

Prof. Dr. Galip Urak ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Galip Urak'ın Özgeçmişi ve Göğüs Cerrahisi AD'nın Tarihçesi

Prof. Dr. Hâdi Akay



Prof. Dr. Hâdi Akay
1946 - 2006

Sayın Hocamız **Prof. Dr. Hâdi Akay**'ı 24.01.2006'da bir akademisyen için çok genç sayılabilecek yaşta kaybettik. Oysa göğüs cerrahisinde gerçekleştirmeyi planladığımız ne çok şey vardı. Son yıllarda özellikle Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı olduktan sonra anabilim dalının tarihine çok önem verdi. Köklerimizin uzandığı derinliği bilmek yeni yetişen nesillere nasıl bir mirasa sahip olduklarını gösterecek ve bunun gururuyla daha gayretle çalışma duygusunu verecekti. Anabilim Dalımızın tarihçesini ve kendi hocalarının mesleki yaşam öykülerini yazmaya başladı. Her fırsatta söz ettiği gibi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD'nın kurucu ve pek çok ilkleri anabilim dalımızda gerçekleştiren Prof. Dr. Galip Urak'tan başladı. Ne yazık ki tamamlamadan aramızdan ayrıldı. Aşağıda okuyacağınız yazı Sayın Hocamızın bilgisayarında kayıtlı son haliyledir. Yazının yayına hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Dr. Tankut Akay'a ve Dr. Arda Demirkan sonsuz teşekkürler.

Sayın Hocamız Prof. Dr. Hâdi Akay'a bir kez daha Allah'tan rahmet diliyoruz.

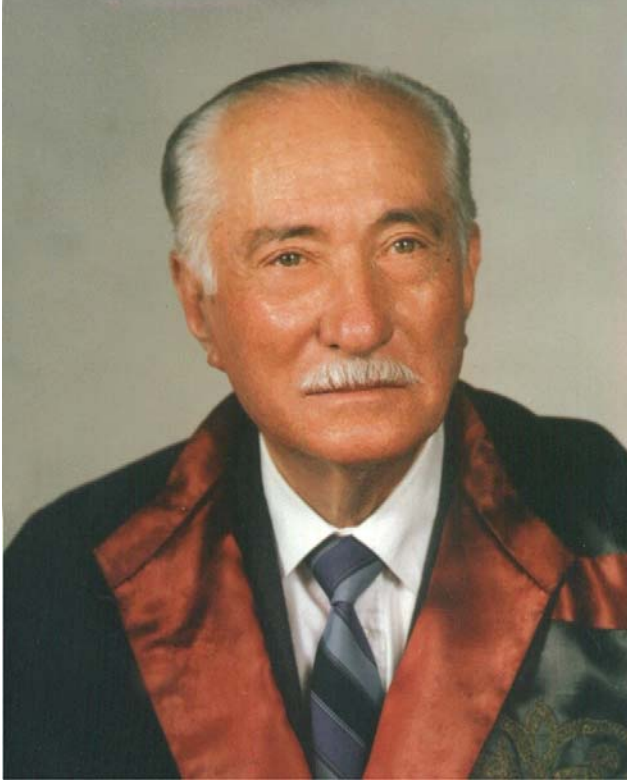
Anılarımızda yaşamaya devam ediyor,
Sevgi ve saygılarımızla.

Doç. Dr. Ayten Kayı Cangır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
cangir@medicine.ankara.edu.tr

Prof. Dr. GALİP URAK'IN

ÖZGEÇMİŞİ



Resim 1: Prof. Dr. Galip URAK 1913 - 2001
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nın kurucusu

Günümüzde, ülkemizin en önemli Göğüs Cerrahisi Kliniği olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'mızın kurucusu: Ankarada, Adana'da, Antalya'da, Eskişehir'de, Konya'da, Diyarbakır'da, Erzurum'da, Sivas'da, Van'da, daha birçok ilimizde birbirinden değerli bilim adamlarını yetiştirerek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim dallarında eğitim ve

hizmetin yaygınlaştırılmasını sağlayan, hepimizin hocası ve idolü olan aziz hocam Prof. Dr. Galip Urak'ın (Resim 1) özgeçmişini sizlere özetleyerek sunacağım.

Prof. Dr. Galip Urak, 1913 yılında İstanbul – Fatih'de doğdu. Babası Operatör Dr. Ali Mehmet Bey, annesi İffet Hanım'dı (Resim 2). İlk, orta ve lise tahsilini İstanbul Erkek Lisesinde yapan Prof. Urak, liseden 1931 yılında mezun oldu (Resim 3). Aynı yıl İstanbul Tıp Fakültesine başlayan Prof. Urak, 1937'de Tıp Fakültesini bitirdi. 1937 – 38 yılları arasında askerliğini yapan Prof. Urak,



Resim 3: 1937'de Tıp Fakültesini bitirdi.

1937'de (Resim 4), İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi II. Cerrahi Kliniğinde, Prof. Dr. Kemal Atay'ın yanında, genel cerrahi asistanı olarak çalışıp, genel cerrah oldu.



Resim 2: Galip Urak'ın babası: Operatör Dr. Ali Mehmet Bey



Galip Urak'ın annesi: İffet Hanım



Resim 4: 1938 Sirkeci Garı görevi gidiş...

Adı geçen klinikte 7 yıl çalışan Prof. Urak II. kez askere gidip, muhtelif alaylarda genel cerrah olarak çalıştıktan sonra terhis oldu.

Askerliğini bitirdikten sonra, Sağlık Bakanlığına başvuran Prof. Urak, Kozan Devlet Hastanesinde 1947 yılına kadar başhekim olarak görev yaptı (Resim 5). 1947 yılında Göğüs Cerrahisini öğrenmek amacı ile İngiltere'ye



Resim 5: Adana Kozan Memleket Hastanesi 1944 - 1947 bir ameliyata hazırlık...

giden Prof. Urak, 3 yıl Londra'da ve 6 ay da İsveç'de kalarak, bilgi ve görgüsünü arttırdı (Resim 6). Özellikle, ampiyem ve özofagus ülserleri konusunda çalışan



Resim 6: 1948 King's College Londra'da ameliyatta Cambridge

Prof. Urak, "Kronik Ampiyem ve Tedavisi" başlıklı doçentlik tezi ile, 1952 yılında doçent oldu (Resim 7-11). Aynı zamanda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi



Resim 7: Doçentlik dönemi



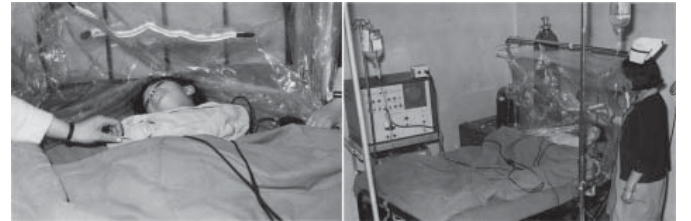
Resim 11: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği 1954-58

I. Cerrahi Kliniğinde rahmetli hocamız Prof. Dr. Kâmil Sokullu'nun doçenti olarak göreve başladı (Resim 12). Anestezinin eter ile verildiği, kan bankasının bulunmadığı, sanayi tipi oksijen ile ameliyatlardan yapılabildiği,



Resim 12: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği 1953

sıvı elektrolit dengelerinin ve tedavisinin bilinmediği bir ortamdaki zorlukları takdirlerinize bırakıyorum. Genel Cerrahi Kliniği içinde Göğüs Cerrahisi ameliyatlarnın yapılmasındaki bazı zorluklar nedeni ile, Tbc. dışı hastalara I. Cerrahi Kliniğinde, Tbc'lu hastalara Ankara Verem Savaş Derneği Hastanesinde müdahale ediyordu.

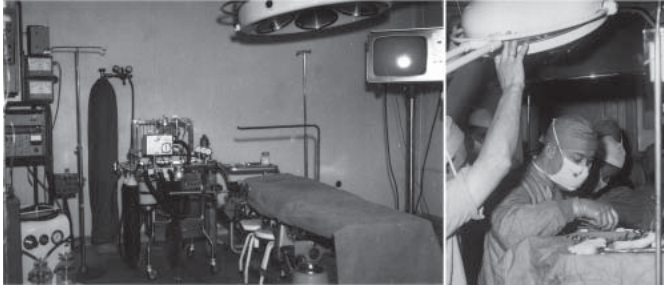


Resim 13: 1953 ilk Blalock ameliyatı

Rahmetli hocamızın, kendi el yazısı ile kaleme aldığı hatıralarından öğrendiğime göre, Türkiye de ilk modern özofagus cerrahisi ameliyatı 1950 yılında, Dr. Orhan Balkan'ın gönderdiği özofagus Ca'lı bir hastada (ÖZOFAJEKTOMİ - ÖZOFAGO GASTROSTOMİ)'yi yaptı. Yine aynı sene, rahmetli hocamız Prof. Dr. Zafer

Paykoç'un gönderdiği, **FALLOT TETRALOJİSİ** olan bir çocuğa **BLALOCK AMELİYATI**'nı (Resim 13), daha sonraları ise **POTTS** ameliyatı ve bronşektazili bir olguda **ALT LOBEKTOMİ**'yi yaptı. 1951 yılında, Ulus - Hisarparkı Caddesindeki Ankara Verem Savaş Derneği Hastanesinde, artık akciğer rezeksiyonları rutin hale gelmişti. Aynı sene, sol torakotomi ile **PERİKARDİEK-TOMİ** ameliyatını gerçekleştirdi. Bu vak'aları 1952 yılında **MİLLİ TÜRK TIP KONGRE**'sinde yayınladı.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Profesörler Kurul'unda 1960 yılında, Göğüs Hastalıkları Kliniği direktörü rahmetli hocamız Prof. Dr. Nusret Karasu'nun da katkıları ile Göğüs Cerrahisi Kliniği, Göğüs Hastalıkları Kliniğinin bir seksiyonu olarak kuruldu. Bu suretle Dernek Hastanesinde 12 yatak ile Göğüs Cerrahisi Kliniği faaliyete geçti (Resim 14).



Resim 14: 1960 Göğüs Cerrahisi ameliyathanesi

Ankara Verem Savaş Derneği Hastanesi
1960

Cerrahi Kliniğinden ayrılan Göğüs Cerrahisi Kliniği tüm faaliyetlerine Dernek Hastanesinde devam etmeğe başladı. Rahmetli hocamız 1962 yılında profesör oldu.

Göğüs Cerrahisi ameliyatlarının hemen hemen hepsi artık yapılabiliyordu. Göğüs Cerrahisindeki gelişmelere karşın kalp-damar cerrahisinde aynı gelişme sağ-



Resim 15: 1980'li yıllardaki Göğüs Cerrahi Öğretim Üyeleri



Resim 16: Staj grupları... 1973

lanamamıştı. Fakültemizin diğer klinikleri ile, özellikle kardiyoloji kliniği ile ilişkiler kopuktu. Bu sırada fakültemiz kardiyoloji kliniğinin bir bölümü Yüksek İhtisas Hastanesine nakledilmişti. Rahmetli hocamız Prof. Dr. Zafer Paykoç'un önerisi ile, Kardiyoloji ile birlikte olmanın avantajları da düşünülerek, 1961 yılında Dernek Hastanesindeki cihazlar da alınarak Yüksek İhtisas Hastanesine nakledildi.

1966 yılında müstakil bir kürsü olarak **Göğüs Kalp ve Damar Şirürjisi** kuruldu.

Yüksek İhtisas Hastanesindeki çalışmalardan istenen ölçekte verim alınamadı. Bu dönemde, fakültemiz Gastro-Enteroloji Kliniğinin Yüksek İhtisas Hastanesine yerleşmesi ile, Göz Kliniğinin boşalttığı kısım kullanılmamakta idi. (Şimdiki Cebeci kampusümüzde Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı yerleşkesinin üst katının bir bölümü). Fakülte içine dönmek için talep olunan bu bölümün yarısı Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğine, yarısı da Nöroşirürji Kliniğine verildi. Fakültemizde göğüs cerrahisi ameliyatları, Yüksek İhtisas Hastanesinde Kalp ameliyatları yapılmaya başlandı ve bir süre böyle devam etti. Nöroşirürji Klini-



Resim 18: Anıtkabir Ankara 1993



Resim 19: Verem Savaş Derneği Başkanı Prof.Dr.Galip Urak'ın Anıtkabir Ziyaret Defteri

ği de Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin boşalttığı yere geçince, daha geniş bir mekana kavuşuldu. Yüksek İhtisas Hastanesinden tamamen ayrılarak tüm ameliyatlar artık fakültemiz Cebeci kampüsündeki Kliniğininide yapılmaya başlandı.

Açık kalp cerrahisindeki yavaş gelişmelere karşın, kapalı kalp ameliyatları devamı yapılmakta idi. Akciğer, mediasten cerrahisi, sleeve rezeksiyonlar (ilk müdahale 1968'de yapıldı), özofagus cerrahisi üst düzeyde yapılmaktaydı. Hidatik kist cerrahisinde konulan cerrahi prensipler yurt dışında da kabul edildi. Endoskopik girişimlerin hepsi (bronkoskopi, özofagoskopi, mediastinoskopi) rutin olarak yapıldı.

18. 02 . 1982 tarih ve 17609 sayılı resmi gazetede yayınlanan **Üniversitelerde Akademik Teşkilat Yönetmeliği** uyarınca, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü'ne bağlı olarak **Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı** kuruldu (Resim 15-16).

Prof. Dr. Galip Urak 01.01.1983 yılında emekli oldu (Resim 17). Emekli olduktan sonra da çalışmalarına devam eden Prof. Dr. Galip Urak **Türk Kalp Vakfı, Verem Savaş Derneği ve Verem Savaş Vakfı**'nın başkanlıklarını üstlenerek önemli çalışmalarına devam etti (Resim 18-19).

Prof. Dr. Galip Urak 2001 yılı 5 Nisan Perşembe günü saat 06:00 sularında vefat etti.

Hocamızı rahmetle anıyor, aziz hatırası önünde saygı ile eğiliyorum.

Saygılarımla.

Prof. Dr. Hâdi Akay

Kistik Ekinokokoz Ön Tanılı Hastalarda Serolojik Değerlendirme Sonuçları

Serologic Results of Patients With Prediagnosis of Cystic Echinococcosis

Gülay Aral Akarsu, Çiğdem Güngör

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Bilim Dalı

Amaç: Kistik ekinokokoz, yurdumuzda hem insan sağlığı hem de hayvancılık yönünden önemli bir zoonozdur. Bu hastalığın tanısında serolojik yöntemler, görüntüleme yöntemleri ile birlikte en önemli rolü oynamaktadır. En duyarlı ve özgül yöntemler arasında İHA ve ELİSA testleri başta gelmektedir. Çalışmamızda retrospektif olarak, Laboratuvarımıza kistik ekinokokoz şüpheli ile başvuran hastaların İHA testi sonuçlarının incelenmesi ve önceden yayınladığımız 2001-2003 yılları sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Laboratuvarımıza Ocak 2004-Ekim 2007 arasında gelen ve ticari indirekt hemaglutinasyon (İHA) yöntemi kullanılarak incelenen kistik ekinokokoz şüpheli 611 hastanın serolojik sonuçları taranmıştır. Değişik titrelerde reaktif serumlar ile 1:320 titre ve üstünde kesin pozitif reaksiyon veren serumların sayısı kaydedilmiştir.

Bulgular: İncelenen 611 serumun 350'si (%57.3) kadın ve 261'i (%42.7) erkek hastalara aitti. Bu serum örneklerinden 80 (%14) tanesi değişik titrelerde reaktif sonuç vermiştir. Kesin pozitif sonuç veren 49 (%8) serum örneğinin 23 (%46.9) tanesinin kadın ve 26 (%53.1) tanesinin de erkek hastalara ait olduğu anlaşılmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada ve 2001-2003 yılları arasında başvuran hastalarda çoğunluğunu kadın hastalar oluşturmuştur. Reaktif serum oranı her iki dönemde de benzer iken, bu araştırmanın sonucunda erkek hastaların serumlarında daha fazla pozitif sonuç bulunduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: **kistik ekinokokoz, indirek hemaglutinasyon testi**

Aim: Cystic echinococcosis is a zoonosis of great importance in respect to both public health and livestock in Turkey. Serologic methods play major diagnostic role together with imaging methods. Indirect hemagglutination test (IHA) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) are the most sensitive serologic tests used for this disease. In this study, we retrospectively investigated the IHA test results of patients who applied to our laboratory with a prediagnosis of cystic echinococcosis and compared our findings with the results of the years 2001-2003, which we previously reported.

Materials and Methods: Serologic results of 611 serum samples, belonging to suspected cystic echinococcosis patients, which were studied at our laboratory by using commercial IHA test between January 2004 and October 2007 were examined. The number of reactive sera which were positive at different titers and definitive positive results with titers equal to or more than 1:320 dilution were recorded.

Results: Among 611 sera examined, 350 (%57.3) belonged to female and 261 (%42.7) belonged to male patients. By using IHA method, 80 (%14) of the serum samples were reactive at different titers. It was observed that positive samples with titers of 1:320 and above, consisted of 23 (46.9) female and 26 (%53.1) male patients' sera.

Conclusion: In this study, like 2001-2003 period, most of the cystic echinococcosis patients who applied to our laboratory were females. The rate of reactive sera were similar, but unlike the preceding period, the ratio of male patients against female patients were greater.

Key Words: **cystic echinococcosis, hemagglutination test**

Başvuru tarihi: 16.11.2007 • Kabul tarihi: 14.02.2008

İletişim

Gülay Aral Akarsu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilim Dalı
Tel : (312) 310 30 10/323
E-posta adresi : gakarsu@yahoo.com

Echinococcus granulosus'un larva şeklinin sebep olduğu kistik ekinokoz, Türkiye'de en önemli helmint zoonozlardan biridir. *Echinococcus granulosus* erişkini son konak olarak köpekleri kullanmaktadır. İçi steril sıvı ile dolu kist şeklindeki larvalar ise ara konak olarak sığır, koyun, keçi gibi hayvanların yanı sıra insanlarda da başta karaciğer olmak üzere pek çok organda yerleşerek hastalığa yol açmaktadır. Türkiye, kistik ekinokoz açısından dünyada yüksek düzeyde endemik bölgelerden biri olarak kabul edilmektedir (1). Hem kistin sinsi gelişimi nedeni ile tanısının zor olması hem de tedavisinin genellikle cerrahi gerektirip, sonrasında nükslerin görülmesi, bu parazitozun tıbbi ve ekonomik önemini arttırmaktadır. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 1987-1994 yılları arasında 21303 kistik ekinokoz olgusu ameliyat edilmiştir (2).

Türkiye'de şimdiye kadar pek çok tarama çalışması yapılmış olup, bir dizi çalışmada da retrospektif olarak cerrahi kayıtlar incelenmiş ve belli bölgelerde kistik ekinokoz nedeni ile ameliyat olmuş olgular belirlenmiştir (3,4,5). Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'na 2004-2007 yılları arasında kistik ekinokoz ön tanısı ile başvuran hastaların serolojik sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalarda saptanan pozitiflik oranı konusunda bilgi vermek ve 2001-2003 yıllarında saptadığımız sonuçlarla arasında bulunabilecek farklılıkları ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2004-Ekim 2007 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilim Dalı

Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden kistik ekinokoz ön tanısı ile gönderilen toplam 611 hasta serumu, özgül antikorların saptanabilmesi amacı ile ticari IHA (Fumouze Laboratoires, France) testi prosedürüne uygun olarak çalışılmıştır. Kısaca, serum sulandırılmaları U tabanlı mikropaklarda yapılmış, antijen ile duyarlı hale getirilmiş eritrosit suspansiyonu her dilüsyona eklenerek 2 saatlik inkubasyon sonrası küçük düğme gibi düzgün bir çökelti varsa sonuç negatif, düzensiz geniş bir çökelti olması veya hiç çökelti olmaması durumunda da serum reaktif olarak değerlendirilmiştir. Ticari kitin yorumlama kriterleri göz önüne alınarak, 1:320 titre ve üstü pozitif reaksiyon olarak belirlenmiştir. Bu şekilde çalışılmış olan hastalara ait kayıtlar retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular

Hastaların 350'sini (%57.3) kadın ve 261'ini (%42.7) erkek hastalar oluşturuyordu. Taranan zaman aralığında, kistik ekinokoz ön tanısı ile laboratuvarımıza getirilen toplam 611 hasta serum örneğinin 80 (%13.1) tanesi çeşitli titrelerde reaktif olarak saptandı. Reaksiyon titreleri 1:80 ve 1:160 olan hastaların raporlarına sırasıyla önemsiz ve şüpheli reaksiyon açıklaması yapılarak 3 hafta sonra testin tekrarı önerildi. Bu durumdaki hastalardan sadece reaksiyon titreleri 1:80 olan 2 hastanın tekrar geldiği ve test sonuçlarının negatifleştiği gözlemlendi. Sonuç olarak reaksiyonları kesin pozitif olarak değerlendirilen hastaların sayısı 49 (%8) olarak saptandı.

Reaktif serumların yıllara ve cinsiyete göre dağılımı Tablo-1'de verilmiştir.

