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2000; 35:235-238.
10. Langer JC, Seifert M and Minkes RK. One-Stage Soave pull-through for Hirschsprung's disease: A comparison of the transanal and open approaches. *J Pediatr Surg* 2000; 35:820-822.
11. De la Torre-Mondragon L and Ortega-Salgado JA. Transanal versus open endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1630-1632.
12. Höllwarth ME, Rivosecchi M, Schleaf J, et al. The role of transanal endorectal pull-through in the treatment of Hirschsprung's disease- A multicenter experience. *Pediatr Surg Int* 2002; 18:344-348.
13. Teeraratkul S. Transanal one-stage endorectal pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children. *J Pediatr Surg* 2003; 38:184-187.
14. Boley SJ. New modification of the surgical treatment of Hirschsprung's disease. *Surgery* 1964; 56:1015-1017.
15. Saltzman DA, Telander MJ, Brennom WS, et al. Transanal mucosectomy: A modification of the Soave procedure for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1272-1275.
16. Georgeson KE, Fuenfer MM and Hardin WD. Primary laparoscopic pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1017-1022.
17. Gao Y, Li G, Zhang X, et al. Primary transanal rectosigmoidectomy for Hirschsprung's disease: Preliminary results in the initial 33 cases. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1816-1819.
18. Soave F. A new surgical technique for treatment of Hirschsprung's disease. *Surgery* 1964; 56:1007-1014.
19. Fonkalsrud EW. Total colectomy and endorectal ileal pull-through with internal ileal reservoir for ulcerative colitis. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150:1-8.
20. Heij HA, De Vires X, Brenner I, et al. Long term anorectal function after Duhamel operation for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1995; 30:430-432.
21. Kestgar AS, Ward HC, Clayden GS, et al. Investigations for incontinence and constipation after surgery for Hirschsprung's disease in children. *Ped Surg Int* 2003; 19:4-8.
22. Holschneider A, Ure BM. Pediatric Surgery. In: Ashcraft KW, Murphy JP, Sharp RJ, Sigalet DL, Snyder CL, editors. *Hirschsprung's Disease*. 3rd edition Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 2000. p 453-472.
23. Zaslavsky C, Loening-Baucke V. Anorectal manometric evaluation of children and adolescents postsurgery for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2003; 38:191-195.
24. Heikkinen M, Rintala R, Luukkonen P. Long term anal sphincter performance after surgery for Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1443-1446.



# Soliter kutanöz mastositoma

*Solitary cutaneous mastocytoma*

Şebnem Küpana Ayva<sup>1</sup>, Aylın Okçu Heper<sup>1</sup>, Selim Ereku<sup>1</sup>, Hüseyin Dindar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı  
<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Mastositosis, mast hücrelerinin anormal proliferasyonu ve mast hücre mediatörlerinin salınımı ile karakterli, kutanöz veya sistemik, az görülen, heterojen bir grup hastalıktır. Klinik gidiş benign veya agresif olabilmektedir. Kutanöz mastositosisin tanısı için klinik bulgular ile birlikte mast hücrelerinin dermal infiltrasyonunun histopatolojik olarak gösterilmesi gerekmektedir. Kutanöz mastositosis, akla getirilmesi halinde, her türlü laboratuvar şartları altında uygulanabilecek ve basit histokimyasal boyalarla tanısı çok kolay konabilecek bir antidedir. Burada çocuk yaş grubuna ait soliter kutanöz mastositoma olgusunun histolojik özellikleri, literatür bilgileri eşliğinde sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: **mastositosis, kutanöz, patoloji**

Mastocytosis is a rare cutaneous or a systemic heterogenous group of disease characterized by abnormal proliferation of mast cells and the release of mast cells' mediators. The clinical outcome may be benign or aggressive. For the diagnosis of cutaneous mastocytosis, dermal infiltration of mast cells must be shown histopathologically in addition to clinical findings. Cutaneous mastocytosis is an entity in which the diagnosis can be made so easily in every laboratory conditions with simple histochemical stains. In this case report, the histological features of a solitary cutaneous mastocytoma in a pediatric age group is presented with a review of literature.

Key words: **cutaneous, mastocytosis, pathology**

**M**astositosis hem erişkinlerde hem de çocuklarda nadir görülen, dokularda mast hücrelerinin sayıca artışı ve mast hücre mediatörlerinin salınımı ile karakterli heterojen bir grup hastalıktır. Çocukluk yaş grubuna ait bir olgu nedeniyle soliter mastositoma ağırlıklı olmak üzere kutanöz mastositosislerin literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## Olgu sunumu

**Klinik:** Sağ üst bacakta, 1 adet purpurik deri lezyonu ile hastanemize başvuran 11 yaşındaki erkek hastaya, apigmente nevüs ön tanısı ile lezyon eksizyonu uygulanmıştır. Olgunun yapılan muayene bulguları ve tüm laboratuvar tetkikleri normal olarak saptanmıştır.