Reaktif sonuçlar arasında, erkek hastaların oranı %51.2 iken kadınların oranı %48.8 olarak ortaya çıktı. Hasta serumlarının 15'nin (%18.8) 1:80, 16'sinin (%20) 1:160, 22'sinin (%27.5) 1:320, 11'inin (%13.8) 1:640, 6'sının (%7.5) 1:1280 ve onunun (%12.5) 1:2560 titrede reaktif sonuç verdiği anlaşılmıştır.

Tartışma

Kistik ekinokozun prevalansı özellikle hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde yüksek olarak izlenmektedir. İzmir ve çevresinde yapılan sero-epidemiolojik çalışmada prevalans, 291/100000 olarak saptanmıştır (6). Kistik ekinokoz tanısında hasta serumunda özgül antikorları saptamak için ELISA ve IHA testleri en duyarlı ve özgül testler olarak gösterilmektedir. IHA testinin, ekinokoz tanısında %70-97 arasında duyarlılıkta sonuçlar verdiği bildirilmektedir (7,8). Gerek uygulama kolaylığı gerekse maliyet düşüklüğü nedeni ile IHA testi tanıda tercih edilmiştir.

Sahip ve ark., retrospektif çalışmalarında, İstanbul Tıp Fakültesi'nde incelenen kistik ekinokoz ön tanılı hastaların serumlarında IHA testi ile %37 oranında (2210 örneğin 821'i) pozitiflik saptandığını bildirmiştir (9). Akısü ve arkadaşları (8), Dokuz Eylül Üniversitesi'ne 6 ay boyunca gelen kistik ekinokoz ön tanılı 118 hasta serumunda hem ELISA hem

		2004	2005	2006	2007
Reaktif serum	Kadın	10	6	12	11
	Erkek	6	9	17	9

Tablo-1. Reaktif serumların yıllara ve cinsiyete göre dağılımı

de İHA yöntemleri ile çalışmıştır. Hastaların %61.9'unun kadın ve %38.2'sinin erkek olduğu ve hem İHA testinde hem de ELISA'da pozitif sonuç veren hasta oranının da %19.5 bulunmuştur (10). Bu çalışmada kullanılan İHA testi, bizim çalışmamızda kullanılan ticari test ile aynı olup bulunan reaktiflik oranı da yakın çıkmıştır. Delibaş ve arkadaşları yine Dokuz Eylül Üniversitesi Parazitoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'na Ocak 2003-Haziran 2004 arasında başvuran 465 hastanın değerlendirilmesinde İHA ile değişik titrasyonlarda 80 (%14) hastada pozitiflik saptamış, bu oran ELISA ile İHA sonuçları beraber değerlendirildiğinde her ikisi ile birden pozitiflik söz konusu olduğunda, %12'ye inmiştir (11). Sahip ve ark.'nın retrospektif çalışmasında pozitiflik oranı (%37) bizim sonuçlarımızdan (%8) oldukça yüksektir. Ancak bu çalışmada kullanılmış olan İHA testi hakkında bilgi verilmemiştir. Ayrıca, bu çalışmaların hiçbirinde hangi titrenin "cut-off" değeri olarak kabul edildiği belirtilmemiştir. Laboratuvarımızda, 2001-2003 yılları arasında kistik ekinokokoz

şüphesi ile gönderilmiş olan 310 hastanın sonuçlarının retrospektif olarak araştırılmasında 50 (%16.1) tanesinin değişik titrelerde reaksiyon verdiği anlaşılmıştır (12). Bu sonuç, 2004-2007 yılları arasında saptadığımız reaktif serum oranı (13.1) ile benzer olup, ticari kitin pozitiflik kriterlerine göre saptanan pozitif serum oranından (%8) yüksektir. Çalışmamızdaki pozitif serum oranının, 1:320 ve üzerinde reaktif olan serumlar pozitif olarak rapor edildiğinden diğer çalışmalardan daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Ocak 2004-Ekim 2007 yılları arasında laboratuvarımıza kistik ekinokokoz ön tanısı ile başvuran hastaların çoğu kadındı (%57.3). Buna karşılık, İHA testi ile pozitif bulunan hastalar arasında erkekler çoğunlukta idi (%53.1). Bu sonuçlar, daha önce kistik ekinokokoz ile ilgili olarak ülkemizde yapılan bazı çalışmalar ve geçmiş senelerde bizim laboratuvarımızda bulduğumuz sonuçlardan farklıdır. Aldemir ve ark. (13), Konya'da pozitif olgularda kadınların oranının %68.5, Tefvik ve ark. (14) Malatya'da bu

oranın %57.8 olduğunu bildirmişlerdir. 2001-2003 yılları arasındaki bulgularımızda kadın hastalar, reaktif serumu olan hastalar arasında çoğunluğu (%62) oluşturmuştur (12). Bununla birlikte, Erzurum'da patoloji kayıtlarından yapılan retrospektif bir çalışmada, 2004-2007 sonuçlarımıza benzer şekilde kistik ekinokokoz hastaları arasında erkeklerin oranı %51.4 olarak kaydedilmiştir (15).

Sonuç olarak, laboratuvarımıza 2001-2003 ve 2004-2007 yılları arasında kistik ekinokokoz ön tanısı ile başvuran hastalardan 1:80 ve üstünde sonuç verilen hasta sayısında önemli bir değişiklik olmamıştır. Bu halk sağlığı probleminin çözümü için sokak köpeklerinin denetimsiz çoğalmasının engellenmesi, kontrolsüz et kesimlerinin kontrol altına alınması, mezbahaların sıkı bir şekilde denetlenmesi, özellikle kurban bayramlarında kesim yerlerinde ve mezbahalarda sokak köpeklerinin bu kistli organlara ulaşmasının önlenmesi ve böylelikle parazitin döngüsünün kırılıp enfeksiyonun kontrol altına alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Craig PS, Rogan MT, Allan JC. Detection, screening and community epidemiology of taeniid cestode zoonoses: Cystic echinococcosis, alveolar echinococcosis and neurocysticercosis. In: *Advances in Parasitology* Vol 38. Academic Press Limited, 1996.
2. Altıntaş N. Cystic and alveolar echinococcosis in Turkey. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;92:637-640.
3. Başak O, Turgut M, Aydın N, ve ark. Aydın bölgesinde ünloküler kistik ekinokokozis (110 olgu). *Türkiye Parazitol Derg* 1998;22:262-267.
4. Ertabaklar H, Pektaş B, Turgay N, ve ark. İzmir ve çevresindeki hastanelerde Ocak 1997-Mayıs 2001 arasında saptanan kistik ekinokokozis olguları. *Türkiye Parazitol Derg* 2003;27:125-128.
5. Özcan K, Yiğit S, Tanrıverdi S, ve ark. Kan donörlerinde amip ve ekinokok antikorlarının dağılımı. *Türkiye Parazitol Derg* 1998;22:133-136.
6. Force L, Torres JM, Carillo A, et al. Evaluation of eight serological tests in the diagnosis of human echinococcosis and follow up. *Clin Infect Dis* 1992;15:473-480.
7. Sahip N, Uysal H, Öztoprak A, ve ark. 1993-2000 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi'nde incelenen kist hidatik ön tanılı olguların serolojik sonuçları. *Türkiye Parazitol Derg* 2001;25:236-238.
8. Akısü Ç, Aksoy Ü, İnceboz T, ve ark. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilim Dalı'na son yılda gelen kistik ekinokokozis şüpheli hastaların serolojik sonuçları. *Türkiye Parazitol Derg* 2003;27:24-26.
9. Aldemir OS, Baykan M; Gökçen A. Konya Numune Hastanesi'nde 1986-1998 yılları arasındaki kistik ekinokokozis olgularının retrospektif değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg* 2000;24:73-75.
10. Tefvik M, Aldemir OS, Karadaş K, ve ark. Malatya bölgesinde ünloküler kistik ekinokokozis. *Türkiye Parazitol Derg* 2000;24:33-36.
11. Kuru C, Baysal B. Ünloküler kistik ekinokokozisin tanısında indirekt hemaglutinasyon yönteminin değeri. *Türkiye Parazitol Derg* 1999;23:251-254.
12. Akarsu GA, Güngör Ç. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarında 2001-2003 yılları arasında incelenen kistik ekinokokoz ön tanılı hastaların serolojik sonuçları. *Klinik Lab Araş Derg* 2004;8:22-24.
13. Delibaş SB, Özkoç S, Şahin S, ve ark. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'na kistik ekinokokoz şüp-

- hesiyle başvuran hastaların değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg* 2006;30:279-281.
14. Altıntaş N, Yazar S, Yolasiğmaz A, ve ark. A sero-epidemiological study of cystic echinococcosis in İzmir and its surrounding area, Turkey. *Helminthologia* 1999;36:19-23.
15. Gündoğdu C, Arslan R, Arslan MÖ ve ark. Erzurum ve çevresinde insanlarda kistik ve alveolar ekinokozis olgularının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg* 2005;29:163-166.

Çocuklarda Abdominal Travma

Abdominal Trauma in Children

Levent Duman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Travma pediatrik yaş grubunda en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Baş ve ekstremitelerden sonra karın en sık yaralanan üçüncü bölgedir. Abdominal travmalar %8.5 gibi yüksek bir mortalite oranına sahiptir. Çocuklar anatomik, fizyolojik ve psikolojik yönlerden erişkinlerden farklılıklar gösterirler. Bu nedenle çocuklarda travmaya yaklaşım bazı farklılıklar göstermektedir. Bu yazıda, çocuklarda travma sonrası oluşan abdomen yaralanmalarının tipik klinik bulguları, değerlendirilmesi ve tedavisi anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: **abdominal travma, çocuk, künt travma, penetran travma**

Trauma is the most common cause of mortality and morbidity in pediatric population. Following the head and extremities, abdomen is the third most commonly injured region in children. Abdominal traumas have a mortality rate as high as 8.5%. Children have anatomical, physiological and psychological differences from adults. These differences make them more vulnerable to major injuries and require a different management. This article reviews typical clinical signs, evaluation, and treatment of children with suspected abdominal injuries following trauma.

Key Words: **abdominal trauma, blunt trauma, children, penetrating trauma**

Travma pediatrik yaş grubunda en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Baş ve ekstremitelerden sonra karın en sık yaralanan üçüncü bölgedir. Abdominal travmalar %8.5 gibi yüksek bir mortalite oranına sahiptir. Çocuklar psikolojik, fizyolojik ve anatomik olarak erişkinlerden farklıdır. Bu nedenle çocuklarda travmaya yaklaşım bazı farklılıklar göstermektedir.

olarak daha çok yer kaplar ve künt travmalarla yaralanma olasılığı yüksektir. Böbrekler göreceli olarak daha büyük olduğu için daha sık yaralanır. Barsaklar (özellikle sigmoid ve sağ kolon) peritoneal boşluğa tam tutunmadığı için, ani çarpmalar ve abdominal basılarda daha korumasızdır.

Çocukların bazı özellikleri nedeniyle travma sonrası abdominal organ yaralanması olasılığı erişkinlerden daha yüksektir. Karın duvarı ve göğüs kafesi erişkinden daha ince olduğundan, altındaki organların korunması yetersizdir. Çocuklarda dalak kapsülü daha incedir. Bu yüzden dalak künt karın travmalarında en çok etkilenen organlardan biridir. Karaciğer göreceli

Epidemiyoloji

Travmatik yaralanmalar çocuk ölümlerinin en önemli nedenlerindedir. Abdominal travma, travma nedeniyle hastaneye başvuranların %8-10'unu oluşturur. Künt travmalar çocukluk çağında görülen abdominal travmaların %80'inden fazlasını oluşturur. En sık neden trafik kazalarıdır. Yüksekten düş-

İletişim

Levent Duman
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı
Tel : (312) 430 60 23
GSM : (533) 331 73 67
E-posta adresi : lduman@tr.net

meler, bisiklet kazaları ve çocuk istismarı diğer sebeplerdir. Penetran travmalar çocuklarda daha az görülür ve abdominal travmaların %8-12'sini oluşturur. Künt travmalarda en sık dalak ve böbrekler, penetran travmalarda ise gastrointestinal sistem etkilenmektedir (Tablo 1).

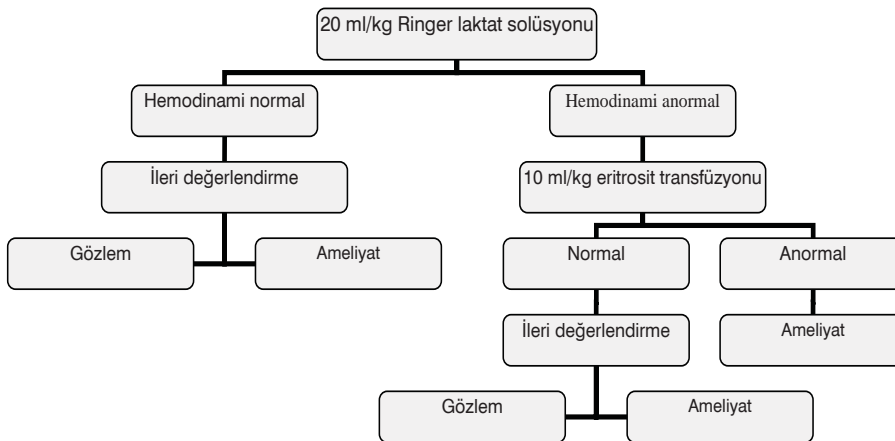
tutulmalı, solunum ve dolaşım (ABC) hızlıca değerlendirilmelidir. Daha sonra nörolojik değerlendirme (D) ve ayrıntılı fizik inceleme (E) yapılmalıdır. İkinci değerlendirmede; ayrıntılı fizik muayene yapılır. Son olarak, üçüncü (tanımlayıcı) değerlendirme 24 saat sonra yapılarak, gözden kaçan yaralanmalar ortaya çıkarılabilir.

olan çocuklar olası intraabdominal kanama nedeniyle acil laparotomiyle değerlendirilmelidir. Sıvı infüzyonu ile yaşamsal bulguları stabil olan hastalarda ayrıntılı tanısal incelemeler yapılabilir. Solid organ yaralanması bulunan hastaların çoğu ameliyat edilmeksizin konservatif tedavi edilebilecek olgulardır. (Tablo 2).

Tablo 1: Çocuklarda künt ve penetran abdominal travmalar

Etkilenen Organ	Künt Travma (%)	Penetran Travma (%)
Karaciğer	15	22
Dalak	27	9
Pankreas	2	6
Böbrek	27	9
Mide	1	10
Duodenum	3	4
İnce Barsak	6	18
Kolon	2	16
Diğer	17	6

Tablo 2: Pediyatrik travma hastalarında sıvı resüsitasyon algoritması



İlk Değerlendirme ve Takip

Abdominal travmaya uğrayan çocukların değerlendirmesi şu ana hatlara göre yapılmalıdır. Birinci değerlendirmede; hava yolu açık

Çocuklarda abdominal travma yönetiminde sıvı tedavisi önemli bir yer tutar. Tüm hastalara en az iki damar yolu açılıp, kristaloid infüzyonuna başlanmalıdır. Yeterli sıvı infüzyonuna rağmen hipotansiyonu

Tanı

Travmalı hastanın değerlendirmesinden ve resüsitasyonundan sonra ayrıntılı bir fiziksel inceleme yapılmalıdır. Bazı yaralanmalardan sonra görülebilen fiziksel bulgular geç ortaya çıkabileceğinden, ardışık fiziksel incelemeler önemlidir. Karında görülen distansiyon kanama veya intraperitoneal havaya bağlı olabileceği gibi, ağlama veya maske ile solutmanın neden olduğu gastrik dilatasyona bağlı da olabilir. Bu nedenle öncelikle mide nazogastrik sonda ile boşaltılmalıdır. İncelemeyle görülebilecek ekimoz ve dermabrazyonlar altta yatan organ yaralanması hakkında fikir verebilir. Peritonit ve hipotansiyon barsak seslerinde azalmaya neden olabilir. Resüsitasyona rağmen barsak seslerinin normale dönmemesi intraabdominal kanama veya intestinal perforasyonu akla getirmelidir. Defans ve hassasiyet, peritonit varlığını gösteren önemli bulgulardır.

Laboratuvar testleri travma değerlendirmesinin rutin bir parçasıdır. Tam kan sayımı ve idrar incelemesi mutlaka yapılması gereken testlerdir. Kan kaybı olan hastalarda ardışık kan sayımları/hematokrit incelemeleri yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinin ve pankreatik enzim (amilaz) yüksekliği, karaciğer ve pankreas yaralanmasını akla getirmelidir.

Pelvisi de içeren direkt grafiler abdominal travmalarla ilgili önemli

bilgiler verir. Aşağı seviyelerdeki kosta kırıkları karaciğer ve dalak yaralanmasına neden olabilir. Pelvis kırıkları alt üriner sistem yaralanmaları ile birlikte görülebilir. Gastrointestinal perforasyonlar diyafram altında serbest hava görünümüne neden olur. Masif intraabdominal kanama buzlu-cam görünümüne veya gazsız abdomen görünümüne neden olabilir.

Abdominal ultrasonografi, abdominal travmaların ilk aşamadaki değerlendirilmesinde standart hale gelmiştir. Peritoneal kavitenin hızla değerlendirilmesini sağlar. İntraabdominal kanama veya perforasyonu işaret eden serbest sıvı varlığı ve solid organ yaralanmaları hakkında fikir verir. Ancak güvenilirliği tetkiki yapan kişinin tecrübesine bağlıdır. Ardışık yapılan incelemeler güvenilirliği artırır.

Çift kontrastlı (i.v.) bilgisayarlı tomografi abdominal kavitedeki olası damar yaralanmaları ve gastrointestinal perforasyonları gösteren ve son yıllarda sıkça kullanılan önemli bir tanı aracıdır.

Tedavi

Son yıllardaki görüntüleme ve hasta takip yöntemlerindeki gelişmeler çocuklarda abdominal travma takibini kolaylaştırmış ve laparotomi gereksinimini azaltmıştır. Çocuklardaki abdominal travmalarda cerrahi tedavi yalnızca seçilmiş olgularda uygulanır. En önemli acil laparotomi nedeni, destekleyici tedaviye rağmen yaşamsal bulgularla kötüleşmeye neden olan ve başka bir kanama nedeni gösterilemeyen intraabdominal kanamalarıdır. Solid organ yaralanmalarında, total kan hacminin %50'sinden fazlasının kaybı veya 40 ml/kg kan transfüzyonuna rağmen yaşamsal bulgularda düzelme gözlenmeyişi

acil laparotomi gerektirir. Çocuklarda hipovolemiye hipotansiyon yanıtının çok geç ortaya çıktığı ve hipovoleminin en erken bulgusunun taşikardi olduğu unutulmamalıdır. Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen taşikardisi devam eden olgularda cerrahi için hazırlıklı olunmalıdır.

Büyük damar yaralanmaları, gastrointestinal perforasyonlar, dalak ve böbrek pedikülü yaralanmaları, üreter kopmaları ve intraperitoneal mesane perforasyonları diğer laparotomi endikasyonlarıdır. Penetran yaralanmalarda periton açılmışsa laparotomi ile eksplorasyon gerekebilir.

Karaciğer ve dalak yaralanmaları:

Karaciğer ve dalak, çocuklarda künt abdominal travma sonrası en sık yaralanan organlardır. Son yıllarda, yaşamsal bulguları normal olan hastaların destekleyici tedavi ile ameliyat edilmeksizin izlenmeleri kabul edilen ve %90 başarıyla uygulanan tedavi yöntemi olmuştur. Destekleyici tedavi ve yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen yaşamsal bulguları düzelmeyen olgularda cerrahi tedavi gereklidir.

Dalak yaralanmalarında organ koruyucu yaklaşım esastır. Splenektomi yapılması gereken olgularda postsplenektomi sepsisi görülebilir. %5 oranında görülebilen bu durumu önlemek için Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip B ve Neisseria meningitidis aşılı yapılmalıdır.

Mide, ince barsak ve kolon yaralanmaları:

En sık penetran travmalardan sonra

görülür. Tanıda gecikmeler mortalite ve morbiditeyi artırır. Hematomlar daha geç ortaya çıkan perforasyonlara neden olabilir. Gastrointestinal bütünlüğü bozan yaralanmalarda tedavi cerrahidir.

Duodenum ve pankreas yaralanmaları:

Cerrahi tedavi gerekliliğini yaralanmanın şiddeti belirler. Retroperitoneal yaralanmaların bulguları geç ortaya çıktığından tanı koymak çok güç olabilir. Birlikte görülen diğer yaralanmaların bulguları pankreas ve duodenum yaralanmalarını maskeleyebilir.

Duodenum hematomlarının tedavisi, duodenumdan pasaj sağlanana kadar mide dekompresyonudur. Bu şekilde hematom 1-3 hafta içinde çözülür. Ancak duodenum perforasyonları cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

Pankreas yaralanmaları genellikle cerrahi tedavi uygulanmaksızın tedavi edilir. Ancak majör duktus yaralanmaları cerrahi tedavi gerektirebilir. Pseudokist oluşumundan sonra endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi ve perkütan drenaj yapılabilir.

Safra yolu yaralanmaları:

Tanıda HIDA sintigrafi ve manyetik rezonans kolanjiografi kullanılabilir. Tedavide endoskopik retrograd pankreatikokolanjiografi ile dilatasyon, stent uygulaması veya sfinkterotomi gerekebilir.