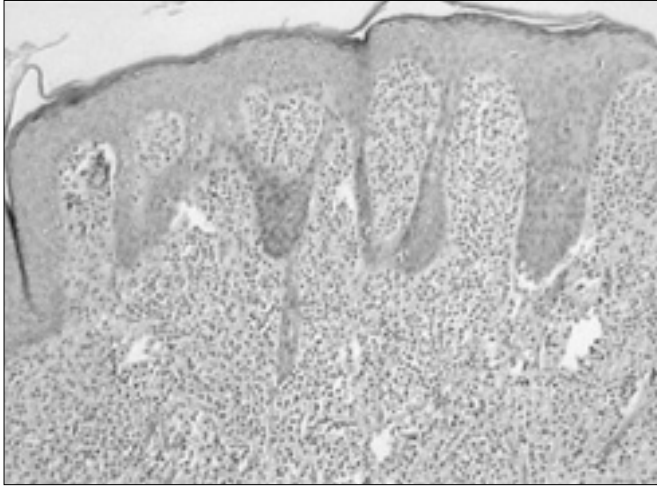
**Patoloji:** Makroskobik incelemede, topluca 20x11 mm boyutlarında, 15 mm derinliğinde biyopsi materyalinde, deri elipsi üzerinde, sınırları net olmayan, yaklaşık 4x5 mm boyutlarında, çevre deriden daha pigmente görünümde bir lezyon görülmüştür. Mikroskobik incelemede, normal görünümdeki epidermis altında, papiller dermisi dolduran ve deri ekleri çevresinden retiküler dermise doğru uzanan hücresel bir infiltrasyon izlenmiştir. Bu hücrelerin yuvarlak-oval, koyu nükleuslu, bazofilik sitoplazmalı oldukları saptanmıştır (Şekil 1). Histokimyasal olarak Toluidin mavisi ile hücrelerde mast hücresi ile uyumlu görünümde metakromatik

Bu çalışma 29-31 Mayıs 2003 tarihinde Konya'da yapılan XVI. Ulusal Patoloji Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

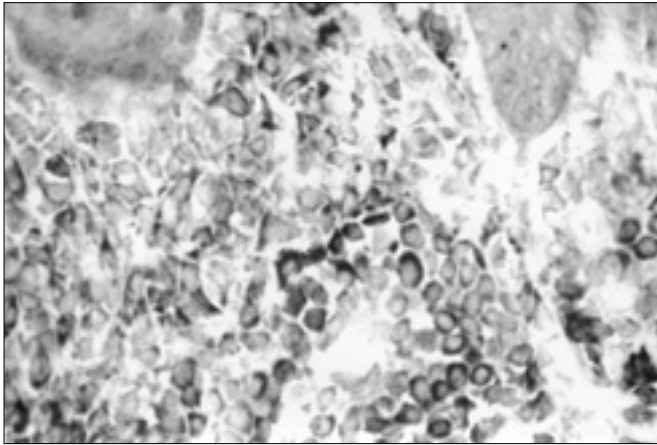
Geliş tarihi: 11.02.2005 • Kabul tarihi: 26.10.2005

Yazışma adresi

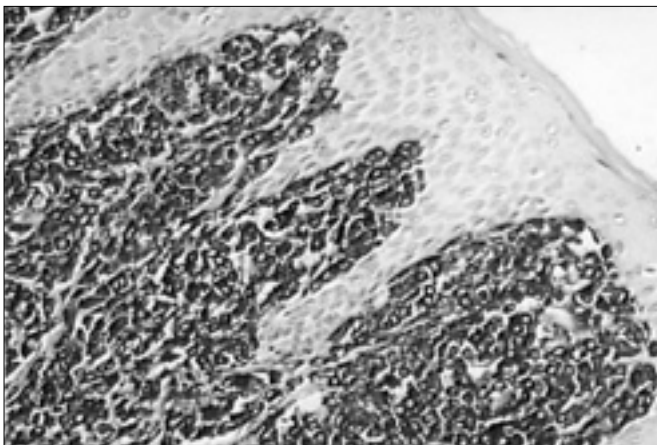
Dr. Şebnem Küpana Ayva  
Seyran Cad. Yılmaz apt. 79/11  
Seyran bağları, Ankara  
Tel : 0(312) 436 51 86  
Faks : 0(318) 225 28 19  
E-posta adresi : ekupana@yahoo.com



**Şekil 1.** Papiller dermisi tamamen dolduran ve retiküler dermise uzanım gösteren diffüz şekilde yerleşmiş mast hücre infiltrasyonu (HE x 10)



**Şekil 2.** Dermisde infiltrasyon gösteren mast hücrelerinin Toluidin mavisi ile sitoplazmik koyu granüler boyanması (Toluidin mavisi x 100)



**Şekil 3.** Dermisi dolduran poligonal hücrelerdeki yoğun sitoplazmik mast hücre triptaz ekspresyonu (DAB x 400)

boyanma saptanmıştır (Şekil 2). İmmünohistokimyasal çalışma sonucunda aynı hücrelerde mast hücre triptaz, CD117 ve CD34 ile sitoplazmik ekspresyon izlenmiştir (Şekil 3). Bu bulgular ile olgu lokalize dermal mast hücre infiltrasyonu olarak rapor edilmiş ve sistemik taramanın negatif olması durumunda lezyonun soliter kutanöz mastositoma olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir.

### Tartışma

Mastositozis terimi kutanöz ve sistemik bulgular gösterebilen, mast hücre artışı ile karakterli bir grup hastalığı temsil etmektedir. Mastositozis ilk olarak 1869 yılında Nettleship ve Tay tarafından tanımlanmıştır (1,2,3). Mastositozisin genel popülasyondaki prevalansı bilinmemektedir (1,4,5). Genel populasyonda mastositozisin prevalansını ve insidansını saptamak, klinik ve laboratuvar çalışmaları ile kesin tanısı konulmamış pür kutanöz formların yüksek oranda bulunması nedeniyle oldukça zordur (6). Ancak dermatoloji kliniklerine müracaat eden hasta gruplarında insidansın 1/1000-8000 arasında değiştiği bildirilmektedir (4,5,6). Bizim olgumuzda olduğu gibi olguların büyük bir kısmı çocuk yaş grubu içindedir (2,5,6,7,8). Cinsiyet farkı bulunmamaktadır (1,6). Genellikle sporadik olmakla birlikte ailesel mastositozis olguları da bildirilmiştir (1,2,7). Etiyopatogenez tartışmalı olup, infeksiyonlar, metabolik anomaliler, toksinler ve inflamasyon gibi çeşitli faktörler suçlanmaktadır (1). Bizim olgumuzda da klinik hikayede etyopatogenezi açıklayabilecek bir özellik saptanmamıştır. Yerleşimine göre (kutanöz veya sistemik) ve klinik seyre göre (agresif veya yavaş seyirli) sınıflandırmalar bulunmakla birlikte en yaygın olarak kullanılan Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasıdır (Tablo 1) (8). Klinik seyir erişkin ve çocuk yaş grupları arasında farklılık göstermektedir. Pediatrik grupta kutanöz mastositomalı olgular benign özelliktedir. Olguların bir kısmında rezolüsyon bildirilmektedir (1,2,4,7). Bu grupta nadiren sistemik forma progresyon ve hematolojik malignite gelişimi görülmektedir (2,7). Mastositozise bağlı ölüm nedenleri arasında mast hücrelerinden salınan mediyatörlerin neden olduğu hemoraji ve kaşeksi komplikasyonu bulunmaktadır (2,7). Olgumuzda 2 yıllık takip boyunca nüks veya sistemik mastositoz gelişimi saptanmamıştır.

Kutanöz mastositozis grubunun sistemik mastositozislere farkı mast hücre infiltrasyonunun deri ile sınırlı olmasıdır. Sistemik olgularda gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, kemik iliği, karaciğer ve lenfoid doku tutulumu görülebilir (1,2,4,6). Kutanöz mastositozis, çocuk yaş grubunda mastositomadan, ürtikerya pigmentosa ve diffüz kutanöz mastositozise kadar değişen klinik bir spektrum oluşturur (2). Bu grupta ürtikerya pigmentosa en sık izlenen klinik formu oluşturmaktadır. Genellikle gövdede yoğunlaşan değişik bo-

**Tablo 1.** 2001 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Mastositozis sınıflaması

<i>Kutanöz Mastositozis</i>	
1-Ürtikerya pigmentoza	
2-Diffüz kutanöz mastositozis	
3-Mastositoma	
<i>Sistemik Mastositozis</i>	
(Mast hücre veya mast hücre dışı hematolojik hastalık olmaksızın)	
1-Sistemik indolan (yavaş seyirli) mastositozis	
2-Sistemik smoulding (progressif) mastositozis	
<i>Sistemik Mastositozis</i>	
(Mast hücre dışı hematolojik hastalık ile birlikte)	
1- Myeloproliferatif sendrom	
2- Myelodisplastik sendrom	
3- Akut myeloid lösemi	
4- Non-Hodgkin Lenfoma	
<i>Sistemik Agressif Mastositozis</i>	
Mast hücreli Lösemi	
Mast hücreli Sarkoma	
Ekstrakutanöz Mastositoma	

utularda, kırmızı-kahverenkli makül, papül veya plak şeklinde klinik bulgu verir. En sık eşlik eden semptom, şiddeti ve süresi değişken kaşıntıdır (2,4,5, 6,7,8). Mastositoma ise soliter veya multipl olabilen kahverenkli makül, plak veya nodül şeklinde saptanır. En sık ekstremitelerde görülür (2,5,7,8). Bizim olgumuzda sağ üst bacakta soliter purpurik lezyon şikayeti ile başvurmuştur. Bu klinik özelliği soliter mastositoma ile uyumlu niteliktedir. Diffüz kutanöz mastositoz olguları ise deride portakal kabuğu görünümünde kalınlaşma ve kırmızı-kahverenkli renk değişimi ile karakterlidir. Diffüz kutanöz mastositozda hemorajik büll gelişimi tabloya eşlik edebilir. Bu bulgu daha az oranda olmak üzere ürtikerya pigmentozada da ortaya çıkabilir (4,5,8). Bu nedenle çocuk yaş grubunda görülen büllöz eritema multiforme ve haşlanmış deri sendromu gibi çeşitli vezikülobüllöz hastalıklar mastositozisin klinik ayırıcı tanısında yer almalıdır (7).