Safra kesesi yaralanmalarında kolesistektomi yapılmalıdır. Ekstrahepatik safra yolu yaralanmaları primer veya Roux-en-Y hepatikojejunostomi ile onarılır.

KAYNAKLAR

1. Cantor RM, Leaming JM. Evaluation and management of pediatric major trauma. *Emerg Med Clin North Am* 1998; 16:229-56.
2. Keller MS. Blunt injury to solid abdominal organs. *Semin Pediatr Surg* 2004; 13:106-11.
3. Stafford PW, Nance ML. Managing pediatric solid organ injury. *J Am Coll Surg* 2002; 194:394-5.
4. DeRoss AL, Vane DW. Early evaluation and resuscitation of the pediatric trauma patient. *Semin Pediatr Surg*. 2004; 13:74-79.
5. Stafford PW, Blinman TA, Nance ML. Practical points in evaluation and resuscitation of injured child. *Surg Clin North Am* 2002; 82:273-301.
6. Meyer PG. Paediatric trauma and resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998; 11:285-288.
7. Rothrock SG, Green SM, Morgan R. Abdominal trauma in infants and children: prompt identification and early management of serious and life-threatening injuries. Part I: injury patterns and initial assessment. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16:106-115.
8. Eppich WJ, Zonfrillo MR. Emergency department evaluation and management of blunt abdominal trauma in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:265-269.
9. O'Neill JA. Advances in the management of pediatric trauma. *Am J Surg* 2000; 180: 365-369.
10. Knudson MM, Maull KI: Nonoperative management of solid organ injuries. Past, present, and future. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 1357-1371.
11. Gandhi RR, Keller MS, Schwab CW ve ark. Pediatric splenic injury: Pathway to play? *J Pediatr Surg* 1999; 34: 55-58.
12. Mattix KD, Tataria M, Holmes J ve ark. Pediatric pancreatic trauma: predictors of nonoperative management failure and associated outcomes. *J Pediatr Surg* 2007; 42:340-344.
13. Ciftci AO, Karnak I, Senocak ME ve ark. Surgical injury of the biliary tract in children. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10:100-105.
14. Wegner S, Colletti JE, Van Wie D. Pediatric blunt abdominal trauma. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53:243-256.

Kronik Tekrarlayıcı Tonsillit-Adenotonsiller Hipertrofide Epstein Barr Virüs ve Herpes Simpleks Virüs Tip 1 Analizi*

The Analysis Of Epstein Barr Virus And Herpes Simplex Virus Type 1 In Chronic Recurrent Tonsillitis-Adenotonsillar Hypertrophy

Reşit Doğan Köseoğlu¹, Nurper Filiz¹, İbrahim Aladağ², Mehmet Güven², Ahmet Eyibilen²

* Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Tokat

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Tokat

Amaç: Bu çalışmada amacımız, kronik tekrarlayıcı tonsillit/adenotonsiller hipertrofi (KTT/ATH) olgularının patogenezinde, Epstein Barr virüs (EBV) ve Herpes simpleks tip 1 virüsünün (HSV tip 1) rolünü immünohistokimyasal (IHK) ve in situ hibridizasyon (ISH) yöntemleri ile araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 50 KTT/ATH olgusunun adenotonsillektomi materyali dahil edildi. Parafin kesitlerde İHK yolla EBV LMP, EBNA-2, EBV early Ag, HSV tip-1, CD3, CD10, CD20, CD21 ve CD56 antikorları ile İSH yoluyla EBV için DNA-DNA hibridizasyonu uygulandı.

Bulgular: Olguların yaşları 4 ile 32 arasındaydı. Olguların 32'si kadın, 18'i erkekti. Toplam 8 olguda (%16) EBV genomu saptanırken, HSV hiç bir olguda tespit edilmedi. EBV genomu saptanan olguların tamamında ektrafolliküler lenfoid hücrelerde pozitiflik görüldü. Sadece 2 olguda ilaveten anti-EBV early antijen ile skuamöz hücrelerde de pozitiflik saptandı. İSH yöntemi ile sadece 4 olgu (%8) EBV genomu için pozitif. EBV genomu pozitif lenfoid hücrelerinin tamamı CD20 (+) B-lenfosit fenotipine sahipti.

Sonuç: Çalışmamızda EBV genomu pozitif olguların oranı (%16), literatürde rapor edilen sınırlar içerisindeydi. İSH' de saptanan pozitiflik oranının düşüklüğü (%8) işlemin uygulanmasındaki hassasiyet gerektiren sıcaklık ve nem gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir. EBV genomu saptanan lenfoid hücrelerin tiplendirmesi ve lokalizasyonu literatür verileri ile uyumluydu. Literatürde daha çok EBV' nin KTT/ATH ile olası ilişkisi üzerine yayınlar mevcuttur. Bu çalışmalardan anlamlı olabilecek sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte daha geniş seriler üzerinde yapılmış çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. HSV ile KTT/ATH arasındaki ilişkiyi araştıran makale sayısı son derece sınırlı olup olası bir ilişkiden söz etmek mümkün görünmemektedir.

Anahtar Kelimeler: *kronik tekrarlayıcı tonsillitis, adenotonsiller hipertrofi, EBV, HSV Tip 1*

Aim: We aimed to investigate a probable role of Epstein-Barr virus (EBV) and Herpes simplex virus type 1 (HSV type-1) by immunohistochemistry (IHC) and in situ hybridization (ISH) in pathogenesis of chronic recurrent tonsillitis/adenotonsillar hypertrophy (CRT/ATH).

Materials and Methods: Adenotonsillectomy materials of fifty cases with CRT/ATH were included in the study. EBV LMP1, EBNA-2, EBV early Ag, HSV tip-1, CD3, D10, CD20, CD21 and CD56 antibodies in IHC and DNA-DNA hybridization for EBV in ISH were performed on paraffin sections.

Results: Age of cases ranged from 4 to 32 years. Thirty-two cases were female and 18 cases were male. EBV genome was determined in 8 cases (16%), while HSV type 1 was not observed in any cases. The positive lymphoid cells for EBV were observed in extrafollicular areas of lymphoid tissues, while only 2 cases were also positive for EBV early antigen in squamous cells in addition to positive lymphoid cells in extrafollicular areas. In only 4 of cases (8%), EBV genome was determined by ISH. Postive lymphoid cells for EBV genome were CD20 (+) B-lymphocytes.

Conclusion: The rate of cases bearing EBV genome in our study (%16) was within the limits reported in the literature. The low rate (8%) of positive cases determined by ISH for EBV could be due to the factors such as heat and humidity of environment directly affected the results of process. The location and subtypes of positive lymphoid cells for EBV were concordant with data of literature. The articles investigating a probable relation between EBV and CRT/ATH are more than that of HSV in the literature. Although the meaningful results have been obtained from these studies, the results which will be obtained from the larger series are needed. The number of articles searching a probable relation between HSV and CRT/ATH are very few and for this reason, it is not possible to talk about a probable relation.

Key Words: *chronic recurrent tonsillitis, adenotonsillar hypertrophy, EBV, HSV Type 1*

Başvuru tarihi: 14.09.2007 • Kabul tarihi: 14.02.2008

İletişim

Reşit Doğan Köseoğlu
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Tokat
Tel : (356) 212 95 00
E-posta adresi: residogan@hotmail.com

Adenotonsiller hipertrofi (ATH) tekrarlayan infeksiyonlara ve üst solunum yollarında obstrüksiyona yol açan "Waldeyer" halkasını oluşturan mukozal lenfoid dokunun hiperplazisi ile karakterli bir durumdur (1). ATH' nin bir sonucu olan ve sıklıkla birlikte görülen kronik tekrarlayıcı tonsillit (KTT) ile bazı viral infeksiyonlar arasında ilişkinin olabileceği düşünülmekte ve Epstein-Barr virüsü (EBV) bu virüslerin başta gelenleri arasında yer almaktadır (2-6). EBV lenfoproliferasyonu stimüle eden ve latent infeksiyona yol açan Herpes virüs ailesi içinde yer alan bir DNA virüsüdür. Dünya popülasyonunun %90'ından daha fazlası EBV ile infektidir. Primer infeksiyon erken çocukluk çağı veya adolesan dönemde gerçekleşmekte ve klinik herhangi bir semptom ortaya çıkmamaktadır (3,7,8). EBV için iki hedef hücre vardır; nazofarenksorofarenks epitel hücreleri ve B-lenfositler. EBV infeksiyonunda ilk hedef hücre orofarenksin epitel hücreleridir (6). İnfekte olan B-lenfositler ölümsüz hücre soylarına transforme olarak sınırsız bir biçimde proliferere olma yeteneği kazanırlar (9). Literatürde KTT/ATH ile Herpes simpleks virüs (HSV) arasındaki ilişkiyi araştıran sayıda çok az çalışma mevcuttur (10). Aradaki ilişki için kesin bir yargıya varmak mümkün görünmemektedir.

Bu çalışmadaki amacımız, ATH/KTT nedeniyle adenotonsillektomi yapılan olgularda, EBV ve HSV pozitiflik oranını saptamak, infekte hücrelerin mukozal lenfoid doku kompartmanlarındaki dağılımını belirlemek, lenfosit subtipleri ile ilişkilerini analiz etmek ve İSH (in situ hibridizasyon) ile İHK (immünohistokimya) yöntemleri arasında EBV' yi saptama açısından fark olup olmadığını tayin etmektir.

Gereç ve Yöntem

Olguların seçimi: 2003 ve 2005 yılları arasında KTT/ATH nedeni ile tonsillektomi ve adenoidektomi operasyonu geçirmiş toplam 50 hastanın adenotonsillektomi materyali çalışmaya dahil edildi. Elli olguya ait operasyon materyalinin 34'ü tonsillektomi 16'sı adenoidektomi materyali idi. Çalışmaya dahil edilen olguların adenotonsillektomi materyalleri önceden histopatolojik olarak "KTT/ATH" tanısı almış olgulardı. Çalışma öncesinde tüm olgulara ait hematoksilen-eozin boyalı kesitler tekrar gözden geçirilerek tanılar teyit edildi.

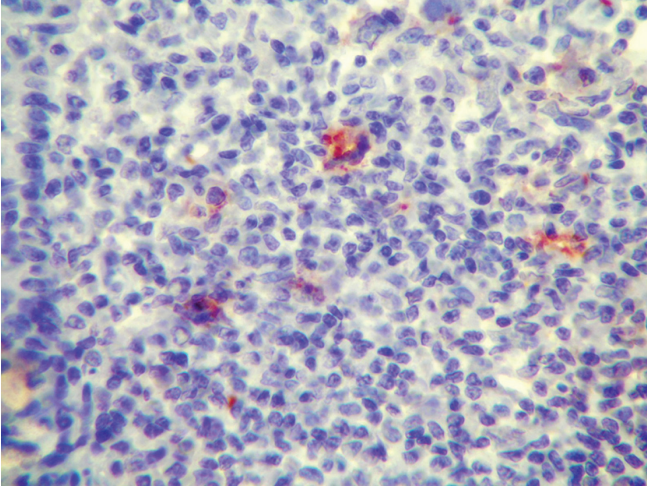
Uygulanan analiz yöntemleri: İHK ve İSH yöntemleri parafin bloklardan hazırlanan 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler üzerinde uygulandı. İHK' de streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemi ile EBV LMP1 (EBV Latent Membran Proteini-1, Neomarkers, ABD), EBNA-2 (EBV Nükleer Antijen-2, Novocast, İngiltere), EBV early antijen (Novocast, İngiltere), HSV Tip 1 (Neomarkers, ABD), CD3 (Neomarkers, ABD), CD10 (Neomarkers, ABD), CD20 (Neomarkers, ABD), CD21 (Neomarkers, ABD) ve CD56 (Neomarkers, ABD) analiz edildi. İHK' de pozitif kontrol olarak lenf düğümü ve nazofarenks karsinomu dokuları kullanıldı. İHK' de EBV LMP1;1/25, EBNA-2;1/25, EBV early antijen;1/100, HSV-tip1;1/100, CD3;1/30, CD10;1/30, CD20;1/400, CD21;1/20 ve CD56;1/100 dilüsyonlarında kullanıldı. İSH' de EBV için digoksin ile işaretlenmiş spesifik DNA oligoproblarını içeren İSH kiti (PanPath Rembrandt in situ hybridisation and detection kit, Hollanda) kullanıldı. İSH uygulamasında 4 mikrometre kalınlığında hazırlanmış tonsil ve adenoid doku kesitlerinde deparafinizasyon ve "pretreatment" işlemlerinden sonra pepsin

ve HCL kullanılarak proteolizis işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra digoksin ile işaretlenmiş EBV için spesifik DNA oligoproblarının kullanıldığı hibridizasyon işlemi, anti-digoksin antikorları kullanılarak olası pozitif reaksiyonları belirleyecek saptama aşaması ve takiben zemin boyama aşaması ile işlem tamamlandı. Pozitif kontrol olarak kit içinde sunulan pozitif kontrol lamları kullanıldı.

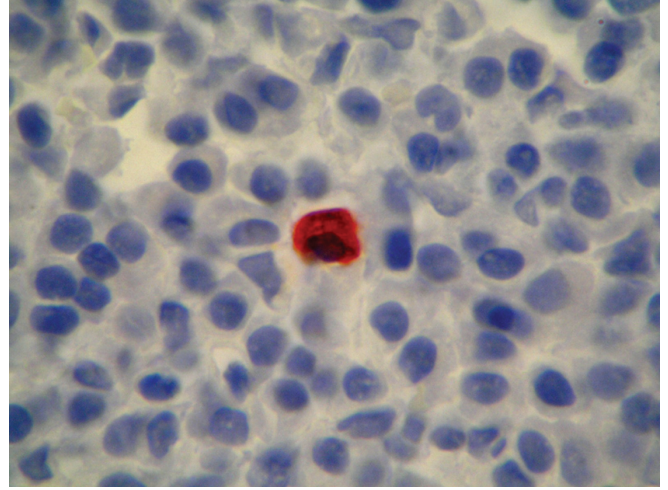
Değerlendirme: EBV ve HSV tip-1 ile infekte hücrelerin değerlendirilmesinde, tonsil ve adenoidlerde lenfoid ve epitelial doku komponentleri, ışık mikroskopunda pozitif boyanma gösteren hücrelerin varlığı için tarandı. İHK yolu ile uygulanan EBV LMP1 için sitoplazmik, EBV early antijen ve HSV-tip-1 için sitoplazmik ve nükleer, EBNA-2 için nükleer boyanma araştırıldı. İSH yolu ile araştırılan EBV DNA oligoprobları için yine nükleer boyanma anlamlı olarak yorumlandı. EBV ve HSV tip-1 için pozitif lenfositlerin CD3, CD10, CD20, CD21ve CD56 İHK belirleyicileri ile pozitif reaksiyon verip vermedikleri yine ışık mikroskobu ile değerlendirilerek viral genom için pozitif lenfoid hücrelerin tiplendirilmesi yapıldı. Lenfosit tiplendirmesinde kullanılan belirleyiciler için membranöz boyanma anlamlı olarak değerlendirildi. İHK ve İSH belirleyicileri ile saptanan nükleer ve sitoplazmik boyanma, şiddetine ve yaygınlığına göre derecelendirilmedi. Boyanma var/yok şeklinde değerlendirme yapıldı.

Bulgular

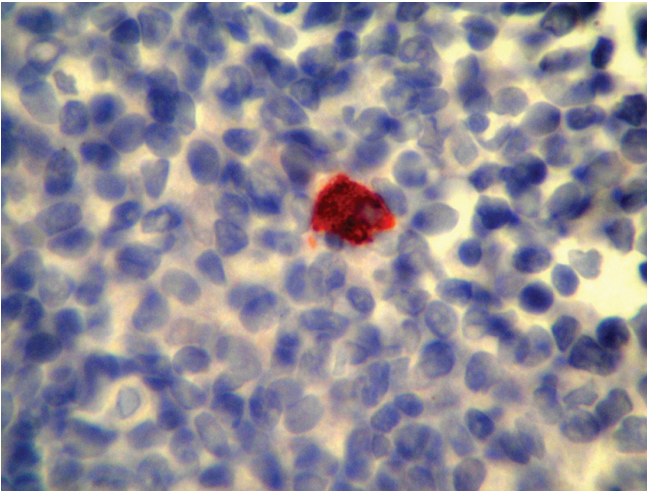
Hastaların yaş aralığı 4-32 arasında değişmekteydi. Olguların 18'si erkek, 32'si kadın hastalardı. EBV LMP1 ile 7 olguda (%14) (5'i tonsil, 2'si adenoid) pozitif reaksiyon izlendi. EBNA-2 ile 3 olguda (%6)



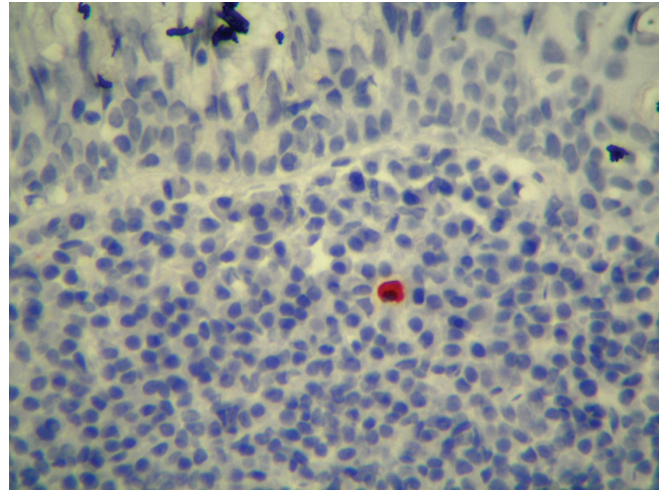
Şekil 1: EBV LMP1 ile yoğun pozitifliğin izlendiği lenfositler (anti-EBV LMP, AEC, x160).



Şekil 2: Lenfoid dokuda bir lenfositte EBNA-2 ile izlenen pozitiflik (anti-EBNA-2, AEC, x400).



Şekil 3: EBV early antijen ile bir lenfositte izlenen pozitiflik (anti-EBV early Ag, AEC, x400).

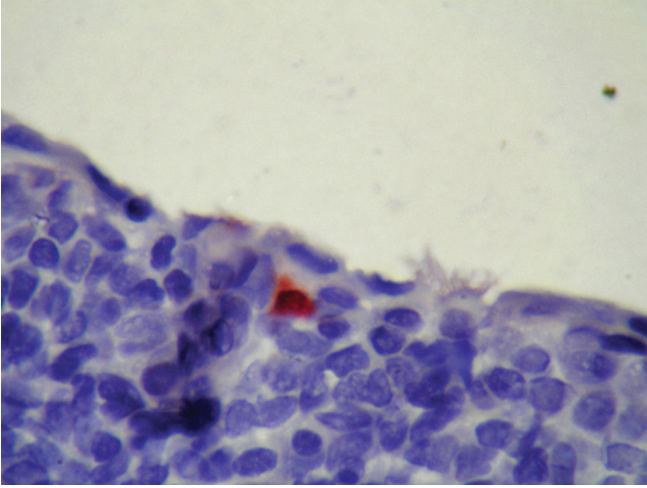


Şekil 4: Submukozal lenfoid dokuda EBV early antijen ile izlenen pozitiflik (anti-EBV early Ag, AEC, x160).

(2'si tonsil, 1'adenoid) ve EBV early antijen ile 8 olguda (%16) (5'i tonsil, 3'ü adenoid) pozitif boyanma saptandı. EBV İSH' da ise sadece 4 olguda (%8) pozitif reaksiyon belirlendi. EBV LMP1 pozitifliği saptanan olguların tamamında EBV early antijen pozitifliği mevcut idi. EBNA-2 pozitifliği saptanan 3 olgu da EBV LMP1 pozitif olan olgulardı. İSH' de pozitiflik saptanan olgular EBV LMP1 ve EBV early antijen pozitif olan olgulardı. Hem İSH hem de İHK ile saptanan EBV pozitif hücreler ekstrasfolliküler

lokalizasyondaki lenfoid hücrelerdi (Şekil 1-4). EBV pozitifliği izlenen lenfoid hücrelerin tamamında CD20 ile pozitif reaksiyon izlendi. Beş olgudaki EBV genomu pozitif lenfoid hücrelerde CD20 pozitifliğine ek olarak CD21 pozitifliğine de saptandı. CD21 pozitifliği izlenen olguların 3'ü adenoid dokusu, 2'si tonsil dokusu üzerinde çalışılan olgulardı. EBV pozitifliği gösteren olguların hiçbirinde CD3, CD10, CD56 ile pozitiflik izlenmedi. İki olguda EBV early antijen ile mu

kasında çok seyrek olarak 2-3 kadar keratinositte pozitiflik izlendi (Şekil 5). EBV genomu pozitifliği gösteren olguların belirleyicilere göre ve doku kompartmanlarına göre dağılımı tablo 1'de özetlenmiştir. EBV genomu saptanan 8 olgunun yaş aralığı 9 ile 30 arasındaydı. Dört olgu 15 yaş ve altı iken diğer 4'ü 15 yaş üstündeki olgulardı. EBV genomu pozitif olguların 3'ü kadın 5'i erkek hastalardı (Tablo 2).