Bütün mastositozis formlarının ortak özelliği kesin tanı için klinik bulgular eşliğinde dokularda mast hücre infiltrasyonunun gösterilmesi gerekliliğidir. Histopatolojik olarak mastositozis, derimde damarlar ve deri ekleri çevresinde mast hücre infiltrasyonu ile karakterlidir (2,5,7,8). Kutanöz mastositozis olgularında dermal infiltrasyon, dört farklı paternde görülebilir: (a) Papiller ve üst derimde perivasküler yerleşimli; (b) Papiller ve üst derimde solid adalar şeklinde; (c) İnterstisyel; (d) Nodüler (9). Kantitatif değişiklikler bildirilmekle birlikte histolojik olarak hem ürtikerya pigmentozada hem de mastositomada papiller dermisi dolduran ve değişik oranlarda retiküler dermis ve subkutan yağ

dokusuna uzanabilen mast hücre grupları saptanmaktadır. Diffüz kutanöz mastositozis olgularında ise infiltrasyonun çeşitli damarlar ve deri ekleri çevresinde yoğunlaşma gösterdiği dikkati çekmektedir (2,4,5,8,9). Olgumuzda mast hücrelerinin infiltrasyon paterni papiller dermisten başlayarak retiküler dermise doğru uzanma, deri ekleri ve damarlar çevresinde yoğunlaşma ve adalar oluşturma şeklinde izlenmiştir. Bizim olgumuz bu haliyle literatürde bildirilen infiltrasyon paternleri ile uyumlu niteliktedir.

Rutin hematoksilen-eozin boyamasında mast hücreleri iğsi şekilli veya poligonal olarak izlenirler ve sıklıkla, fibroblastlar, histiyositler, monositler, monositoid B lenfositler ve immatür granülositler ile karıştırılabilir (9,10). Bu nedenle histopatolojik olarak olgumuzda da lezyonun yuvarlak-oval, koyu nükleuslu, bazofilik sitoplazmalı hücrelerden meydana gelmesi ayırıcı tanıda öncelikli olarak melanositik dermal nevüsten ayrılmasını gerektirmiştir. Özellikle çocukluk çağı kutanöz mastositozis olgularında histopatolojik olarak ksantoma, juvenil ksantogranüloma ve pigmente nevüs ayırıcı tanısı yapılmalıdır (7). Mast hücreleri dokuda histokimyasal olarak Wright-Giemza ile bazofilik granüllerin veya Toluidin mavisi ile metakromatik granüllerin gösterilmesi ile benzer morfolojiye sahip diğer hücrelerden kolaylıkla ayrılabilir. Ayrıca immünohistokimyasal yöntemlerle mast hücre triptaz, CD117 ve CD34 antikorları ile mast hücreleri gösterilebilmektedir (10). Bizim olgumuzda da dermal infiltrasyon oluşturan hücrelerin Toluidin mavisi ile mast hücresi ile uyumlu metakromatik boyanma gösterdikleri izlenmiştir. Ayrıca immünohistokimyasal yöntemler ile de bu hücrelerde mast hücre triptaz, CD117 ve CD34 ekspresyonu gösterilerek bu hücrelerin mast hücre kökenli olduğu ispatlanmıştır. Bu sonuçlar ile ayırıcı tanıda melanositik dermal nevüs başta olmak üzere benzer morfolojiye sahip ancak farklı immünohistokimyasal özellikler gösteren hücresel infiltrasyonlardan, mast hücre proliferasyonlarının kesin olarak ayırt edilebilmesi için immünohistokimyasal incelemenin önemli bir role sahip olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak deri biyopsilerinde çok çeşitli benign veya malign patolojilere ait hücresel infiltrasyonlar saptanabilir. Bunların bir grubunu da mast hücrelerinin oluşturduğu infiltrasyonlar meydana getirmektedir. Mast hücreleri basit histokimyasal veya immünohistokimyasal yöntemler ile rahatlıkla diğer hücresel infiltrasyonlardan ayrılabilir. Mast hücre infiltrasyonu, bizim olgumuzda da olduğu gibi özellikle soliter kutanöz lezyon olarak karşımıza çıktığında hem klinik hem de histopatolojik olarak çok çeşitli antiteyi taklit edebilmektedir. Bu nedenle kesin tanının konulabilmesi için öncelikle bu olasılığın akla gelmesi, gerekli histokimyasal ve immünohistokimyasal boyaların yapılması ve klinik bulgularla desteklemesi gerekmektedir.

**Kaynaklar**

1. Tharp MD. Southwestern Internal Medicine Conference: The spectrum of mastocytosis. *Am J Med Sci* 1985; 289: 119-132.
2. Carter MC, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Arch Dis Child* 2002; 86: 315-319.
3. Valent P, Horny HP, Escribano L ve ark. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603-625.
4. Alto WA, Clarcq L. Cutaneous and systemic manifestations of mastocytosis. *Am Fam Physician* 1999; 59: 3047-3054
5. Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 625-640.
6. Katsambas AD, Karpouzis AJ, Koumantaki-Mathioudaki E et al. Mastocytosis with skin manifestations: current status. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999; 13: 155-165.
7. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Ann of Allergy* 1994; 73: 197-202.
8. Soter NA. Mastocytosis and the skin. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 537-555.
9. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res*. 2001; 25: 519-528
10. Li CY. Diagnosis of mastocytosis: value of cytochemistry and immunohistochemistry. *Leuk Res* 2001; 25: 537-541.

# Posterior urethral polyps

Posterior ürethral polipler

Recai Gürbüz, Selçuk Güven, Esat Mehmet Arslan, Tahsin Özdemir

Selçuk University Meram Faculty of Medicine,  
Department of Urology Konya, Turkey

Posterior urethral polyps may cause hematuria, various voiding disorders, out flow obstruction and urinary infections in boys and adults. We report three case of posterior urethral polyps two of them in boys and one of them in an adults. These rare lesions should be considered in the differential diagnosis of hematuria and lower obstructive urinary symptoms in boys and adults.

Key Words: **Posterior urethral polyp, obstruction**

Posterior ürethral polipler çocuklarda ve yetişkinlerde hematüri, işeme bozuklukları, çıkış obstrüksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilirler. Burada ikisi çocukluk çağı, biri yetişkin dönemde görülen üç posterior ürethral polip olgusu sunulmaktadır. Ender görülen bu lezyonlar hematüri ve alt üriner sistem obstrüksiyonlarının ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: **Posterior urethral polip, obstrüksiyon**

Posterior urethral polyps are benign polypoid lesions arising from verumontanum or somewhere of prostatic urethra and cause bladder outlet obstruction, hematuria and urinary infection (1-7). The widespread use of high-quality excretory urography, cystourethrography, ultrasound and cystourethroscopy has led to an increased recognition of these rare lesions (3). Posterior urethral polyps should be considered and investigated in boys and young adults presenting with hematuria and nonspecific voiding disturbances. Conventional treatments of posterior urethral polyps are open cystotomy, transurethral resection or fulguration of the polyps and removing of the polyp via laser (8). In view of the rarity of these lesions here in we report our experience with three cases of urethral polyps and outline the diagnostic evaluation and treatment.

## Case reports

Between 1992-1999, 3 patients with posterior urethral polyps were seen at our clinic. All of them presented with obstructive voiding complaints and painless gross hematuria. Two of the patients had normal excretory urograms but one of them showed the filling defect in the base of the bladder (Fig. 1) and antegrade urethrogram showed well-defined urethral filling defect and venous leakage in the adult (Fig. 2).

Cystourethroscopy revealed three polyps, 2 of them arising from verumontanum and one of them in the prostatic urethra. Polyps were resected transurethrally. In one boy after transurethral resection the polyp migrated into the bladder but we retrieved it with a broken resectoscope loope (like a fish-hook) avoiding open cystotomy. All of the specimens of histopathologic examination showed fibroepithelial benign polyps.

Received: 14.04.2005 • Accepted: 31.08.2005

Corresponding author

Dr. Selçuk Güven  
Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Department of  
urology 42080 Meram, Konya, Turkey  
Tel :+90 (533) 2516339  
Fax :+90 (332) 2236181  
E-mail adress : selcukguven@hotmail.com



**Figure 1.** Excretory urogram shows a 2 cm bladder filling defect at the base.



**Figure 2.** Antegrade urethrogram shows a 2 cm urethral filling defect and venous leakage.

### Case 1

A 4-year-old male child presented with a history of intermittent voiding difficulties and painless gross hematuria for a few months. Excretory urography and ultrasound were normal but cystourethroscopy revealed a 1 cm polyp arising from verumontanum. The polyp resected via transurethrally and histopathologic examination showed a benign polyp of connective tissue covered by transitional epithelium. Subsequently, the complaints of the child have disappeared and the patient has voided well.

### Case 2

A 7-year-old male was referred to our clinic because of hesitancy, a decreased stream and terminal hematuria. Excretory urography showed a filling defect at the base of the bladder (Fig. 1). Cystourethroscopy revealed a 2 cm polyp arising from verumontanum. After the transurethral resection of the polyp, it migrated into the bladder. But the specimen removed with a broken resectoscope loop (like a fish-hook) without suprapubic cystotomy. Histopathologic examination showed fibrovascular core and overlying epithelium. The child has done well during follow-up.