Şekil 5: Mukozal skuamöz epitelin üst tabakasındaki bir keratinositte EBV early antijen ile izlenen pozitiflik (anti-EBV early Ag, AEC, x400).

nin in vivo ortamda replikasyon yeri konusunda tartışmalar hala olmakla birlikte farengal epitel hücreleri ile oral hairy lökoplaki lezyonlarının virüs replikasyonuna doğal olarak açık oldukları anlaşılmaktadır (14,15). İHK ve PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile yapılan çalışmalarda hem differansiye skuamöz hücrelerde hem de B-lenfositlerde, EBV litik proteinleri ve litik gen transkriptlerinin bulunduğu saptanmıştır (16). Do-

layısı ile skuamöz hücreler dışında B-lenfositler de replikasyon yeri olarak kabul edilmektedir. Oro-nazofarenks bölgesine tropizması olan EBV' nin lenfoproliferasyon ile ilişkisini ortaya koymaya çalışan çalışmalar mevcuttur. Perez ve ark. KTT/ATH' li çocuk hastaların doku örneklerindeki analizlerinde, EBV genomu saptamadıklarını rapor etmişlerdir (17). Lones ve ark. post-transplantasyon lenfoproliferatif hastalıklı (PTLD) 3 hastanın tonsil

Tartışma

EBV' nin gen ekspresyon paternleri latent ve litik infeksiyon durumlarında farklılık göstermektedir (11). Latent infeksiyon en iyi B lenfoblastoid hücre soylarında karakterize edilmektedir. Bu hücrelerin in vitro deneylerde EBV infeksiyonu sonucu sonsuz çoğalabilen ölümsüz hücre soyu özelliği kazandıkları gösterilmiştir. Latent EBV infeksiyonu barındıran B hücre lenfoblastoid hücre soylarında EBNA 1-6, LMP 1, 2A, 2B ve EBER1, EBER2 (EBV encoded small RNAs) ile BARF0 ekspresyonları görülmektedir (12,13). EBV'

ve adenoidlerinde PZR, İSH ve İHK ile yaptıkları analizlerde, PTLD ile EBV' nin ilişkisine dikkat çekmiştir (18). Neoplastik ve non-neoplastik nazofarenks doku örneklerinde gerçekleştirilmiş çalışmalarda nazofarenjitis ve nazofarenks kanser olgularında B-lenfositler ve non-neoplastik epitel hücrelerinde EBV gen ekspresyonları saptanmış ve söz konusu patolojiler ile EBV arasında patogenetik bir ilişkinin olabileceği ileri sürülmüştür

EBV antijenleri	Pozitif olgu sayısı	Ekstrafoliküler alanda pozitiflik gösteren olgu sayısı	Skuamöz epitelde pozitiflik gösteren olgu sayısı
EBV LMP1	7	7	-
EBNA-2	3	3	-
EBV early Ag	8	8	2
EBV İSH	4	4	-
Toplam EBV genomu pozitif olgu sayısı	8	7	2

Kısaltmalar; EBV; Epstein-Barr virüs, LMP1; Latent Membran Protein 1, EBNA-2; EBV Nükleer Antijen 2, early Ag; early Antijen, İSH; İn Situ Hibridizasyon.

Tablo 1: EBV genomu saptanan olguların belirleyicilere göre ve EBV genomunun saptandığı lokalizasyona göre sayısı.

Olgular Yaş/cinsiyet	Çalışılan doku	EBV early Ag	EBV LMP1	EBNA-2	CD20	CD21	İSH
9/K	Adenoid	+	+	-	+	+	-
11/E	Tonsil	+	+	-	+	+	-
13/E	Adenoid	+	+	+	+	+	+
15/K	Adenoid	+	+	-	+	+	+
22/K	Tonsil	+	+	+	+	+	-
25/E	Tonsil	+	+	+	+	-	+
27/E	Tonsil	+	-	-	+	-	+
30/E	Tonsil	+	+	-	+	-	-

Tablo 2: EBV genomu saptanan olguların belirleyicilere göre dağılımı.

(19,20). Bir başka çalışmada da LMP ekspresyonunun nazofarenks epitelinde proliferasyon ve dediferansiyasyondan sorumlu olabileceği konusunda bulgular rapor edilmiştir (21). Zeidler ve ark. taze rezeke edilmiş adenoidlerden izole ettikleri lenfoid hücrelerin, in vitro ortamda EBV enfeksiyonuna yanıt olarak çok hızlı proliferasyon göstermiş ve B lenfositler üzerinde EBV reseptörü CD21'in yüksek konsantrasyonlarda ekspresyon edildiğini ve bu ekspresyonun tonsillere göre daha yüksek düzeylerde olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak yüksek konsantrasyonlarda CD21

ekspresyonunun, EBV enfeksiyonu için yatkınlık yaratabileceği ileri sürülmüştür (22). Bizim çalışmamızda, EBV genomu pozitif lenfositlerin tiplendirilmesinde, EBV genomu içeren lenfoid hücrelerin 5 olguda CD20' ye ek olarak CD21 için de pozitif oldukları saptandı ve bu olguların 3'ü adenoidektomi materyalinde çalışılmış olgular idi. Bu bulgular, Zeidler ve ark' nın ileri sürdükleri görüşü (22) destekleyebilir niteliktedir. Belirsiz kalan bir durum EBV için saptanan replikasyon yerlerinin sağlıklı kişilerde de geçerli olup olmadığıdır. Tonsillerin, EBV replikasyonu için en başta gelen organlar olduğu be-

lirilmektedir (23,24). Kobayashi ve ark. tarafından DNA-DNA İSH ve in situ PZR kullanılarak yüksek sayıda EBV DNA kopyası non-neoplastik tonsillerin üst skuamöz epitel katmanlarında saptanmıştır (24). Bir başka çalışmada periferik B-lenfositlerde sadece epizomal formda EBV DNA gösterilmişken, tonsiller lenfositlerde epizomal form ile birlikte aktif replikasyona işaret eden lineer formlar da saptanmıştır (23).

Literatürde KTT/ATH ile viral enfeksiyonların ilişkisini sorgulayan çalışmalar mevcuttur. Yamanaka ve arkadaşları viral enfeksiyonların et-

Yöntem/özellikler	İSH	İHK	PZR
Metodun prensibi	İşaretli DNA yada RNA problemleri kullanılarak viral nükleik asitin enfekte hücrede saptanması	Antijenik epitoplara karşı geliştirilmiş işaretli antikorlar ile virüsün immünolojik temelde tespiti	Bilinen viral nükleik asit sekansının çoğaltılarak tespit edilebilir hale getirilmesi
Lokalizasyon	Doku hücre mimarisi korunarak pozitif sinyalin hücre kompartımanları düzeyinde lokalizasyonu	Doku hücre mimarisi korunarak pozitif sinyalin hücre kompartımanları düzeyinde lokalizasyonu	Doku hücre mimarisi korunamaz, nükleik asit ekstraksiyonu gereklidir.
Avantajları	Morfolojinin korunması, lokalizasyon imkanı	Morfolojinin korunması, lokalizasyon imkanı	Daha yüksek sensitivite
Dezavantajları	Sensitivite düşüklüğü (yanlış negatiflikler olabilir)	Sensitivitenin diğer iki yöntemle göre düşüklüğü	Amplifikasyon nedeni ile yanlış pozitifliklere yol açabilen aşırı sensitivite

Tablo 3: İHK, İSH ve PZR yöntemlerinin avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırması.

kisi ile palatin tonsillerde lenfosit fonksiyonlarının deprese olduğunu ve bakteriyel infeksiyonlara duyarlılığın arttığını ifade etmişlerdir (2). Kunimoto ve ark (3) PZR yöntemi ile KTT/ATH' li çocuk hastaların %64'ünde EBV genomu saptadıklarını, Yoda ve ark (4) da akut tonsillitisli hastaların %26'sında İSH yöntemiyle EBER saptadıklarını rapor etmişlerdir. Kobayashi ve ark. ise KTT' li hastaların %28,2'sinin EBER-1 için pozitif olduğunu göstermişlerdir (24). Endo ve ark ise yaş aralığına göre yaptıkları iki farklı çalışmada, 2 yaş altındaki 21 çocuktan 7'sinde (%33), 2-14 yaş aralığındaki 85 çocuktan 25'inde (%29,4) EBV genomu pozitifliği rapor etmişlerdir (1,6). Endo ve ark. bir diğer çalışmalarında da, 2-13 yaş aralığındaki adenoid hiperplazili çocukların %72'sinin adenoid doku örneklerinde İSH ile EBV genomu saptamışlardır (25). Bizim çalışmamızdaki EBV genomu pozitifliği ise %16 olarak belirlendi. Bu oran, EBV early antijeni pozitiflik oranıdır. EBV LMP1 ile 7 olguda (%14), EBNA-2 ile 3 olguda (%6) ve İSH ile 4 olguda (%8) pozitif sinyal elde edildi. EBV early antijeni için pozitif olan olgular, diğer tüm belirleyiciler ile pozitiflik gösteren olguları da kapsadığından, çalışmamızdaki EBV pozitif olgu oranını temsil etmekteydi. Literatürde rapor edilmiş olan EBV pozitif olguların oran aralığı %0-72 arasında değişmektedir (1,4,6,17,24,25). Çalışmamızdan elde ettiğimiz oran bu aralığın içindedir. Ancak, daha duyarlı bir metot olarak kabul gören ve literatürde EBV için daha yüksek pozitiflik oranlarının elde edildiği rapor edilmiş olan İSH (1,4,6,17,24,25) ile çalışmamızda elde ettiğimiz pozitiflik oranı (%8) belirgin derecede daha düşük kalmıştır. Bunu İSH' de etkili olan ve hassasiyeti etkileyen bazı faktörlere (ortam ısı, nem gibi) bağlayabiliriz. Endo ve ark' nın iki ayrı çalışmalarında

dikkati çeken bir diğer konu, yaşa göre EBV genomu pozitifliğinde bir farkın olabileceğinin ileri sürülmesiydi. Söz konusu araştırmacıların çalışmalarında 2 yaş altı ve üstü çocuklarda EBV genomu pozitifliği açısından önemli farkın olduğuna ve 2 yaş üstündeki çocuklarda pozitiflik oranının belirgin derecede yükseldiğine dikkat çekilmiştir (1,25). Bizim çalışmamızda pediatrik yaş gurubu hedeflenmemiş idi. EBV için pozitif olguların yaş aralığı 9 ile 30 arasında değişmekteydi ve belli bir yaşın altında ya da üstünde pozitiflik oranında değişiklik olduğu yönünde yorum yapmak mümkün değildi. EBV genomu pozitif olgularımızın 4'ünün yaşı 15'in altındaydı.

Literatürde KTT/ATH' de EBV pozitif olguların oranının analiz edildiği çalışmalarda aynı zamanda EBV genomu için pozitif lenfoid hücrelerin, lenfoid doku kompartmanlarındaki dağılımının da incelenmiş olduğu dikkati çekmektedir. EBV pozitif lenfoid hücrelerin özellikle ekstrasfolliküler kompartmanda yoğunlaştığı rapor edilmiştir (6,26). Bazı çalışmalarda ise lenfoid dokuya ek olarak mukozal epitel hücrelerinde de pozitif sinyaller rapor edilmiştir (20,27). Bizim çalışmamızda İHK belirleyicileri (LMP1, early antijen ve EBNA-2) ile ağırlıklı olarak tonsillerde (5 olguda) pozitiflik saptandı. Tüm pozitif olgularda lenfoid dokudaki EBV pozitifliği ekstrasfolliküler mesafelerde izlendi. Üç olguda ekstrasfolliküler mesafedeki pozitiflik subepitelyal mesafeler olarak saptandı. EBV early antijen ile 2 olguda lenfoid hücrelerin yanında, lenfoid dokuyu örten skuamöz epitelde de seyrek bir kaç hücrenin sitoplazmasında pozitiflik dikkati çekti. Bu da EBV' nin B-lenfositler yanında nazo-orofarenksin skuamöz epitel hücrelerinde de latent halde buldukları ve viral replikasyona katkıda buldukları bilgisi

ile uyumlu olarak değerlendirildi (16,20,24). EBV genomu pozitif lenfoid hücrelerin İHK ile tiplendirilmesi, literatürdeki çalışmalarda dikkati çeken bir diğer konudur. Endo ve ark' nın çalışmasında EBV genomu içeren hücrelerin CD20 pozitif B-lenfositler olduğu gösterilmiştir (1). Bizim çalışmamızda da EBV pozitif olguların tümünde, EBV genomu içeren lenfoid hücreler CD20 pozitif B-lenfositlerdi.

Literatür tarandığında HSV ile KTT arasındaki ilişkiyle ilgili son derecede az yayının mevcut olduğu dikkatimizi çekti (10). Tanaka'nın çalışmasında akut tonsillitisli 42 hastada EBV ve HSV genomları İHK, İSH ve ultrastrüktürel yöntemler ile araştırılmış ve sadece 2 hastanın tonsil doku örneklerinde HSV pozitifliği saptandığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda HSV tip 1 belirleyicisi ile hiç bir olgunun adenoid ve tonsil dokularında pozitiflik saptanmadı. Çalışmamıza göre HSV tip 1 ile KTT/ATH arasında bir ilişkinin varlığından söz etmemiz mümkün görünmemektedir.

EBV' nin insan doku ve hücrelerinde analizi ileri teknoloji gerektiren bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Metotlar arasında daha basitinden daha karmaşık olana doğru İHK, İSH ve PZR gelmektedir. İdeal metot basit, duyarlı ve viral sinyalin lokalizasyonunu yapmaya imkan sağlayacak özelliklerde olmalıdır. Diğer metotlar ile karşılaştırıldığında PZR daha yüksek pozitiflik sağlama özelliğine sahip olarak yüksek duyarlılık göstermekte ancak patolojik olmayan hücrelerdeki mevcut viral genomun çoğaltılması nedeniyle yanlış pozitiflik sorunu gündeme gelmektedir (28). Ayrıca PZR ile viral genomun morfolojik olarak nerede lokalize olduğunu gösterme imkanı bulunmamaktadır. Diğer yöntemlerin özellikleri ve her 3 yöntemin karşılaştırması tablo

3'de özetlenmiştir.

Literatürdeki çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonuçlarından anlaşılabilir gibi viral etkenler ile KTT/ATH arasında olası bir ilişkiden söz etmek mümkün olabilir ancak kesin bir yargıya varmak için daha

fazla veriye ihtiyaç vardır. EBV'nin, literatürde daha yaygın olarak araştırılmış olduğu görülmekte ve anlamlı olarak yorumlanabilecek sonuçların elde edildiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, HSV ile KTT/ATH arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılmış çalışmalar

çok sınırlı sayıdadır. Söz konusu viral ajanları dokularda saptamaya yönelik yöntemlerin duyarlılıkları arasında farklar olduğu, duyarlılığı yüksek olan araştırma yöntemlerinin uygulanmasında güçlüklerin bulunduğu ve maliyetlerinin yüksek olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Endo LH, Vassallo J, Sakano E et al. Detection of Epstein-Barr virus and subsets of lymphoid cells in adenoid tissue of children under 2 years of age. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2002; 66: 223-226.
- Yamanaka N and Kataura A. Viral infection associated with recurrent tonsillitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984; 416(Suppl.): 30-37.
- Kunimoto M, Tamura S, Yoshie O et al. Epstein-Barr virus in Waldeyer's lymphatic tissue. *Adv Otorhinolaryngol Basel, Karger* 1992; 47: 151-160.
- Yoda K, Aramaki H, Yamauchi Y et al. Detection of herpes simplex and Epstein-Barr viruses in patient with acute tonsillitis. *Abstracts III International Symposium on Tonsils June 21-23, Sapporo, Japan, 1995.* p. 31.
- Hirao M, Harabuchi Y, Kataura A et al. Immunological role of human palatine tonsil in Epstein-Barr virus persistence. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 523(Suppl.): 158-160.
- Endo LH, Ferreira D, Montenegro MCS et al. Detection of Epstein-Barr virus in tonsillar tissue of children and the relationship with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58:9-15.
- Stewart JP and Arrand JR. Expression of the Epstein-Barr virus latent membrane protein in nasopharyngeal carcinoma biopsy specimens. *Hum Pathol* 1993; 24: 239-242.
- Niedobitek G, Agathangelou A, Herbst H et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV infected cells. *J Pathol* 1997; 182; 151-159.
- Smith RD. Epstein-Barr virus: a ubiquitous agent that can immortalize cells. *Hum Pathol* 1993; 24: 233-234.
- Tanaka N. Infection of herpes simplex virus (HSV) and Epstein-Barr (EBV) in acute tonsillitis-histopathological assessment by optical and electron microscopic observation of biopsy specimens of tonsils. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2001; 104: 1093-1102.
- Kerr BM, Lear AL, Rowe M et al. Three transcriptionally distinct forms of Epstein-Barr virus latency in somatic cell hybrids: cell phenotype dependence of virus promoter usage. *Virology* 1992; 187: 189-201.
- Ring CJA. The B cell-immortalizing functions of Epstein-Barr virus. *J Gen Virol* 1994; 75: 1-13.
- Sadler RH and Raab-Traub N. Structural analyses of the Epstein-Barr virus BamHI A transcripts. *J Virol* 1995; 69; 1132-1141.
- Young LS, Lau R, Rowe M et al. Differentiation-associated expression of the Epstein-Barr virus BZLF1 transactivator protein in oral hairy leukoplakia. *J Virol* 1991; 65: 2868-2874.
- De Souza YG, Greenspan D, Felton JR et al. Localization of Epstein-Barr virus DNA in the epithelial cells of oral hairy leukoplakia by in situ hybridization on tissue section. *N Engl J Med* 1989; 320: 1559-1560.
- Prang NS, Hornef MW, Jager M et al. Lytic replication of Epstein-Barr virus in the peripheral blood: analysis of viral gene expression in B lymphocytes during infectious mononucleosis and in the carrier state. *Blood* 1997; 89: 1665-1677.
- Perez AF, Mari JMN, Garcia JMA et al. Role of viral reactivation in recurrent adenoiditis and tonsillitis in children. *Acta Otorhinolaryngol Espanhola* 1989; 40: 277-278.
- Lones MA, Mishalany S, Shintaku IP et al. Changes in tonsils and adenoids in children with posttransplant lymphoproliferative disorder: report of three cases with early involvement of Waldeyer's ring. *Hum Pathol* 1995; 26: 525-530.
- Takimoto T, Tanaka S, Ishikawa S et al. The human nasopharynx as a reservoir for Epstein-Barr virus. *Auris Nasus Larynx* 1989; 16: 109-115.
- Zhang HY, Qu G, Deng ZW et al. Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal biopsies. *Virus Res* 1989; 12: 53-59.
- You S, Yao K, Cao Y. Latency of Epstein-Barr virus and its relationship to nasopharyngeal carcinomas. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1996; 18: 23-26.
- Zeidler R, Meissner P, Eissner G et al. Rapid proliferation of B cells from adenoids in response to Epstein-Barr virus infection. *Cancer Res* 1996; 56: 5610-5614.
- Babcock GJ, Decker LL, Volk M et al. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity* 1998; 9: 395-404.
- Kobayashi R, Takeuchi H, Sasaki M et al. Detection of Epstein-Barr virus infection in the epithelial cells and lymphocytes of non-neoplastic tonsils by in situ hybridization and in situ PCR. *Arch Virol* 1998; 143: 803-813.
- Endo LH, Rezende D, Pinto GA et al. Proceedings of the Seventh International Congress of Pediatric Otorhino-laryngology, June 7-10, 1998, Helsinki, Finland. Detection of Epstein-Barr virus on palatine tonsil and the relationship to recurrent tonsillitis. *Adv. Ped. Otorhinolaryngol.* (1998) CD ROM.
- Niedobitek G, Herbst H, Young LS et al. Patterns of Epstein-Barr virus infection in non-neoplastic lymphoid tissue. *Blood* 1992; 79: 2520-2526.
- Chen CL, Hsu MM, Hsu HC. Differential expression of EBV1 in non tumor nasopharyngeal carcinoma. *Intervirology* 1996; 39: 230-235.
- Pinto GA and Irazusta SP. EBV-Virus do Epstein-Barr Cap (9) In: *Manual de Imunohistoquímica, Sociedade Brasileira de Patologia, Sao Paulo; 1995.* p. 58-61.

Diabet Yaşı ile İntrarenal Hemodinamik Parametreler ve Ana Karotis, Femoral Arter İntima Kalınlığı Arasındaki İlişkiler

Correlation of Diabetic Age With Intrarenal Hemodynamic Changes and Common Carotid, Femoral Artery Intima Media Thickness

Özlem Türksoy¹, Hüsnü Tokgöz², Sema Yıldız¹, Eda Elverici¹, Enis Yüksel¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Amaç: Çalışmamızda tip-2 diabeti olan hastalarda diabetin süresi ile, böbreklerde oluşan hemodinamik değişikliklerin ve ana karotis (CCA), femoral arter (FA) intima-media kalınlığının (IMT) ilişkisi araştırıldı.

Hastalar ve Yöntem: Kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi alındı. Çalışma grubuna ise çeşitli sürelerle tip-2 diabet tanısı olan 69 hasta alındı. Toplam 89 hastanın ana karotis ve femoral arterleri yüksek rezolüsyonlu B-mod Ultrasonografi (US) ile değerlendirilerek her hasta için ortalama IMT değerlerine ulaşıldı. Renal Doppler US ile ise, böbreklerin interlober arterlerindeki intrarenal rezistivite indeksleri (RI) ve pulsatility indeksleri (PI) hesaplandı. Diabetik hastalar diabet yaşına göre 3 gruba ayrılarak (Grup-1: Diabet yaşı <10 yıl olan hastalar; Grup-2: 10-20 yıl olan hastalar; Grup-3: >20 yıl olan hastalar) her grup için ortalama CCA-IMT, FA-IMT, RI ve PI değerleri bulundu. SPSS programı kullanılarak, bu değerler için gruplar arası karşılaştırma yapıldı ve korelasyon analiziyle bu parametreleri etkileyen klinik ve biyokimyasal değişkenler belirlendi.

Bulgular: Grup-1, 2 ve 3'teki hastaların IMT, RI ve PI değerleri kontrol grubundaki hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Gruplar arası karşılaştırmada ise PI ve RI değerleri, Grup-1 için diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi ($p<0.05$).

Sonuç: Tip 2 diabet tanısı alan hastalarda intrarenal vasküler direncin artması ve femoral, karotis arter gibi orta çaplı damarlardaki arteriosklerotik değişiklikler, özellikle tanıdan sonraki ilk 10 yıl içinde gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: **Diabet, RI, PI, İntima-media kalınlığı, tip-2**

Aim: The correlation between diabetic age and hemodynamic changes in kidneys; were investigated with common carotid artery (CCA) and femoral artery (FA) intima-media thickness (IMT) in type-2 diabetics.

Patients and Methods: As control group, 20 healthy person were selected. As study group, 69 patients with the diagnosis of type-2 diabetes were included. Of these 89 cases, common carotid and femoral arteries were evaluated by B-mode high resolution ultrasonography (US) and mean IMT values were reached for each case. With renal doppler US, resistivity (RI) and pulsatility index (PI) values of interlober arteries of each kidney, were determined. Diabetic patients were divided into 3 group (Group-1: patients with diabetic age less than 10 years; Group-2: patients with diabetic age between 10 and 20 years; Group-3: patients with diabetic age greater than 20 years), and mean CCA-IMT, FA-IMT, RI and PI values were calculated. By SPSS programme, mean values were compared between groups; clinical and biochemical variables were determined by means of correlation analysis.

Results: IMT, RI and PI values of patients in Group-1, 2 and 3 were significantly higher than values of control group. Comparison of groups with each other, revealed statistically significant difference between Group-1 and other groups ($p<0.05$).

Conclusion: Intrarenal vascular resistance increase and arteriosclerotic changes in medium-sized arteries like carotid and femoral artery were demonstrated especially in first 10 years after the diagnosis of type-2 diabetes.

Key Words: **Diabetes, RI, PI, intima-media thickness, type-2**

Başvuru tarihi: 26.03.2007 • Kabul tarihi: 29.01.2008

İletişim

Hüsnü Tokgöz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Cep : (505) 527 23 96
E-posta adresi : h_tokgoz@hotmail.com

Böbrek hastalığı, Diabetes mellitus (DM) tanısı almış hastalarda en önemli morbidite sebeplerinden birisidir (1, 2). Diabet ile ilişkili renal değişiklikler, erken evrede artan glomerüler filtrasyon hızı ile seyreden erken hiperfiltrasyon bulgularından, ileri dönemlerde azotemi ile seyreden nefroskleroz ve fibrozis'e kadar değişebilir. (1, 3, 4). Dolayısıyla, belli bir süreçte seyreden bu kompleks değişiklikler, kısmen diabet yaşı ile paralel olarak renal ultrasonografik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu anlamda, geleneksel renal ultrasonografik inceleme, renal ekojenite değişikliğini, renal parenkim kalınlığındaki artışı (erken evrede) ve parenkim kaybını (ileri dönemde) saptamaktan öteye gidememektedir. Doppler inceleme ise, rezistivite indeksi (RI) ve pulsatility indeksi (PI) gibi parametreler aracılığıyla anatomik yapıya göre klinik olarak daha anlamlı kabul edilen, böbreklerin fonksiyonel durumu hakkında fikir verir. Çeşitli çalışmalarla, renal doppler inceleme yönteminin, diabetik hastalardaki renal fonksiyonel değişimleri öngörmede kullanılabilirlikleri rapor edilmiştir (5, 6).

RI ve PI değerlerinin birçok renal hastalıkta arttığının bildirilmesi, ve tam mekanizmanın henüz aydınlatılmamış olmasına rağmen, özellikle diabetik hastalarda intrarenal hemodinamik değişiklikler ve renal vasküler rezistans artışı başlıca suçlanan etkenlerdir. Bu nedenle, kişideki aterosklerotik sürecin belirleyicisi olarak kabul edilen carotis ve femoral arter intima media kalınlıkları, bu klinik parametrelerle (hasta ve diabet yaşı, ortalama kan basıncı) birlikte incelenerek olası korelasyon araştırılmıştır. Bununla birlikte, tip 2 diabet hastalarından oluşan grup, diabet yaşına göre gruplandırılarak, yukarıda belirtilen klinik parametrelerin diabet yaşı ile ilişkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Kontrol grubu olarak hipertansiyon, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalığı, diabet ve böbrek hastalığı bulunmayan 20 sağlıklı kişi alındı. Çalışma grubuna ise çeşitli sürelerle tip-2 diabet tanısı olan 69 hasta alındı. Diabetik hastalar, diabet yaşına göre 3 gruba ayrılarak (Grup-1: Diabet yaşı <10 yıl olan hastalar; Grup-2: 10-20 yıl olan hastalar; Grup-3: >20 yıl olan hastalar) her grup için ortalama ana karotis ve femoral arter intima media kalınlığı (CCA-IMT ve FA-IMT), RI ve PI değerleri bulundu. Çalışma grubundaki tüm hastaların tip-2 diabet tanıları mevcuttu. Toplam 89 hastanın ana karotis ve femoral arterleri yüksek rezolüsyonlu B-mod Ultrasonografi (US) (GE Logiq 7®) ile değerlendirilerek her hasta için ortalama CCA- ve FA-IMT değerlerine ulaşıldı. Tüm olgularda inceleme bilateral olarak yapılmış olup carotis arterler bifurkasyonun hemen proksimalinden; femoral arterler ise inguinal kanalın hemen distalinden yüzeysel ve profundus dallarını vermeden hemen önceki kısımdan incelenmiştir. Bu damarlardan longitudinal ve transvers kesitler alınarak, aterosklerotik lezyonun en belirgin olduğu bölgeden ölçümler yapılmıştır. CCA- ve FA-IMT değerlerinin hesaplanmasında ise yüksek rezolüsyonlu gerçek zamanlı ultrasonografi eşliğinde 7 MHz tarayıcı kullanıldı, ve her hastanın supin pozisyonunda her iki ana carotis arterinden görüntüler alınarak ortalama IMT değerleri hesaplandı.

Renal Doppler US (GE Logiq 7®) ile ise, böbreklerin interlober arterlerindeki intrarenal RI ve PI değerleri hesaplandı. Her böbrekte en az 3 farklı interlober arter rastgele olarak seçilerek incelendi, ve bunların ortalaması o böbreğin RI [(peak sistolik akım velositesi- dias-

tol sonu akım hızı) / peak sistolik akım hızı] ve PI [(peak sistolik akım hızı- diastol sonu akım hızı) / ortalama zaman akım hızı] değeri olarak kabul edildi. Tek taraflı atrofik böbrek vakaları, sağ ve sol böbrek arasında belirgin RI ve PI değer farklılıkları oluşmaması ve ortalama değerlerdeki belirgin kaymaları engellemek için çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm ultrasonografik incelemeler aynı radyolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Diabetik gruptaki tüm hastalar, endokrinolojik olarak takip ve tedavi altında olan hastalardan seçilmiştir.

Çalışma grubundaki tüm hastaların serum total kolesterol, HDL, LDL, VLDL ve trigliserit değerleri ölçülmüş olup, çalışma grubundaki tüm hastaların ve kontrol grubu olarak alınan gönüllülerin kan basıncı ölçümleri US işleminden hemen önce yapılmıştır. Doppler US bulgularında karışıklığa neden olmaması amacıyla, çalışma ve kontrol grubuna 18 yaş altı hiç kimse alınmamıştır.

İstatistiksel analiz SPSS programı kullanılarak yapılmış; ortalama değerler, parametrik değişkenler için Student's t testi; non-parametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm verilerde ortalama ± standart deviasyon bulunarak istatistiksel inceleme yapılmıştır. Diabetik gruptaki hastalar için, RI ve PI değerlerinin hasta yaşı, ortalama kan basıncı, CCA- ve FA-IMT ile korelasyonu Pearson korelasyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular

Kontrol grubunun yaş ortalaması 53.3 ± 8.9 yıl olarak saptanırken; hasta grubunun yaş ortalaması

Tablo 1: Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların klinik özellikleri, ortalama CCA-, FA- IMT değerleri ve sağ ve sol böbrek için ortalama RI ve PI değerleri

	Kontrol Grubu	Tip-2		diabet	süresi
	(n=20)	<10 yıl	(n=24)	10-20 yıl	>20 yıl
				(n=35)	(n=10)
Yaş (yıl)	53,3		54,2	57,9	69,4
Kan basıncı (mmHg)	91,6		107,5	110,0	113,2
Serum total kolesterol (mg/ dl)	-		178,9±64,9	188,45±59,2	160,8±50,4
HDL kolesterol (mg/ dl)	-		37±12,2	40,3±10,6	37,4±11,16
VLDL kolesterol (mg/ dl)	-		33,87±25,7	29,88±12,8	26,8±14
LDL kolesterol (mg/ dl)	-		111,25±52,5	121,28±47,5	89,4±25,3
Trigliserit (mg/ dl)	-		175,54±134,2	147,62±62,9	130,1±72,9
CCA IMT (mm)	0,60±0,1		0,98±0,3	0,95±0,2	1,07±0,4
FA IMT (mm)	0,55±0,11		1,07±0,29	1,27±0,43	1,29±0,47
Sağ böbrek ortalama PI değeri	1,07±0,2		1,39±0,32	1,65±0,49	1,63±0,25
Sol böbrek ortalama PI değeri	1,07±0,2		1,42±0,3	1,68±0,53	1,65±0,32
Sağ böbrek ortalama RI değeri	0,61±0,18		0,69±0,11	0,74±0,13	0,75±0,14
Sol böbrek ortalama RI değeri	0,61±0,19		0,71±0,12	0,74±0,13	0,75±0,14

58,3± 13,08 yıl bulundu. Gruplar arası yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları sırasıyla verilmiştir (Tablo 1).

Çalışma grubundaki hastaların ortalama RI, PI, CCA-IMT ve FA-IMT değerleri sırasıyla $0,73±0,4$; $1,57±0,43$; $0,98±0,31$ ve $1,2±0,4$ iken kontrol grubunun ortalama

RI, PI, CCA-IMT ve FA-IMT değerleri $0,61±0,3$; $1,07±0,2$; $0,60±0,29$ ve $0,55±0,11$ olarak bulunmuştur (Şekil 1 ve 2).

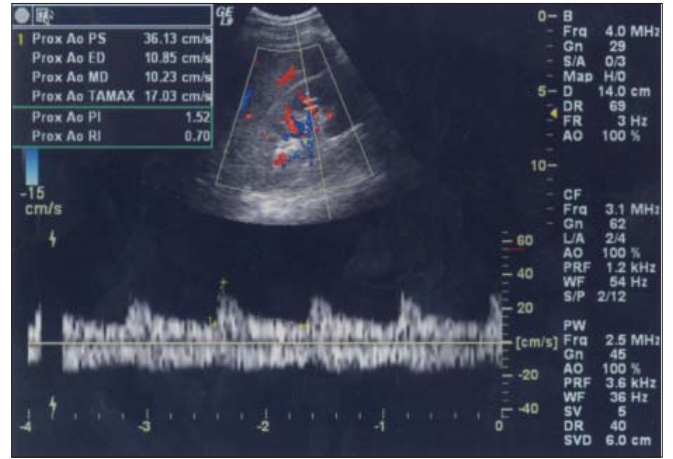
Grup-1, 2 ve 3'teki hastaların RI ve PI değerleri kontrol grubundaki hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Gruplar arası karşılaştırmada ise PI ve RI değerleri Grup-2 ve 3'teki hastalarda, Grup-1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede

de farklı idi ($p<0.05$). Grup-2 ve 3 arasında ise RI ve PI değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Grup-1, 2 ve 3'teki hastaların ortalama CCA- ve FA- IMT değerleri kontrol grubundaki hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). Diabetik hastalar kendi içinde karşılaştırıldığı zaman ise, hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 1: Femoral arter B-mod US görüntüsü (Grup 1)



Şekil 2: Aynı hastanın interlobar arter doppler- spektral analizi

lı olacak derecede farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Pearson korelasyon analizi ile RI, PI, CCA-IMT ve FA-IMT değerleri ile hasta ve diabet yaşı, ortalama kan basıncı ve serum lipid (total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, trigliserit) düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Diabet yaşı, sadece FA-IMT değeriyle korelasyon gösterirken ($r=0,277$; $p= 0,02$) CCA-IMT değerinin FA-IMT, ortalama kan basıncı, PI ve RI değerleriyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. FA-IMT, ortalama kan basıncı, RI, PI, CCA-IMT, hasta yaşı ve diabet süresi ile ilişkili bulunmuştur. Hasta yaşının ise Tablo 2 ve 3'deki bilgilere ek olarak ortalama kan basıncı ile de ilişkisi izlenmiştir (Tablo 2, 3). Serum lipid düzeyleri ile hiçbir parametre arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç

Dupleks doppler US, obstrüktif böbrek hastalıkları, renal allograft rejeksiyonu, renovasküler hipertansiyon ve parenkimal böbrek hastalıklarının teşhisinde ve derecesinin belirlenmesinde ürolog ve nefrologlara değerli fikirler vermektedir (7-10). Bu görüntüleme yönteminin tip 2 diabet hastalarında konvansiyonel B-mod US ile birlikte kullanımı ve her iki US bulgularının diabet yaşı ile gösterdiği değişikliklerin incelenmesi çok yeni değildir. Diabetik sürecin, yıllar içinde nefropati ile sonuçlanabileceği düşünüldüğünde, böbreklerde intrarenal hemodinamik değişikliklerin görülmesi beklenen bir olaydır. Bu değişikliklerin hangi klinik parametrelerden etkilendiği ve bunu öngören klinik faktörlerin ve laboratuvar tetkiklerinin olup olmadığı ise yine yıllardan beri araştırılmaktadır. 2006

yılında yayınlanan bir makalede, RI değerinin tip-2 diabetik hastalarda, ortalama kan basıncı ve azalmış renal fonksiyon ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (11). Dolayısıyla, renal vasküler rezistans artışı, diabetik hastalarda renal fonksiyon kaybında önemli bir faktör olarak gözükmemekte ve renal hastalığın progresyonu hakkında net fikir verebilmektedir (12). Bu nedenle, özellikle diabet tanısı alan hastalarda bu değerlerin incelenmesi ve erken dönemde tespit edilmesi, renal fonksiyonların korunması için klinisyeni ek ve erken tedavilere yöneltebilir. Bu amaçla captopril ve benzeri ilaçların bu konuda etkili oldukları gözlenmiştir (13).

Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla, tip-2 diabetik hastalarda RI ve PI değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Ancak sadece Grup-1 ile diğer gruplar arasında anlamlı

Tablo 2: RI değerinin hasta yaşı, ortalama kan basıncı, CCA-IMT, FA-IMT ve PI değeriyle korelasyonu

Değişkenler	r	p
Hasta yaşı	0,351	0,001
Ortalama kan basıncı	0,337	0,001
CCA-IMT	0,266	0,012
FA-IMT	0,373	<0,001
PI	0,813	<0,001

Tablo 3: PI değerinin hasta yaşı, ortalama kan basıncı, CCA-IMT, FA-IMT ve RI değeriyle korelasyonu

Değişkenler	r	p
Hasta yaşı	0,210	0,048
Ortalama kan basıncı	0,306	0,004
CCA-IMT	0,265	0,012
FA-IMT	0,284	0,007
RI	0,813	<0,001

farklılık çıkması, tanıdan sonraki 10 yıl itibarıyla artık intrarenal hemodinamik değişikliklerin belli bir seviyede seyrettiğini düşündürmektedir. Ancak, bu bulgunun daha geniş serili çalışmalar ile konfirme edilmesinin gerekliliği şarttır. RI ve PI değerlerinin korelasyonunu incelendiğinde hasta yaşı, ortalama kan basıncı, FA- ve CCA-IMT değerleri ile direkt ilişkili olduğu görülmüştür. Ishimura ve ark., benzer sonuçlar bulmuşlardır (14). Ishimura ve arkadaşlarının aksine, bizim çalışmamızda diabet süresinin RI değerini etkileyici bir faktör olmadığı görülmüştür ($r=0.153$, $p= 0.203$). Ancak, hasta yaşı ile RI değeri arasındaki anlamlı korelasyon, tip -2 diabetik hastalarda intrarenal vaskülopatinin gelişmesinde, diabet yaşına göre hasta yaşının etyopatogeneze de daha önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Özellikle 10 yıldan uzun süredir DM tanısı olan hastalarda).

Femoral ve karotis gibi orta çaplı arterlerdeki arterioskleroz ile renal arter gibi küçük çaplı arterlerdeki arterioskleroz derecesi arasında belirgin ilişkinin bulunduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (15, 16). Bu bağlantı, hipertansiyon ve DM gibi sistemik hastalıkların ateroskleroz/ arterioskleroz etyopatogenezinde ortak mekanizmalar

kullanabileceklerini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızdaki FA- ve CCA-IMT değerleri ile RI ve PI değerleri arasındaki güçlü korelasyon, bu bilgiyi teyit etmektedir.

Diğer bir nokta, RI değerinin pratik kullanımda PI değerine göre klinisyene daha net fikir verebileceği yönündedir. Çalışmamızda, RI değerlerinin ortalama kan basıncı, CCA- ve FA-IMT değerleriyle olan daha anlamlı ilişkisi ve standart deviasyonlarının daha düşük olması, PI değerine göre klinik kullanımda daha faydalı olabileceğini göstermektedir. Bu yönde görüş bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (14, 17, 18).

DM'nin arterioskleroz için güçlü bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (16, 19, 20). Diabet tanısı ile birlikte FA- ve CCA-IMT değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklerin oluşması bu fikri güçlendirmektedir. Her ne kadar Grup -1 ile Grup-2 ve 3 arasında, anlamlı farklılık çıkmamış olsa da özellikle CCA-IMT ortalamaları gözönüne alındığında DM tanısı sonrası, RI ve PI değerlerine benzer şekilde, ilk 10 yıllık dönemin, aterosklerotik/ arteriosklerotik sürecin gelişiminde önemli role sahip olduğunu aklımıza getirmektedir. CCA-IMT değerinin, klinik önemi

2003 yılında Dr. Hunt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortaya konmuştur (21). Artmış CCA-IMT değerinin kişide diabeti predikte edebileceğini, klinik olarak diabet tanısı henüz almamış hastalarda da aterosklerotik değişikliklerin başlayabileceğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada prediabetikler ile diabet tanısı alan hastalar arasında total kolesterol, trigliserit ve HDL düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde, serum lipid düzeylerinin gruplararası ve korelasyon testleri ile incelenmesi sonucunda, diabet süresi ve diğer değişkenlerin hiçbirisi ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır.