### Case 3

A 23-year-old male was referred to our clinic because of nocturia, frequency and a poor stream for a few years. Uri-

nanalysis showed microscopic hematuria. Excretory urography and ultrasonography were normal but antegrade urethrogram showed a 2 cm filling defect in the membranous urethra and accompanied venous leakage (Fig. 2). Cystourethroscopy revealed a 2 cm polyp occluded whole the urethral lumen. The polyp was resected transurethrally and histopathologic examination showed a 2 cm polyp has a fibrous core, consisting glandular tissue covered by pseudostratified columnar epithelium (Fig. 3). Postoperatively the patient voided with an excellent stream.

### Discussion

Posterior urethral polyps are uncommon lesions and up to 1989, 66 cases of urethral polyps are found in the literature (9). Nearly all of them originated from posterior urethra and all reported examples have occurred in boys or men as in our cases. The reported age range of the patients newborn to 79 years and 82 % of all cases occur in younger than twenty years old (9). Our cases are four, seven and twenty-three years old.

Symptoms of bladder outlet obstruction, hematuria or urinary infection are the most common complaints of polyps and the diagnosis is made by excretory urography, voiding cystourethrography, ultrasound and cystourethroscopy. Excretory urography shows the typical filling defect



**Figure 3.** High power view of polyp covered by pseudostratified epithelium and consisting of connective tissue core with numerous glands.

#### References

1. Youssif M. Posterior urethral polyps in infants and children. *Eur Urol* 1985;11:69-70.
2. Raviv G, Leibowitch I, Hanani J et al. Hematuria and voiding disorders in children caused by congenital urethral polyps. *Eur Urol* 1993;23:382-385.
3. Gleason PE, Kramer SE. Genitourinary polyps in children. *Urology* 1994;44:106-109.
4. Eglon DE, Pontius EE. Benign prostatic epithelial polyp of the urethra. *J Urol* 1984;131:120-122.
5. Kimche D, Lask D. Congenital polyp of the prostatic urethra. *J Urol* 1982;127:134.
6. Caro PA, Rosenberg HK, Synder HMC. Congenital urethral polyp. *AJR* 1986;147:1041-1042.
7. Foster C, Gavrett RA. Congenital posterior urethral polyps. *J. Urol* 1986 136:670-672.
8. Gentle DL, Kaufman RP, Mandel J. Use of neodymium. Yttrium-Aluminium-Garnet laser for removal of a congenital posterior urethral polyp in a 3-year old child. A case report and review of the literature. *Urology* 1996; 47:445-447.
9. Peterson RO. Urethral polyp. In: *Urologic Pathology*. Philadelphia: JB Lipp. Comp. Second Edition, 1992 pp 404.

at the base of the bladder as one of our cases (Fig. 1). Retrograde urethrography is advocated by some authors (2) and retrograde urethrography showed a 2 cm filling defect and venous leakage in the adults (Fig. 2). Cystourethroscopy revealed the polyps in all of our cases.

Urethral polyps were managed successfully by transurethral resection in our cases without suprapubic cystotomy. Histopathologic examination of the specimens showed benign polyps consisting of fibrovascular core covered by transitional epithelium and the adult polyps composed of prostatic type glands as in our cases (Fig. 3).

The prognosis of the posterior urethral polyps are excellent with the complete transurethral resection. No recurrence was seen during follow-up in our cases as in the literature (3).

As a conclusion posterior urethral polyps may cause obstructive urinary symptoms and hematuria in pediatric age group and adults. These rare lesions should be considered in the differential diagnosis of lower urinary tract obstruction, and diagnosis is made by excretory uraography, voiding cystourethrography and also antegrade urethrography and cystourethroscopy. Transurethral resection is the best choice of the treatment.

# Saç, iplik turnike sendromu: tekrarlayan iki vakanın taktimi

*The hair-thread tourniquet syndrome: report of two recurrent cases*

Serdar Gökrem, Doğan Tuncalı, Gürcan Aslan, Ünzile Balcı Akbuğa

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Ankara

Uzuvların saç telleri ya da iplik ile sarılarak boğulmaları "saç-iplik turnike" sendromu olarak adlandırılan bir sendroma yol açar. Tanı erken konulmazsa ve doğru tedavi uygulanmazsa bu sendrom, tutulan bölgelerin kaybı ile sonuçlanabilir. Literatürde tekrarlayan bir olgu sunumuna rastlanmamıştır. Bu çalışmada, ayak parmaklarının tutulduğu, nekroz gelişmeden başarılı bir şekilde tedavi edilmiş iki tekrarlayan vaka sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: **Saç, iplik, turnike, ayak parmağı**

Appendages may be strangulated by fibers of hair or thread wrapping, resulting in a syndrome named as "hair-thread tourniquet syndrome". If not recognized early and treated properly, this syndrome may result in the loss of the involved appendages. No report of recurrence could be found in the english literature. In this report, two recurrent cases of this syndrome involving the toes are presented, who were treated successfully before any tissue necrosis has developed.