Sonuç olarak, tip 2 diabet tanısı alan hastalarda intrarenal vasküler direncin artması ve femoral, karotis arter gibi orta çaplı damarlardaki arteriosklerotik değişiklikler, özellikle tanıdan sonraki ilk 10 yıl içinde gözlenmektedir. Daha sonraki yıllarda bu değişikliklerin daha az belirgin hale geldiği söylenebilir. Dolayısıyla erken dönemde başlanacak ek tedaviler (captopril benzeri), diabetik nefropatiye gidiş sürecini kısaltabilecektir. Bununla birlikte renal vasküler direnç değişikliklerinde hasta yaşının da önemli bir ko-faktör olduğu anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Hostetter TH. Diabetic nephropathy. In: The kidney, 3rd ed, pages 1377-1402. Edited by LR Brenner and FC Rector Jr. WB Saunders, Philadelphia, 1986.
- Pinto JR AND Viberti G. The patient with diabetes mellitus. In: Oxford textbook of clinical nephrology. page 505. Edited by S. Cameron et al. Oxford University Press, Oxford, 1992.
- Maher JF. Diabetic nephropathy: early detection, prevention and management. Am Fam Phys 1992; 45: 1661-1668.
- Hostetter TH. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 1992; 15: 1205-1215.
- Sauvain JL, Bourscheid D, Pierrat V, et al. Echo-doppler pulse de arteres intra-renales. Ann Radiol 1991; 34: 237-247.
- Kim SH, Kim SM, Lee HK, et al. Diabetic nephropathy: duplex doppler ultrasound findings. Diabetes Res Clin Pract 1992; 18: 75-81.
- Frauchiger B, Bock A, Eichlisberger R, et al. The value of different resistance parameters in distinguishing biopsy-proved dysfunction of renal allografts. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 527-532.
- Platt JF. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: Obstructive and non-obstructive disease. AJR 1992; 158: 1035-1042.
- Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with non-obstructive renal disease: Correlation of resistive index with biopsy findings. AJR 1990; 154: 1223-1227.
- Veglio F, Francisco M, Melchio R, et al. Assessment of renal resistance index after captopril test by Doppler in essential and renovascular hypertension. Kidney Int 1995; 48: 1611-1616.
- Nosadini R, Velussi M, Brocco E, et al. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. Diabetes 2006; 55: 234-239.
- Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal

- resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 699-703.
13. Taniwaki H, Ishimura E, Kawagishi T, et al. Intrarenal hemodynamic changes after captopril test in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 132-137.
 14. Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int* 1997; 51: 1920-1927.
 15. Mossaz A, Assal JP. Clinical and physiological features in diabetic vascular disease. In *Diseases of The Arterial Wall*, edited by Camilleri JP, Berry CL, Fiessinger JN, Barlety J, Berlin, Springer-Verlag, pages 341-348, 1989.
 16. Ito H, Harano Y, Suzuki M, et al. Risk factor analysis for macrovascular complication in non-obese NIDDM patients. Multiclinical study for diabetic macroangiopathy (MSDN). *Diabetes* 1996; 45 (Suppl 3): S19-S23.
 17. Knapp R, Plotzener A, Frauscher F, et al. Variability of doppler parameters in the healthy kidney: an anatomic-physiologic correlation. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 427-429.
 18. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, et al. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1376-1380.
 19. Kawamori R, Hougaku H, Yamasaki T, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 1290-1294.
 20. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994; 43: 634-639.
 21. Hunt KJ, Williams K, Rivera D, et al. Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1845-1850.

Comparison of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Beta Blockers in Prevention of Atrial Fibrillation Recurrences After Electrical Cardioversion

Elektriksel Kardiyoversiyon Sonrasında Atriyal Fibrilasyon Nükslerinin Önlenmesinde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Beta Blokerlerin Karşılaştırılması

Timuçin Altın, Adalet Gürlek, Çağdaş Özdöl, Mustafa Kılıçkap, İrem Dinçer, Sibel Turhan, Çetin Erol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD.

Aim: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta blockers were shown to be effective in prevention of atrial fibrillation (AF) recurrences after electrical cardioversion, by interfering with atrial structural and electrical remodeling. In this study, we aimed to compare the effects of ACE inhibitor cilazapril and beta blocker metoprolol after cardioversion of AF in terms of sinus rhythm maintenance.

Patients and Methods: The study population comprised 120 patients with persistent atrial fibrillation (>7 days) who underwent successful cardioversion. Randomization into 3 groups was done after successful cardioversion. Group I (n=41) was treated with amiodarone, group II (n=41) was treated with amiodarone plus metoprolol, and group III (n=38) was treated with amiodarone plus cilazapril. The primary end-point of the study was the recurrence rates between groups at one year and with those who recurred, the time to recurrence of AF.

Results: After 1 year follow-up, maintenance of sinus rhythm were similar among groups (Kaplan-Meier analysis, 24%, 37% and 26% respectively; log rank=0.3). There was no difference among groups with respect to time to recurrence of AF.

Conclusion: Patients treated with amiodarone only, amiodarone plus metoprolol and amiodarone plus cilazapril had similar rates of recurrence of AF.

Key Words: *Atrial fibrillation, cardioversion, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta blockers*

Amaç: Atriyal fibrilasyonun (AF) elektriksel kardiyoversiyonu sonrasında, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve beta blokerlerin atriyal yapısal ve elektriksel remodeling'i azaltmak suretiyle AF nükslerini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, kardiyoversiyon sonrasında ACE inhibitörü cilazapril ve beta bloker metoprolol'ün sinüs ritmi idamesindeki etkileri karşılaştırıldı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya persistan AF'si olup başarılı kardiyoversiyon yapılan 120 hasta alındı. Kardiyoversiyon sonrasında hastalar 3 gruba randomize edildi. Grup I'e (n=41) amiodaron, Grup II'ye (n=41) amiodaron+metoprolol, Grup III'e (n=38) amiodaron+cilazapril verildi. Çalışmanın primer sonlanım noktası AF nüks oranları ve AF nüksü görülenlerde nükse kadar geçen zaman idi.

Bulgular: Bir yıllık takip sonunda gruplar arasında sinüs ritmi idamesi arasında anlamlı fark saptanmadı (Kaplan Meier analizi, sırasıyla %24, %37 and %26; log rank=0.3). AF nüks zamanları açısından da gruplar arasında fark gözlenmedi.

Sonuç: Amiodaron, amiodaron+metoprolol veya amiodaron+cilazapril tedavilerinin AF nüksü üzerine etkileri benzer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Atriyal fibrilasyon, kardiyoversiyon, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta blokerler*

Received: 07.09.2007 • Accepted: 29.01.2008

Corresponding author

Timuçin Altın
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD.
Phone :
E-mail address : alitimaltin@yahoo.com

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia in clinical practice, and may result in serious complications (1). Direct current cardioversion of persistent AF is the most effective treatment for the resto-

ration of sinus rhythm but it may be hampered by high recurrence rates (2).

One of the accepted mechanisms of AF recurrence is electrical and

structural remodelling caused by changes in the refractory period of the atrial muscle and atrial fibrosis with intraatrial conduction disturbances (3). Renin-angiotensin system (RAS) leads to cardiac fibrosis via increased angiotensin II and aldosterone levels in a variety of cardiac disorders (4). Three-fold increase in angiotensin-converting enzyme (ACE) expression occurs in chronic persistent AF (5), and several studies reported the relationship between increased angiotensin II levels and arrhythmogenic atrial electrical and structural remodeling that could be reversed by blockade of the RAS (6-9).

Abnormal autonomic control is another mechanism that was suggested to increase AF recurrence. Increased adrenergic and reduced vagal stimulation contribute to atrial electrical remodeling by facilitating intracellular calcium overload (10). Intracellular calcium lowering drugs (beta blockers and calcium channel blockers) (11) and beta blockers (12, 13) were found to be effective in reduction of AF recurrences after cardioversion.

Up to our knowledge, there is no prospective study comparing the effect of ACE inhibitors and beta blockers on AF recurrence rates after electrical cardioversion. In the present study, we aimed to investigate whether the ACE inhibitor cilazapril or the beta blocker metoprolol add benefit on the antiarrhythmic drug amiodarone and to compare the effects of these drugs in terms of maintaining sinus rhythm after electrical cardioversion of AF.

Methods

The study population comprised 120 patients with persistent atrial fib-

illation (>7 days) who underwent successful cardioversion between December 2002 and February 2005. During this time period a total of 205 patients referred to our clinic for electrical cardioversion were screened and 85 of them were excluded. The reasons were: Presence of thrombus in the left atrium (14 patients), unsuccessful cardioversion (26 patients), unwilling to participate (5 patients) and presence of one of the exclusion criteria listed below (40 patients).

Exclusion criteria included a left atrium size >6 cm, acute coronary syndrome within 6 weeks, known thyroid, hepatic or pulmonary disease, heart surgery within 6 weeks, contraindications to treatment with amiodarone, beta-blockers or ACE-inhibitors, heart failure (NYHA class III-IV), rheumatic valve disease, paroxysmal atrial fibrillation, known allergy to amiodarone, beta-blockers or ACE-inhibitors.

Written informed consent was obtained from all patients before they entered the study. All patients clinical history, physical examination, TSH measurements and transthoracic echocardiograms were done and scheduled for transoesophageal echocardiography (TEE). Patients were asked to withdraw ACE inhibitors and/or beta-blockers 1 week before TEE. Those with hypertension, amlodipin was initiated. After TEE demonstrated no visible thrombus in the left atrium, cardioversion was done in the same day. Patients who were not previously anticoagulated started both warfarin and heparin infusion. The infusion was stopped when the international normalized ration (INR) >2. Cardioversion was performed with a biphasic defibrillator (HeartStart XL, Philips). Successful cardioversion was defined as sinus rhythm recovery

lasting as least 1 minute after the shock. Anticoagulation was continued for at least 4 weeks after electrical cardioversion.

Randomization into 3 groups was done after successful cardioversion: Group I: Amiodarone (Cordarone, Sanofi-Synthelabo) only group (900mg IV infusion just after the shock for 24 hours, followed by oral amiodarone 200mg three times a day for one week, two times a day for subsequent week and thereafter daily 200mg maintenance dose); Group II: Amiodarone plus metoprolol (Belloc, Astra-Zeneca) (50mg/day which could be increased to 100mg/day) and Group III: Amiodarone plus cilazapril (Inhibace, Roche) (5mg/day which could be increased to 10mg/day in hypertensive patients). The drugs were given in an open label fashion. Patients were not allowed to use ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers or beta-blockers other than the assigned treatment. If the patient had high blood pressure amlodipin was initiated.

Patients were examined at 1, 3, 6 and 12 months, and at any time the patient complained of palpitations or any other symptoms. Standard 12-lead ECG and inquiry about any recurrence of palpitation was done at each visit. The cardiologist who assessed the outcome was blinded for the patient's group assignment.

The primary end-point of the study was the comparison of recurrence rates between groups at one year and with those who recurred, the time to recurrence of AF.

Statistical Analysis:

Statistical analyses were performed

using SPSS 10.0 (version 10.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois). Data are expressed as numbers and percentages for discrete variables and as means \pm SD for continuous variables. Comparisons between groups were performed by univariate analysis with the one-way ANOVA or Kruskal-Wallis analysis of variance test for the continuous variables and by using chi-square test for the other parameters. Estimates of the proportion of patients remaining in sinus rhythm over time were constructed using the method of Kaplan-Meier and compared with log rank test. Results with a p value less than 0.05 were considered significant.

Results

The study population consisted 120 patients with persistent atrial fibril-

lation who underwent successful cardioversion (mean age: 62 ± 12 years, 50 were male). The baseline demographic and clinical characteristics of the groups were given in Table 1. As noted, groups were similar, whereas diabetes mellitus prevalence and pulmonary artery pressure were tended to be lower in group I (Table 1). The mean duration of AF before randomization was 19 months, with no differences among the groups. As shown in table 1, the groups were similar with regard to all concomitant medications.

At the 1st month follow-up visit, 10 patients had a recurrence of AF (4 patients

in group I, 3 patients in group II, and 3 patients in group III, $p=0.9$). The proportion of patients with sinus rhythm at 3rd and 6th months follow-up were also similar (Table 2). After a median follow-up period of 12 months, Kaplan-Meier analysis (Figure 1) showed that maintenance of sinus rhythm between groups did not differ (Kaplan-Meier analysis,

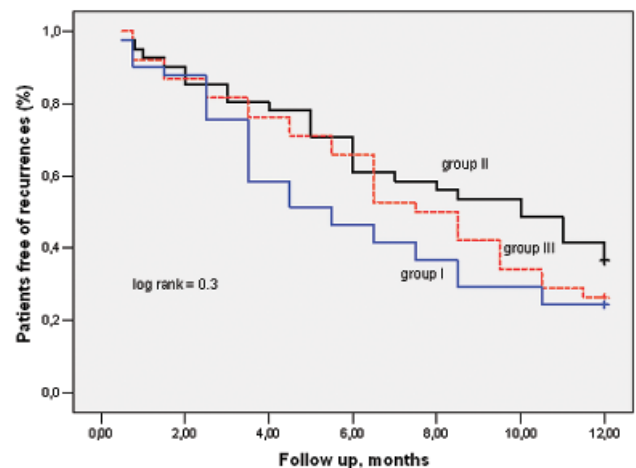


Figure 1: Comparison of recurrence times among groups.

Table 1: Characteristics of the patients

	Group I n=41	Group II n=41	Group III n=38	p
Age, years	62 \pm 13	63 \pm 11	61 \pm 11	0.8
Male, n (%)	16 (39)	16 (39)	18 (47)	0.7
Underlying heart disease, n (%)				0.1
Coronary artery disease	20 (48)	12 (29)	10 (26)	
Mitral valve disease	13 (32)	13 (32)	11 (29)	
Hypertension	4 (10)	12 (29)	7 (18)	
Dilated CMP	2 (5)	2 (5)	7 (18)	
Other	2 (5)	2 (5)	3 (9)	
Body mass index, kg/m ²	25 \pm 3.4	27 \pm 4.3	27 \pm 3.2	0.7
Diabetes mellitus, n (%)	5 (12)	11 (27)	10 (26)	0.2
Smoking, n (%)	6 (15)	2 (5)	6 (16)	0.2
Left atrial diameter, mm	5 \pm 0.6	4.9 \pm 0.7	4.7 \pm 0.8	0.1
PAP, mmHg, n (%)	35 \pm 5	46 \pm 16	43 \pm 8	0.3
Ejection fraction, %	51 \pm 12	55 \pm 11	49 \pm 14	0.08
Duration of AF, months, n (%)	18 \pm 8	21 \pm 10	19 \pm 11	0.3
Concomitant medications, n (%)				
Digoxin	5 (12)	1 (3)	4 (11)	0.3
CCB	6 (15)	4 (10)	1 (3)	0.2
Diuretics	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0.8
Anticoagulant drugs	41 (100)	41 (100)	38 (100)	1
Aspirin	20 (48)	12 (29)	12 (32)	0.1
Number of shocks	2.4 \pm 0.5	1.7 \pm 0.8	1.7 \pm 0.9	0.3

AF, atrial fibrillation; CCB, calcium channel blockers; CMP, cardiomyopathy; PAP, pulmonary arterial pressure.

Table 2: End-points

	Group I	Group II	Group III
Sinus rhythm at 1 month, <i>n</i>	37	38	35
Sinus rhythm at 3 month, <i>n</i>	31	33	31
Sinus rhythm at 6 month, <i>n</i>	19	25	25
Sinus rhythm at end of follow up, <i>n</i>	10	15	10
Months to recurrence	5±3	5.8±3.6	6.3±3.4
Heart rate at the end of follow-up, bpm*	68±11	63±7	70±9
Withdrawn because of adverse effect at the end of follow up, <i>n</i>	4	8	5

*p=0.004

76%, 63% and 74% respectively; log rank=0.3).

Adverse clinical events resulted in discontinuation in 4 patients (10%) treated with amiodarone, 8 patients (20%) treated with amiodarone plus metoprolol and 5 (13%) patients treated with amiodarone plus cilazapril (Table 2). Three patients discontinued cilazapril because of dry cough, one patient because of elevated potassium levels. Discontinuation of amiodarone occurred in 4 patients in group I, 3 patients in group II and 1 patient in group III. The reasons were: thyroid pathologies (4 patients), gastrointestinal events (2 patients) and elevation of liver enzymes (2 patients). Five patient discontinued metoprolol because of symptomatic bradycardia in group II. None of the patients died during the study period and no thrombo-embolic events occurred.

Discussion

The results of the present study show that adding cilazapril or metoprolol to amiodarone does not decrease the recurrence rates of AF after electrical cardioversion. Amiodarone and combination of these drugs were well tolerated by the patients.

Most of the AF recurrences are thought to be due to atrial electri-

cal and structural remodeling that are partly mediated by RAS and autonomic nervous system (3, 10). AF leads to development of atrial fibrosis, which has been suggested to be responsible for electrophysiologic changes such as atrial conduction delay or reduced atrial effective refractory period (14).

Experimental animal studies showed the critical role of angiotensin II in both types of atrial remodeling in which histological and electrophysiological properties were reversed by ACE inhibition and angiotensin II blockade (6, 7). These findings were supported by clinical studies in which blockade of RAS with ACE inhibitor enalapril (8) or angiotensin II receptor antagonists irbesartan (9) as an adjunct to amiodarone facilitated sinus rhythm maintenance after cardioversion. Our results are in contrast with those findings. The present and previous studies differ in some aspects. First, in the previous studies (8, 9) the drugs were prescribed 4 weeks before, whereas our patients began to take the drugs in the day of electrical cardioversion. In persistent AF, the effects of ACE inhibitors are thought to be mostly on structural, rather than electrical remodeling (15), which may need a sufficient period of time to exert their beneficial effects. However, we believe that one-year follow-up period in our study is long enough to observe the results of possible structural influences of cilazapril.

Secondly, in the study of Madrid et al. (9), there was a trend towards to higher beta blocker use in the irbesartan+amiodarone group than the amiodarone only group. So, co-administration of angiotensin II antagonists and beta blockers might have exerted synergistic effect on RAS and sympathetic nervous system, rather than RAS blockade only. Third, we used a different kind of ACE inhibitor, cilazapril. Studies investigating the effect of cilazapril on AF recurrence is limited. Recently, Li et al. demonstrated the suppressive effect of cilazapril on atrial structural remodeling and the incidence of AF in dogs paced with high atrial rates (16). However, up to our knowledge, evidence lacks about the effect of cilazapril on AF recurrences in humans. Finally, atrial angiotensin II concentrations were found to be increased before plasma levels rised, suggesting in situ cardiac tissue synthesis as the source of atrial angiotensin II increases in an experimental model of atrial fibrillation in dogs (17). So, differences in the capability of blocking tissue RAS among ACE inhibitors may be responsible for the different results.

The other finding in the present study is the absence of any benefit of metoprolol on sinus rhythm maintenance. Van Noord et al. demonstrated that the beneficial effects of beta blockers in preventing AF relapse after cardioversion were

more pronounced in the setting of hypertension rather than lone AF (18). The possible mechanism was suggested to be the lengthening of diastole, thereby decreasing atrial stretch related arrhythmogenicity. In our study, the spectrum of underlying heart diseases were similar among groups. Van Noord et al. also underscored the importance of initiating beta blocker therapy before the scheduled cardioversion, especially in terms of preventing earlier relapses (18). This was further pronounced by the study of Workman et al., in which atrial electrophysiological changes such as prolongation of atrial action potential duration and effective refractory period were suggested to be consistent with a long-term adaptive response, a type of "pharmacological remodeling", that appears as a result of long-term beta blockade (19). In the present study, beta blockers were not initiated before the scheduled cardioversion. In fact, others demonstrated that preventive effect of metoprolol from AF recurrence still persevered despite initiation on the day of cardioversion (12). However, none of the studies above (12, 18) used the combination of amiodarone and beta blocker together. So, amiodarone might have masked the effects of metoprolol on AF recurrences, in the present study.

In the present study neither cilazapril nor metoprolol were superior to each other. In the literature, the studies comparing ACE inhibitors and beta blockers after electrical cardioversion of AF is limited. In a large hypertension trial, blockade

of RAS by angiotensin antagonist losartan had superior effects over the beta blocker atenolol in terms of reducing new onset AF (20). However, this study enrolled only the patients with left ventricular hypertrophy, a group of patients with more advanced hemodynamic abnormalities. As well, beta blockers are less effective in reducing hypertrophy and may be possibly less effective in preventing AF (21). The absence of any benefit of ACE inhibitors over beta blockers in terms of reducing new-onset AF in two other large hypertension trials (22, 23) partly supports our results. In fact, the two drugs act somewhat in a parallel manner. The possible mechanisms other than reversal of atrial remodeling, by which ACE inhibitors may exert antiarrhythmic effect include the decrease of wall stress, improvement of left ventricular function, decrease of left ventricular end-diastolic pressure and left atrial pressure, and modulation of ion currents and refractoriness (24). Beta blockers have also modulatory actions on ion channels (19), and they may be antiarrhythmic by lengthening diastole and enhancing ventricular filling, thereby ameliorating atrial-stretch (18). ACE inhibitors have beta-blocking properties, and beta blockers depress renin activity. Furthermore, structural and electrical remodeling, the two entities which ACE inhibitors and beta blockers are proposed to act on, are interrelated, in such a way that increases in atrial pressure have been shown to produce electrical remodeling, and prolonged rapid atrial rates can cause atrial dilatation (25).

This study has some limitations. First, the beginning time (at the time of cardioversion) of the drugs may be relatively late. This might effect the comparison of the recurrence rates in short-term, because longer time may be needed to exert their effects. However, our relatively long follow-up (one year) is thought to be enough to eliminate this problem at least in long-term. Secondly, we did not perform electrophysiological study or histological analysis for ethical reasons. These were performed previously in humans (26) and animals (6, 7). Finally, we did not evaluate possible paroxysmal AF attacks in our patients, so we might have missed asymptomatic episodes. However, our aim was to investigate recurrence of persistent AF, not paroxysmal AF. We examined the patients at definite intervals or at any time they had symptoms to evaluate if there were any recurrences of persistent AF. So, we think that our methodology was sufficient for the aim of the study.

In conclusion, we could neither demonstrate any beneficial effect of concomitant use of cilazapril or metoprolol with amiodarone on cardioversion outcome in persistent AF. Our results may be important for that ACE inhibitors and beta blockers as an adjunct to amiodarone were compared with respect to their effect on sinus rhythm maintenance after electrical cardioversion of AF. Larger prospective, randomized, controlled trials with different drug combinations (eg. comparison of ACE inhibitors and beta blockers without amiodarone) are warranted.