Key words: **Hair, thread, tourniquet, toe**

**B**ebeklerde, çeşitli bölgelerde saç telleri ya da iplik ile sarılarak, dolaşımının bozulması "saç-iplik turnike" sendromuna yol açar (1). El ve ayak parmaklarının, penisin, klitorisin ve boynun saç yada iplik ile çepeçevre sarıldığı vakalar yayınlanmıştır (2-7). Tanı erken konulmazsa ve doğru tedavi uygulanmazsa bu sendrom, tutulan bölgelerin kaybı ile sonuçlanabilir.

Teorik olarak mümkün olmasına rağmen, literatürde tekrarlayan bir olgu sunumuna rastlanmamıştır.

Bu çalışmada ayak parmaklarını tutan, tekrarlayan iki olgunun sunumu yapılmıştır. Bu vakalar hiçbir doku nekrozu gelişmeden başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

## Olgular

### Olgu 1

Altı aylık erkek bebek, sağ ayak üçüncü parmağında bir haftadır var olan şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yapılan fizik incelemede, bu parmağın orta falanksını çevreleyen konstriktif banda neden olan enfekte ülserin içinde saç olduğu görüldü. Diğer bir bulgu olarak da aynı ayak ikinci parmağının tabanını çevreleyen skar dikkati çekti (Şekil 1a). Anne ve babadan alınan tıbbi hikayeden bu skarın da yine bir saç teline bağlı gelişen ülserle ait olduğu öğrenildi. Aile öyküsünde çocuk istismarına ait bulgu saptanmadı. Tedavi için saç ülserden çıkarılıp, Serour'un tanımladığı şekilde lokal anestezi altında ülserin dorsoline longitudinal, derin bir insizyon yapıldı. İki hafta boyunca yapılan pansumanlarla ülser tam olarak iyileşti (Şekil 1b). Hasta altı ay boyunca haftada bir kez olmak

Geliş tarihi: 10.02.2005 • Kabul tarihi: 18.04.2005

Yazışma Adresi:

Serdar Gökrem

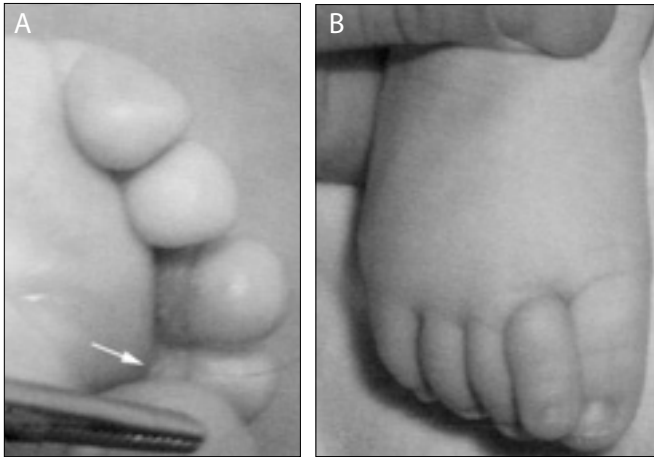
Azerbaycan cad. 25/3 Bahçelievler, Ankara

Tel : +90 (312) 363 33 30-7100

Faks : +90 (312) 363 33 96

E-posta adresi : sergokrem@hotmail.com





**Şekil 1. (A)** Üçüncü ayak parmağında ülserasyonun ve içerisindeki saçın görünümü. Ok ikinci ayak parmağındaki iyileşmiş ülserasyonu göstermektedir (*Plantar görünüm*). **(B)** Üçüncü ayak parmağındaki ülserasyonun operasyondan 2 hafta sonraki iyileşmiş görünümü (*Dorsal görünüm*).

üzere takip edildi, rekürrens gözlenmedi. Hasta yakınları sendrom hakkında bilgilendirildi ve eğitildi.