REFERENCES

1. Birnie DH, Gollob M, Healey JS. Clinical trials, the renin angiotensin system and atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:368-375.
2. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41-46.
3. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJM, Nattel S. Atrial fibrillation: Basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electr* 2005;13:181-193.
4. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II

- cell signalling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C82-97.
5. Goette A, Staack T, Röcken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669-1677.
 6. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608-2614.
 7. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2612-2617.
 8. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:2090-2098.
 9. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:331-336.
 10. Lombardi F, Colombo A, Basilico B, et al. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:157-162.
 11. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJGM, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: A result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:167-173.
 12. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139-146.
 13. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1504-1510.
 14. Kalus JS, Coleman CI, White CM. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol* 2006;46:21-28.
 15. Shinagawa K, Mitamura H, Ogawa S, et al. Effects of inhibiting Na⁺/H⁺ - Exchange or angiotensin converting enzyme on atrial tachycardia-induced remodeling. *Cardiovasc Res* 2002;54:438-446.
 16. Li Y, Li W, Gong Y, et al. The effects of cilazapril and valsartan on the mRNA and expressions of atrial calpains and atrial structural remodeling in atrial fibrillation in dogs. *Basic Res Cardiol* 2007; Feb 2 (Epub ahead of print).
 17. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: Angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res* 2003;60:315-325.
 18. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA, et al. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace* 2004;6:343-350.
 19. Workman AJ, Kane KA, Russell JA, et al. Chronic beta-adrenoceptor blockade and human atrial cell electrophysiology: evidence of pharmacological remodeling. *Cardiovasc Res* 2003;58:518-525.
 20. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. The losartan intervention for end-point reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-719.
 21. Schmieider K, Schlaich MP, Klingbeil AU, et al. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:564-569.
 22. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-1756.
 23. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-616.
 24. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27:512-518.
 25. Healey JS, Morillo CA, Connolly SJ. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation and cardiac remodeling. *Curr Opin Cardiol* 2004;20:31-37.
 26. Boldt A, Scholl A, Garbade J, et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2006;101:261-267.

Diagnostic Value of Transrectal Ultrasonography In Patients With PSA Values >20 ng/ml

PSA değeri 20 ng/ml Üzerindeki Hastalarda Transrektal Ultrasonografinin Tanı Değeri

Eriz Özden¹, Ahmet Tuncay Turgut², Çağatay Göğüş¹, Cemil Yağcı³, Sadettin Küpeli¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD
²Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği
³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD

Purpose: It were aimed to evaluate the value of transrectal ultrasonography (TRUS) for the determination of the cancer sites within the prostate gland in patients with prostate-specific antigen (PSA) values >20 ng/ml.

Materials and Methods: Fifty-one patients with PSA values > 20 ng/ml who underwent TRUS examination and TRUS-guided prostate biopsy were included to the study. Under TRUS guidance sextant plus lesion biopsies were taken from each patient. TRUS findings of each biopsy location were correlated with histopathological outcome.

Results: In the analysis of 408 biopsy foci, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of TRUS were 63.5%, 90.4%, 83.7% and 76.2% respectively. In total, 4 of 51 (7.84%) patients with nonsuspicious TRUS findings had prostate cancer, whereas there were nine (17.64%) patients with cancer foci determined at the contralateral side of the lesion detected by TRUS. In addition, there were 65 (15.9%) locations in which cancer foci were identified although TRUS detected no lesion.

Conclusions: Diagnostic value of TRUS is not sufficiently high, even in PSA ranges > 20 ng/ml. Therefore, we suggest that systematic biopsies should also be performed in patients with PSA > 20 ng/ml in addition to the lesion biopsies.

Key Words: **prostate cancer, transrectal ultrasonography, prostate specific antigen, biopsy**

Amaç: Prostat spesifik antijen (PSA) değeri 20 ng/ml 'nin üzerindeki hastalarda transrektal ultrasonografinin (TRUS) prostat glandında kanserli bölgelerin belirlenmesine yönelik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: PSA değerleri 20 ng/ml 'nin üzerinde olan ve TRUS eşliğinde prostat biyopsisi uygulanan 51 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. TRUS eşliğinde 6 kadran sistematik biyopsiye ek olarak lezyon biyopsileri alınmıştır. Biyopsi alınan her odağın TRUS bulguları ile histopatolojik sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 408 biyopsi odağının analizine göre TRUS 'un sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktivite değerleri sırasıyla; 63.5%, 90.4%, 83.7% ve 76.2% bulunmuştur. Tüm çalışma grubunda 51 hastanın 4 'ünde (%7.84) TRUS 'da şüpheli bulgu olmamasına rağmen biyopside prostat kanseri saptanırken, 9 hastada (%17.64) kanser TRUS 'da belirtilen lezyondan farklı tarafta saptanmıştır. Ek olarak, 65 (%15.9) lokalizasyonda TRUS ile saptanan lezyon olmamasına rağmen biyopsi ile kanser saptanmıştır.

Sonuç: TRUS 'un tanısıl değeri 20 ng/ml üzerindeki PSA değerlerinde bile yeterince yüksek değildir. Bu nedenle, PSA değeri 20 ng/ml üzerindeki hasta grubunda da lezyon biyopsilerine ek olarak sistematik biyopsilerin alınması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: **prostat kanseri, transrektal ultrasonografi, prostat spesifik antijen, biyopsi**

Received: 13.07.2007 • Accepted: 29.01.2008

Corresponding author

Eriz Özden
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD
Phone : (312) 508 20 81
E-mail address : erizozden@yahoo.com

Prostate cancer is the most common cancer and the second most common cause of death in the elderly male population (1). It is estimated that 40% of men aged

between 50 and 70 years will have prostate cancer, 4% of whom will die due to the disease eventually (2). Digital rectal examination as a diagnostic tool with a subjective

nature has high false negative and positive rates. Recently the diagnosis of prostate cancer has relied mainly on ultrasonography and laboratory tests such as prostate-specific antigen (PSA) which is the most sensitive method for the screening for the disease. Although PSA levels higher than 4 ng/ml is accepted as suspicious for prostate cancer, there are several other factors which may also increase serum PSA levels (3,4). Transrectal ultrasonography (TRUS) which has revolutionized prostate biopsy technique plays a crucial role in the diagnosis of prostate cancer. Although it can reveal potentially malignant prostate lesions while they are small and well circumscribed, it is usually quite difficult to differentiate these small tumors from benign focal lesions such as nodular hyperplasia and inflammatory lesions. Therefore, biopsy under TRUS guidance is accepted as necessary for making a definitive diagnosis of prostate cancer (5) and the main role of TRUS has been suggested to be guidance for the needle into the prostate to perform biopsy on specific sites (6). There are various biopsy protocols which include lesion biopsies in addition to systematic sampling. Although the cancer detection rate has been reported to improve with an increase in the number of cores biopsied, an accompanying increase in the associated morbidity and discomfort has been reported as well (7).

Our aim in this study was primarily to evaluate the diagnostic significance of TRUS for patients with PSA levels higher than 20 ng/ml and to reveal whether we should either only biopsy TRUS lesion sites or stick to a regular biopsy schedule.

Materials and Methods

Fifty-one patients with a mean \pm standard deviation (SD) age of 63.3 (range, 53.-77) and mean \pm (SD) value 32.7 ng/ml for total PSA value (range, 20-100 ng/ml) who underwent TRUS examination and TRUS guided prostate biopsy were included to the study. All patients received 500 mg ciprofloxacin starting the night before the procedure and continued twice daily for the following 3 days. TRUS examinations and prostate biopsies under TRUS guidance were performed by means of an ultrasound machine with a biplanar (6 MHz end-fire sector, 7 MHz linear) transrectal probe (Toshiba, Tokyo, Japan). In regard to the analysis of the parenchymal integrity and echotexture of the peripheral zone of the prostate, hypoechoic lesions and heterogeneous echo pattern of were accepted as (+) findings for TRUS examination. Sextant plus lesion biopsies were taken from each patient. Sampling of the prostate gland was performed with an 18-gauge 20 cm spring-loaded biopsy needle. The biopsy procedures were performed by the same radiologists (E.Ö, A.T.T) who were specialized in uro-radiology. TRUS findings for each biopsy location were correlated with the histopathological outcome. The presence of a suspicious TRUS finding for a specific location was accepted as true positive if histopathological examination for the relevant biopsy specimen was consistent with prostate cancer whereas true negativity was defined as a benign histopathological outcome for the same location. Each patient gave informed consent before undergoing the biopsy procedure.

Results

In total, 54.9% (28/51) of the patients were diagnosed as prostate cancer histopathologically. The histopathological outcome for the total of 23 patients who were diagnosed not to have cancer included prostatitis and normal prostate tissue for 17 and 6 patients respectively. During the sampling, a total of 408 cores (306 systematic sextant biopsy cores plus 102 lesion biopsies) were biopsied in 51 patients. Statistically, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of TRUS for the detection of prostate cancer were calculated to be 63.5%, 90.4%, 83.7% and 76.2% respectively.

Out of 102 lesion biopsies, 94 were diagnosed to have prostate cancer histopathologically (positive predictive value; 92.1%). On the other hand, there were 65 (15.9%) locations in which cancer foci were identified histopathologically although no suspicious lesion was detected by TRUS examination. In total, 4 of 51 (7.8%) patients with nonsuspicious TRUS findings were determined to have prostate cancer histopathologically. In 9 (17.6%) patients, cancer foci were detected by histopathological analysis of the biopsy specimens from the contralateral side of the lesion determined by TRUS examination.

Discussion

The risk of prostate cancer is known to increase with increasing levels of PSA. In a previous study by Scattoni et al.(4), cancer detection rate was calculated to be 18% with sextant (+) lesion biopsies, when PSA levels were under 4 ng/ml whereas the same rate was determined to be 42% for PSA levels

within the range of 4 to 10 ng/ml. For PSA levels higher than 10 ng/ml, the value for the relevant ratio was found to be as high as 66%.

Our findings revealed that sensitivity and specificity of TRUS for the detection of prostate cancer were 63.5% and 90.4% respectively. These rates seem to be higher than the reported diagnostic value of TRUS in the literature for patients with PSA levels above 4 ng/ml (8). However, it is obvious that rates exceeding 64%, 76% and 83% for the sensitivity, negative predictivity and positive predictivity respectively can not be accepted as sufficient to exclude systematic biopsies. If we evaluate only the lesion biopsies, the calculated positive predictive value rises to 92.1% (94/102), but the negative predictive value of TRUS determined in this study is only 76.2% and we think that this is not adequate for excluding systematic biopsies. Our results showed that 65 of the 408 (15.9%) biopsy foci were histopathologically diagnosed as prostate cancer even though no lesions were visualized at these sites by TRUS.

Although TRUS is the standard met-

hod for monitoring the prostate gland, it is known to have a low sensitivity and specificity for the diagnosis of prostate cancer (5, 9). Despite being not specific enough, prostate cancer is generally visualized as a hypoechoic lesion by TRUS (5,10). Moreover, it has been reported that only %20 of the hypoechoic lesions detected by TRUS are confirmed to be prostate cancer histopathologically (11). On the other hand, about 30-50% of peripheral zone (PZ) cancers are determined to be isoechoic and hence they cannot be visualized by TRUS (12). Therefore, the precise diagnosis of hypoechoic lesions is only possible by sampling of the prostate tissue by biopsy (5). Although several sampling protocols have been proposed, it is generally suggested that 6 or more cores should be biopsied (13). However, it has been reported that the associated morbidity and the discomfort of the patients increase as well with increasing number of biopsy cores (7). This inevitably necessitates the sampling of the least number of biopsy cores during TRUS-guided prostate biopsy. In this study, we have investigated the value of TRUS imaging for the detection

of prostate cancer foci in patients with high PSA values, and our findings helped us to reveal whether the number of biopsy cores can be lessened by sampling only the suspicious areas detectable by TRUS or not.

By a patient based evaluation, we have determined that no lesion was detectable by TRUS in 4 of 51 patients (7.8 %) who had prostate cancer histopathologically. In addition, there were 9 patients (17.6%) in whom cancer foci were also detected at the contralateral side of prostate where a suspicious lesion was detected by TRUS. These findings reveal that 15.9% of prostate cancer foci and 7.8% of patients with prostate cancer would remain undetected if only suspicious areas were to be biopsied.

In summary, the diagnostic value of TRUS imaging is not sufficiently high even for high PSA values. We conclude that systematic sampling in addition to the lesion biopsies should be performed in patients with PSA levels higher than 20 ng/ml.

REFERENCES

- Babaian RJ, Toi A, Kamoi K et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000; 163:152-157.
- Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, et al. Probabilities of eventually developing or dying of cancer-United States. *CA Cancer J Clin* 1985; 35:36-56.
- Clements R. Prostate specific antigen: an opinion on its value to the radiologist. *Eur Radiol* 1999; 9:529-535
- Scattoni V, Roscigno M, Raber M, et al. Role of ultrasonography- guided prostatic biopsy of hypoechoic areas associated with systematic biopsies in patients with normal and high PSA levels. *Arch Ital Urol Androl* 2002; 74:273-275.
- Choyke PL. Imaging of prostate cancer. *Abdom Imaging* 1995; 20:505-515.
- VO T, Rifkin M, Peters TL. Should ultrasound criteria of the prostate be redefined to better evaluate when and where to biopsy? *Ultrasound Q* 2001; 17:171-176.
- Irani J, Fournier F, Bon D, et al. Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Br J Urol* 1997; 79:608-610.
- Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, et al: Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001; 220:757-764.
- Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders OB, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology* 1989; 170: 609-615.
- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142:71-74.
- Lee F, Torp-Pedersen S, Littrup PJ, et al. Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination and prostate specific antigen. *Radiology* 1989; 170:29-32.
- Terris MK, Freiha FS, McNeal JE, et al: Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically undetected prostate cancer. *J Urol* 1991; 146:78-83.
- Chen ME, Troncoso P, Tang K, et al. Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. *Urology* 1999; 53:951-960..

Mesane Kanseri İçeren İnguinal Herni

Bladder Cancer Within An Inguinal Bladder Hernia

Uğur Toprak, Aysun Erdoğan, Eşref Paşaoğlu, Mehmet Alp Karademir

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Mesane kanserli, kanserli mesane dokusu inguinal kanala herniye olmuş, 76 yaşındaki erkek olgu sunulmaktadır. Erişkinlerdeki inguinal hernilerin yaklaşık % 1-3'ünde mesane hernisi görülmekte olup preoperatif olarak nadir rastlanmaktadır. Bugüne kadar yayınlanmış 10 kanserli mesane herniasyonlu olgu bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: **mesane fıtığı, mesane, mesane kanseri, inguinal fıtık, bilgisayarlı tomografi**

We present a case of a urothelial neoplasm arising within a bladder hernia in the inguinal canal. Approximately 1-3% of inguinal hernias in adults are associated with herniation of the bladder, which is rarely noted preoperatively. Only ten cases of neoplasm arising within a vesical hernia are cited in published reports. We report an unusual case of transitional cell carcinoma arising within a vesical hernia, shown by CT.

Key Words: **bladder herniation, bladder, bladder cancer, inguinal hernia, computed tomography**

Erişkinlerdeki inguinal hernilerin yaklaşık % 1-3'ünde herniye olan yapı mesane olup preoperatif olarak nadir rastlanmaktadır (1-3). Bugüne kadar yayınlanmış 10 kanserli mesane herniasyonlu olgu bulunmaktadır (4-11). Burada, mesane tümörü içeren inguinal herniasyon olgusu bilgisayarlı tomografi görüntüleri ile sunulmaktadır.

abdominal bilgisayarlı tomografi de mesane sağ anterolateral duvarının sağ inguinal kanala herniye olduğu görülmüştür. Herniye olan kısımda lümeneye doğru büyüyen homojen patolojik kontrastlanma gösteren kitle dikkati çekmiştir. Herniasyon boynunda obstrüksiyon izlenmemiştir (Resim 1-3). Hasta bu bulgular ile ameliyat edilmiş, parsiyel sistektomi yapılmıştır. Patolojik olarak değişici epitel hücreli karsinom tanısı almıştır.

Olgu Sunumu

Kanserli mesane dokusu inguinal kanala herniasyon gösteren 76 yaşındaki erkek olgu sunulmaktadır. Hastanemize dizüri, hematüri ve prostatizm yakınmaları ile başvuran olgunun tetkiklerinde, mikroskopik hematüri, "uroflowmetry"de prostat hipertrofisi ile uyumlu işeme deseni saptanmıştır. Oral ve intravenöz kontrast verilerek yapılan

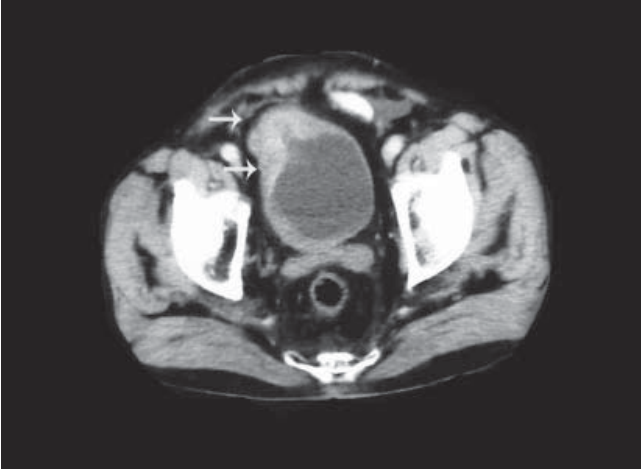
Tartışma

Erişkinlerdeki inguinal hernilerin yaklaşık % 1-3'ünde herniye olan yapı mesane olup preoperatif olarak nadir rastlanmaktadır. Bazı araştırmacılar, erkeklerdeki prevalansının % 10 civarında olduğunu tahmin etmektedir (1).

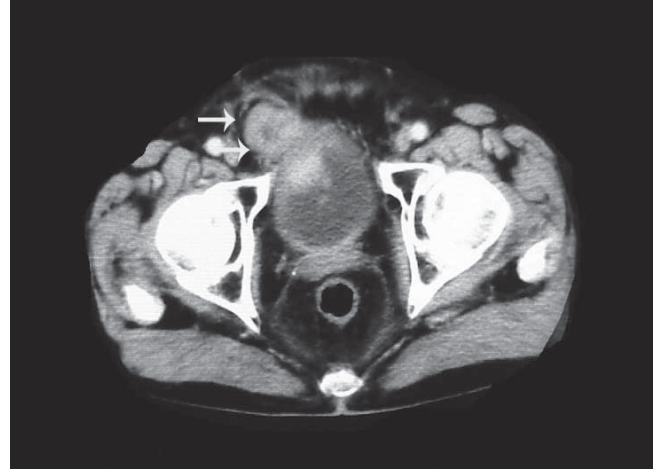
Başvuru tarihi: 28.01.2007 - Kabul tarihi: 11.06.2007

İletişim

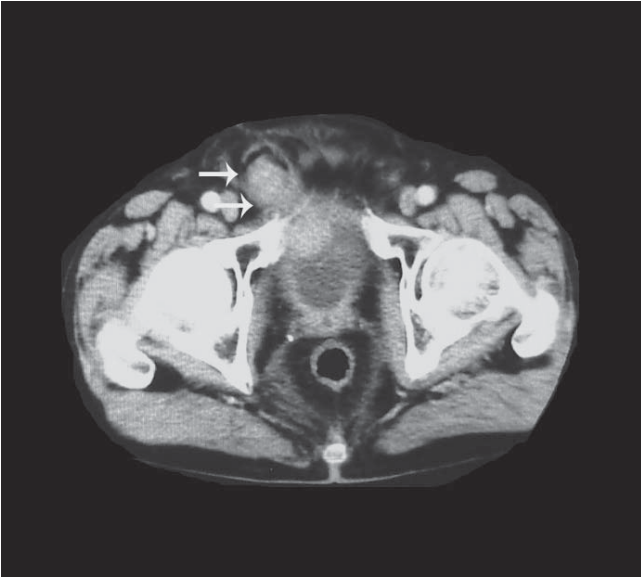
Uğur Toprak
Ankara Numune Hastanesi
Talatpaşa Bulvarı, Samanpazarı, Ankara
Tel : (312) 508 44 43
E-posta adresi : toprakugur@yahoo.com



Şekil 1. Mesanenin kitle lezyonu içeren sağ anterolateral kısmı inguinal kanal orifisine doğru yönelmiştir (ince oklar).



Şekil 2. Kitle içeren mesane dokusunun sağ inguinal kanala uzandığı görülüyor (ince oklar).



Şekil 3. Sağ inguinal kanalda kitle içeren mesane kısmı izleniyor (ince oklar).

Inguinal mesane herniasyonunda üç ana kategori tanımlanmıştır (2,3). Bu sınıflandırma, herniye mesane ile parietal periton ilişkisine göre yapılmıştır: paraperitoneal, ekstraparitoneal ve intraperitoneal form. En sık paraperitoneal form ile karşılaşılır. Bu formda mesane herniasyonu inguinal veya femoral kanala olabilir. Mesane, kesenin medialinden herniye olur. Ekstraparitoneal form, % 5 oranında, çok nadir olarak görülmektedir. Bu formda, peritoneal evajinasyon

olmadan, mesanenin anterior veya lateral yüzeyi protrüde olur. İntraperitoneal form da nadir olarak görülür. Bu herniler, çoğunlukla sekonder olarak gelişen, büyük boyutlara ulaşan, mesanenin posterior ve superior kısımlarının periton ile çevrili olarak herniye olduğu formlardır.