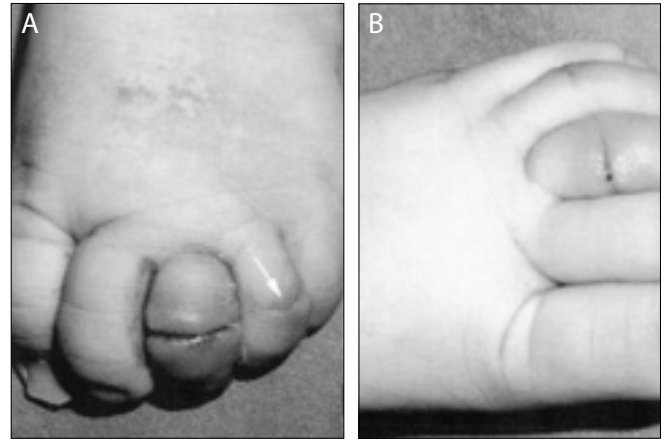
## Olgu 2

Dört aylık bebek, üç gündür var olan sol ayak üçüncü parmağındaki şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yapılan fizik incelemede, bu parmağın orta falanksında konstriktif banda neden olan çepeçevre enfekte ülserin içinde saç olduğu görüldü. Ayrıca dördüncü parmak proksimal falanks ortasında lokalize iyileşmiş olan ülser de gözlendi (Şekil 2a). Anne ve babadan alınan tıbbi hikayeden bu skarın da yine bir saç teline bağlı gelişen ülserle ait olduğu öğrenildi. Aile öyküsünde çocuk istismarına ait bulgu saptanmadı. Tedavi için saç ülserden çıkartılıp, Serour'un tanımladığı şekilde lokal anestezi altında ülserin dorsoline longitudinal, derin bir insizyon yapıldı. İki hafta boyunca yapılan pansumanlarla ülser tam olarak iyileşti (Şekil 2b). Hasta altı ay boyunca haftada bir kez olmak üzere takip edildi, rekürrens gözlenmedi. Hasta yakınları sendrom hakkında bilgilendirildi ve eğitildi.

## Tartışma

Bu sendromda bazı bölgelerdeki turnike etkisi saç ya da iplikle ortaya çıkmıştır. Sıklıkla el ve ayak parmakları etkilenir ve altı ile otuz hafta arasındaki bebeklerde ortaya çıkar.

Bu konuda sunulan ilk olgu 1832 yılında, dört haftalık bir bebekte penisin saçla dolanmasıdır (8). Parmağın saçla dolanması ise ilk olarak 1965 yılında Alpert tarafından yayınlanmıştır (2). "Ayak parmağı turnike sendromu" ve "Penis turnike sendromu" gibi farklı adlarla tanımlandıktan sonra (4,9) Barton bu antiteyi "Saç-iplik turnike sendromu" olarak tanımlamayı önermiştir (1).



**Şekil 2. (A)** Üçüncü ayak parmağındaki ülserasyonun görünümü. Ok dördüncü ayak parmağındaki iyileşmiş ülserasyonu göstermektedir (*Dorsal görünüm*). **(B)** Üçüncü ayak parmağındaki ülserasyonun operasyondan 2 hafta sonraki iyileşmiş görünümü (*Dorsal görünüm*).

Konstriksiyonun neden olduğu ödem, arteriel dolum ve venöz dönüşün bozulmasına yol açar. Eğer bu süreç ilerlerse saç ya da iplik deriyi kesebilir, deri altı yağ tabakasına geçebilir ve burada görünmez bir şekilde kalıcı olabilir. Konstriktif band, bulunduğu bölgenin distalinde şişliğe, solukluğa ve soğukluğa neden olabilir. Tanı konmazsa ve uygun şekilde tedavi uygulanmazsa bu sendrom, tutulan bölgelerde doku nekrozuna ve bölgenin kaybına neden olabilir.

Saç dolanmasının tam mekanizması bilinmemesine rağmen çoğunun kaza ile (tesadüfi olarak) oluştuğu düşünülmektedir (1). Quinn bu antitenin bebeklerin tulum tarzı kıyafetleri ile plantar refleksi içeren durumların bir bileşkesi olarak ortaya çıkabileceğini öne sürmüştür (4). Diğer mekanizmalar batıl ve etnik inanışlar nedeni ile bu bölgelerin saç ya da iplikle sarılmasını içerebilir (2,10). Serour basit olarak kesmenin (insizyon yapmanın) ve saçın uzaklaştırılmasının yeterli olmadığını vurgular (7). Ayrıca tutulan parmağın (ayak parmağı) dorsalinde dolanma alanı üzerinde, derin, longitudinal ve kısa bir insizyon kullanılmasını önerir (7).

## Sonuç

Sonuç olarak bu sendromda hastaların yakın takibi ve aile eğitimi sendromun erken tanısı ve rekürrenslerin önlenmesi açısından önemlidir.

**Kaynaklar**

1. Barton DJ, Sloan GM, Nichter LS et al. Hair-thread tourniquet syndrome. *Pediatrics* 1988; 82:925-928
2. Alpert JJ, Filler R, Glaser HH. Strangulation of an appendage by hair wrapping. *N Engl J Med* 1965; 273:866-867
3. Curran JP. Digital strangulation by hair wrapping. *J Pediatr* 1996; 69:137-138
4. Quinn NJ. Toe tourniquet syndrome. *Pediatrics* 1971; 48:145-146
5. Mhiri MN, Midassi H, Mezghanni M et al. Strangulation of glans penis by hair or "penis tourniquet syndrome". *Pediatric* 1987; 42:351-353
6. Kuo JH, Smith LM, Berkowitz CD. A hair tourniquet resulting in strangulation and amputation of the clitoris. *Obstet Gynecol* 2002; 99:939-941
7. Serour F, Gorenstein A. Treatment of the toe tourniquet syndrome in infants. *Pediatr Surg Int* 2003; 19:598-600
8. Dr G. Ligature of the penis. *Lancet* 1832; 2: 136
9. Sahn DJ. Penis tourniquet syndrome. *Pediatrics* 1971; 48:675
10. Curran JP. Digital strangulation by hair wrapping. *J Pediatr* 1966; 69:137-138