Yenidoğan ve bebeklerde prosesus vaginalis açık olup mesane herniasyonu siktir. Yaşlı erkeklerde, mesane herniasyonuna eğilim oluşmak-

ta olup sağda daha siktir. Prostat hipertrofisi, perisitit ve mesane duvarının prevezikal yağ dokusuna adezyonu ile abdominal duvarın yaşla zayıflaması bu eğilimi yaratır (11). Olgumuzda prostat hipertrofisi saptanmış olup prostat hipertrofisinin neden olduğu işeme sorunlarının ve mesanedeki tümör dokusunun irritasyonunun, herniasyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Hastalar genellikle asemptomatik olup nadiren dizüri, miksiyonda zorlanma, çift işeme veya herniye kısma bastırarak işemeyi kolaylaştırma gibi yakınmalar olabilir. Preoperatif mesane herniasyonu şüphesi olduğunda, küçük bir hasta grubunda sistografi ve sistoskopi ile tanı doğrulanmaktadır (11). Mesane herniasyonunun sıkı istmusu sistoskopun herniye mesane kısmına geçişini, sistografide kontrast maddenin bu alana pasajını engelleyebilir. Bu durumda da tanı preoperatif olarak ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile konulabilir.

İngilizce literatürde yayınlanmış, kanserli mesanenin herniye olduğu 10 olguya rastlanmıştır (4-11). Önceden yayınlanan, ingui-

nal herniasyon gösteren mesane kanserli olgulardan ikisi, redükte edilemeyen, strangüle herniasyon ön tanısı ile opere edilmiştir (7,10). Bu olgularda, muhtemelen operasyon öncesi ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasından dolayı strangüle barsak

herniasyonu ön tanısı ile operasyona girilmiştir. Bir olguda, herni boynunun tümör tarafından tıkanması, sistoskopik incelemeye ve sistografide tümörün görülmesine engel olduğu vurgulanmıştır. Günümüze daha yakın tarihlerde yayınlanmış diğer kanserli mesane doku herniasyonu olgularında ise

operasyon öncesi kesitsel görüntüleme yöntemleri ile preoperatif tanı aldıkları görülmektedir. Olgumuzda, etkinlik/maliyet oranı göz önüne alınarak yalnızca BT ile inceleme yapılmış ve tanı için yeterli olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Iason AH. Repair of urinary bladder herniation. *Am J Surg* 1944;63:69-77
2. Soloway HM, Portney F, Kaplan A. Hernia of the bladder. *J Urol* 1960; 84:539-543
3. Stig Kollberg ML. Bladder hernia: survey and case report. *Acta Chir Scand* 1953;105:407-410
4. Elliott EG. Incarcerated hernia of bladder containing an epidermoid carcinoma. *South Med J* 1972;65:1019-1020
5. Lasaponara F, Milanese A, Rizzello N. Neoplasia in vesical hernia. *Minerva Urol Nefrol* 1979;31 :137-139
6. Marcus R. Scrotal cystoceles: report of a case with papillomata. *Br J Surg* 1953;41 :182-184
7. Oppenheimer GD. Incarcerated inguinal hernia containing a cancer of the bladder. *J Urol* 1943;50:784-785
8. Tasca A, Cavalli A, Pegoraro V. *et al.* Inguino-scrotal vesical hernia: apropos of a case associated with neoplasms. *Chir Ital* 1978; 30:624-628
9. Pardo GJL, Perez CJ, Domingo GP *et al.* Occult bladder cancer in incarcerated inguinal hernia. Report of a case and review of the literature. *Arch Esp Urol* 1997;50:1007-9
10. Dario Casas J, Mariscal A, Gallart A. Bladder cancer within an inguinoscrotal bladder hernia. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1194-5
11. Caterino M, Finocchi V, Giunta S, *et al.* Bladder cancer within a direct inguinal hernia: CT demonstration. *Abdom Imaging* 2001;26:664-6

İki Lingual Multinodüler Guatr Olgusu

Two Cases Of Lingual Multinodular Goiter

Uğur Toprak, Levent Altın, Aysun Erdoğan, Eşref Paşaoğlu, Mehmet Alp Karademir

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, hemoptizi ve boğazda kitle yakınmaları ile başvuran 47 ve 30 yaşlarındaki iki kadın olgu sunulmaktadır. Her iki olguda da bilgisayarlı tomografide lingual lokalizasyonda, preepiglottik yağ dokusuna uzanan kitleler saptandı. Birinci olguda, yoğun patolojik kontrastlanma saptanırken, ikinci olguda kontrastlanma görülmemiş ve çevresel kalsifikasyon dikkati çekmiştir. Normal lokalizasyonlarında tiroid dokusu saptanmayan olgularda lingual kitlelere total eksizyon yapıldı. Histopatolojileri multinodüler guatr ile uyumlu idi. Literatürde, şimdiye kadar histopatolojileri multinodüler guatr olan yalnızca iki lingual tiroid ektopi olgusu bulunduğu nadir rastlanan bu olgular dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: **ektopik tiroid, lingual tiroid, multinodüler guatr, tiroid, bilgisayarlı tomografi**

Two female patients (aged 47 and 30 years) who applied with the complaints of dysphagia, sore throat, hemoptysis, and a mass in the throat have been reported. The computed tomography evaluation of both patients indicated lesions with lingual location, extending to the preglottic fat tissue. In the first patient, prominent contrast enhancement was observed, while in the second patient, no contrast enhancement was detected but surrounding calcification was noted. The lingual lesions of the patients, which were at the normal location contained no thyroid tissue, were totally removed. Their histopathological results were compatible with multinodular goiter. Literature presents reports of only two cases of lingual thyroid ectopia with multinodular goiter based on the histopathological findings. Thus, the rare cases reported here are noteworthy.

Key Words: **ectopic thyroid, lingual thyroid, multinodular goiter, thyroid, computed tomography**

Lingual tiroid, tiroid bezinin gelişimsel bir anomalisidir. Bezin normal yerine göçünün olmaması ektopilere neden olmaktadır. Lingual tiroid bu ektopilerden en sık karşılaşılan formdur. Şimdiye kadar çok sayıda lingual ektopik tiroid bezi ile ilgili olgu yayınlanmış ancak yayınlanan olgulardan sadece ikisinde multinodüler guatr, birinde kandidiyazis ve bir diğerinde ise tiroid gland karsinomu geliştiği bildirilmiştir (1-4). Bu nedenle iki lingual multinodüler guatr olgusu sunulmaktadır.

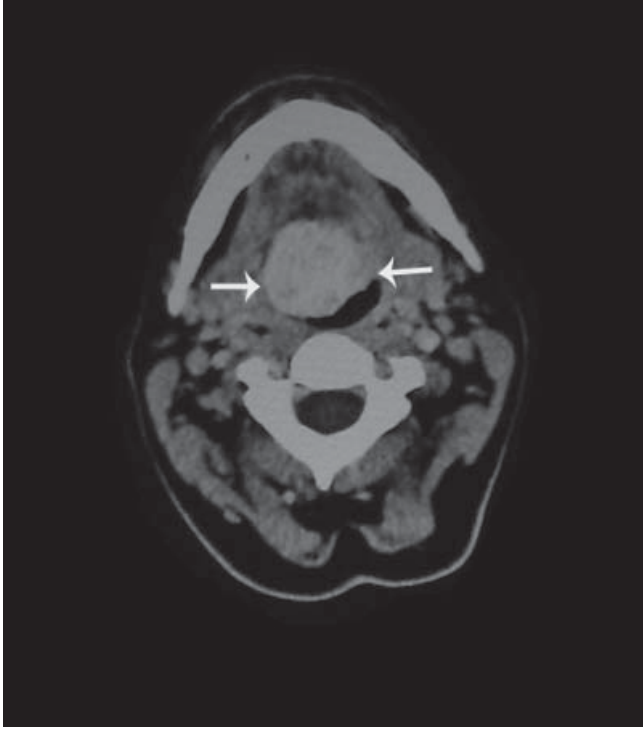
Olgu Sunumu

İlk olgu, 47 yaşındaki kadın hasta, 2 yıldır giderek artan oranda yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, hemoptizi yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Lokal yakınmalar yanında halsizlik, yorgunluk ve saç dökülmesi yakınmalarının da olduğu kaydedildi. Fizik muayenede, dil kökünde üzeri hiperemik mukozaya kaplı, farinks hava pasajını daraltan kitle saptandı. Boyun ultrasonografisinde normal yerinde tiroid glandı saptanmadı. Boyun bilgisayarlı tomografik (BT) incelemesinde dil kökünde yerleşimli, düzgün konturlu, homojen yoğun

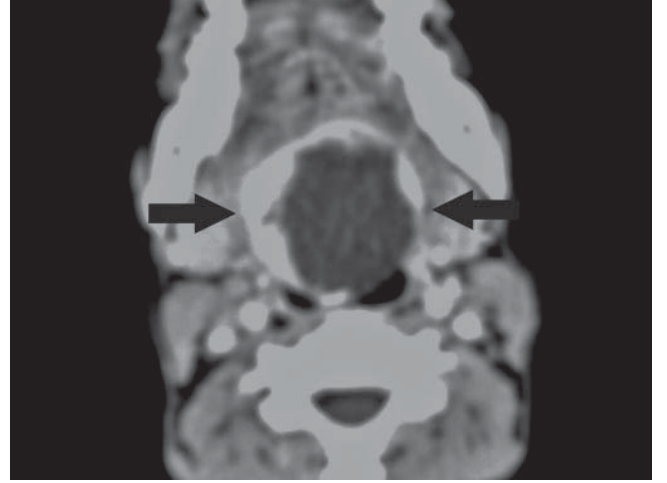
Başvuru tarihi: 01.04.2007 • Kabul tarihi: 11.06.2007

İletişim

Uğur Toprak
Ankara Numune Hastanesi
Talatpaşa Bulvarı, Samanpazarı, Ankara
Tel : (312) 508 44 43
E-posta adresi : toprakugur@yahoo.com



Şekil 1. İlk olguda dil kökünde yerleşimli, homojen kontrastlanan, ektopik tiroid dokusu dikkati çekiyor (Oklar).



Şekil 2. İkinci olguda dil kökünde, çevresi kalsifiye, santralindeki yumuşak doku komponenti kontrastlanma göstermeyen ektopik tiroid dokusu izleniyor.

patolojik kontrastlanma gösteren kitle saptandı (Şekil 1). BT'de de normal yerinde tiroid bezinin olmadığı görüldü; kitlenin ayırıcı tanısında öncelikle lingual ektopi gösteren tiroid bezi düşünüldü.

İkinci olgu, 30 yaşındaki bayan hasta, 1 yıl önce başlayan ve son 3-4 aydır artan yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, hemoptizi, çene altında ele gelen kitle yakınmaları ile başvurdu. Hastanın yakınmalarının 1 yıl önce normal gebelik periyodu sonrasında başladığı ve gebelik sonrasında aşırı kilo alma ve halsizlik yakınmalarının olduğu öğrenildi. Fizik muayenede, dil kökünde yerleşimli, yüzeyinde mukozal erozyon ve hemoraji bulunan ve hava pasajını ileri derecede daraltan kitle lezyonu saptandı. Boyun BT incelemesinde, dil kökünde yerleşimli, duvarında kalsifikasyon bulunan, kontrastlanma göstermeyen kitle görüldü (Şekil 2). Kitlenin kontrastlanmaması ektopik tiroid bezi için tipik değildi. Duva-

rındaki yoğun amorf kalsifikasyon benign bir patolojiyi telkin etmekteydi. Ayırıcı tanıda, fibrom gibi benign lezyonlar yanında, normal lokalizasyonunda tiroid bezi izlenmediği için atipik görünümde lingual ektopi gösteren tiroid dokusu da düşünüldü.

Her iki hastanın tiroid fonksiyon testleri hipotiroidi ile uyumlu olup operasyonda kitleler tamamen çıkarıldı. Patolojik incelemelerinde multinodüler guatr saptandı. İkinci olguda histopatolojik olarak gland parankiminde dejenerasyon, yoğun hemoraji ve nekroz alanları saptandı.

Tartışma

Lingual tiroid, tiroid bezinin ektopik yerleşimi ile kendini gösteren gelişimsel bir anomalisidir. Tiroid bezi, embriyonel dönemde foramen sekumdan gelişmekte; larinks

ve hyoid kemiğin önünden veya arkasından geçerek inferiorda, trakeanın önündeki normal yerine ulaşmaktadır. Foramen sekumdan inferiora göç sırasındaki anomali tiroid glandının ektopisi ile sonuçlanır. Ektopik doku, %90 oranında foramen sekumda olup lingual tiroid olarak adlandırılmaktadır (5). Tiroid bezi fonksiyonlarını çoğunlukla bu ektopik doku sağlar ve başka bir tiroid dokusu saptanamaz (6). Ektopi, foramen sekum dışında, tiroidin normal yerine göçü sırasında izlediği yolda herhangi bir bölgede olabilmektedir. Ektopik tiroid, nadiren de mediastinal yerleşim göstermektedir (6-9). Lingual tiroid, olguların önemli bir kısmında hastanın tüm tiroid dokusunu içerir, ancak nadiren lingual tiroid dışında başka yerlerde de tiroid dokusu bulunabilir. Hatta çift ektopi dahi görülebilir. Bu durumlarda tanı biraz daha karmaşık hale gelebilir (10).

Hastalar genelde 20'li yaşlarda tanı

almakta olup kadınlarda daha yüksek oranda karşılaşılmaktadır. Her iki olgumuz da kadın, ancak semptomatik hale gelmeleri gecikmişti. Önceki çalışmalarda düşük oranda (%14) hipotiroidizm görüldüğü bildirilmiş olup (11), her iki olgumuz da lokal bulgular yanı sıra hipotiroidizm yakınmaları ile başvurmuş ve hipotiroidizm tiroid fonksiyon testleri ile doğrulanmıştır. Ergenlik ve gebelik gibi tiroid hormonlarına ihtiyacın arttığı dönemlerde lingual tiroidin hacminin artması ile semptomatik hale geldiği bilinmektedir. Olgularımızdan birinde de semptomlar gebelik sonrasında görülmüştür.

Bu anomalinin tanısında US, BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. US'de multinodüler guatr'a ait bulgular saptanırken, BT'de dil kökü veya ektopik dokunun yerleştiği lokalizasyonda yoğun kontrast tutan kitle saptanabilir(11). Olgularımızdan ilki bu görünümü

me uyarken diğerinde patolojik kontrastlanma saptanmamış ve atipik görünüm ortaya çıkmıştır. Patolojide dejenerasyon, hemoraji ve nekroz alanları saptanmış ve BT'deki hipodens görünümün buna bağlı olduğu düşünülmüştür. Yayınlanmış bir başka olguda hastaya MR incelemesi yapılmış MR'nin multiplanar özelliği ve yumuşak dokulardaki başarısından yararlanılmıştır (1).

Kitlenin ayırıcı tanısında adenom, fibrom, tiroglossal kanal kisti ve bu bölgede yerleşimli maligniteler akla gelmelidir. Özellikle ikinci olgumuzdaki atipik görüntüye rağmen duvar kalsifikasyonu, normal yerinde tiroid dokusunun olmaması, hipotiroidi bulguları gibi ipuçları lingual tiroidi ön sıralarda düşünmemizi sağlamıştır. Her iki olgumuzda da patolojide maligniteye rastlanmamıştır.

Semptomatik olguların tedavisi cerrahidir. Ancak başka tiroid dokusu saptanmamışsa, ototransplan-

tasyon yapılması önerilmektedir. Literatürde, ototransplantasyon yapılmış olgularda greft, tiroid fonksiyon testleri ve sintigrafi ile değerlendirilerek başarılı olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik hastalarda ötiroid aşamada tedaviye gerek yoktur (13,14). Her iki olgumuzda da cerrahi eksizyon yapılmış ancak ilk olgumuzda ototransplantasyon yapılmış diğerinde ise dokunun uygun olmaması nedeni ile yapılamamıştır. Transplantasyon yapılan olgu bir yıl takip edilmiş, tiroid fonksiyon testleri ve sintigrafi ile yapılan kontrollerde greftin tutmadığı saptanmıştır.

Hemen hemen tüm yayınlanmış olgular lingual tiroid dokusu şeklinde ektopiyi tanımlamaktadır. Günlük pratikte multinodüler guatr en sık karşılaşılan patolojilerden birisi iken, literatürde şimdiye kadar yayınlanmış lingual tiroid dokusunda multinodüler guatr ile ilgili sadece iki olgu bulunması şaşırtıcıdır.

KAYNAKLAR

1. Unal O, Arslan H, Ipeksoy U, *et al.* A Case Report: Lingual Multinodular Goiter. *Turk J Diagn Intervent Radiol* 2001; 7:346-349
2. Tjepolt C, Gruning T, Kuhne A, *et al.* Thyroid gland carcinoma with hyperthyroidism 16 years after radioiodine therapy for a lingual goiter. *Nuklearmedizin* 2001;40:12-4
3. Jordan J, Piotrowski SM. Mycosis infection (candidiasis) of the lingual thyroid gland. *Otolaryngol Pol* 1998;52:105-9
4. Lee CC, Chen CY, Chen FH, *et al.* Imaging of huge lingual thyroid gland with goitre. *Neuroradiology*. 1998; 40:335-7
5. Wertz ML. Management of undescended lingual subhyoid thyroid glands. *Laryngoscope* 1974; 84:507-521
6. Skolnik EM, Yee KF, Golden TA. Transposition of the lingual thyroid. *Laryngoscope* 1976; 86:785-791
7. Ozunlu A, Onder T, Kose T, *et al.* Ektopik tiroid dokusu. *KBB Dergisi* 1995; 2:79-82
8. Osma Ü, Tekin M, Topçu İ, *et al.* Lingual tiroid. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi* 1997; 4:168-170.
9. Gelfand RA. Thyroid. In: Putman CE, Ravin CE, eds. *Textbook of diagnostic imaging*. 2nd ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1994; 1458-1468
10. Huang TS, Chen HY. Dual thyroid ectopia with a normally located pretracheal thyroid gland: Case report and literature review. *Head Neck*. 2007 Mar 14; [Epub ahead of print]
11. Lore JM. *Atlas of head and neck surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1988; 780-781
12. Willinsky RA, *et al.* Computed tomography of lingual thyroid. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:182-183
13. Minuto FM, Fazzuoli L, Rollandi GA, *et al.* Successful autotransplantation of lingual thyroid: 37-year follow-up. *Lancet* 1995; 346:910
14. Nishiyama K, Yamanaka J, Hiroshimaya T, *et al.* Autotransplantation of ectopic lingual thyroid: a case report. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2000; 103:770-3

Progresif Ossifikan Fibrodisplazi: Olgu Sunumu

Fibrodysplasia Ossificans Progresiva: A Case Report

Uğur Toprak, Zeynep Erhuner, Alper Nadir Selvi, Eşref Paşaoğlu, Mehmet Alp Karademir

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Her iki omuz ekleminde hareket kısıtlılığı ve hafif ağrı yakınması ile başvuran 6 yaşındaki kız çocuğunun fizik muayenesinde, omuz eklemleri çevresinde sert, hafif ağrılı endurasyonlar ve omuz eklemlerinde hareket kısıtlılığı saptanmıştır. Ayrıca sol ayak başparmağında halluks valgus deformitesi ile sağ el metakarpaları lokalizasyonunda kemiklerde büyüme tespit edilmiştir. Röntgen ve bilgisayarlı tomografide göğüs duvarı ile omuz eklemleri çevresinde heterotopik ossifikasyonlar izlenmiştir. Bulguları ile tipik progresif ossifikan fibrodisplazi olgusu röntgen ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri eşliğinde sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Progresif Ossifikan Fibrodisplazi, myozitis ossifikans, kas iskelet sistemi hastalığı, kas hastalığı, bağ dokusu hastalığı

Physical examination of a 6-year old girl who complains about scantness of movement and mild pain reveals tough, slightly painful indurations around both shoulder joints and restriction of shoulder movement. Additionally, hallux valgus in the left toe and enlargement of bones around right metacarpal region were detected. Heterotopic ossifications in thorax wall and around shoulder joints were seen on X-ray and computed tomography. A typical case of progressive ossificant fibrodysplasia is presented with X-ray and computed tomography images.

Key Words: Fibrodysplasia ossificans progressiva, Myositis Ossificans, Musculoskeletal Disease, Muscular Disease, connective tissue disorder

Progresif ossifikan fibrodisplazi (POF), el ve ayak başparmaklarının konjenital malformasyonları; gövde ve ekstremitelerde yumuşak dokularının progresif heterotopik ossifikasyonu ile karakterize, nadir, dominant kalıtılan bir bağ dokusu hastalığıdır.

Ossifikasyonlar tipik olarak ilk dekatta görülmeye başlar; eklemlerde ilerleyici ankiloz ve ciddi hareket kısıtlılığı ile sonuçlanır. Dünyada altı yüzden fazla olgu bildirilmiş olup şu anda etkili bir tedavi veya korunma yöntemi bulunmamaktadır. Özellikle kalsifikasyonların henüz başlamadığı erken dönemde, sıklıkla yumuşak doku sarkomu veya fibromatozis gibi yanlış tanıları konulabilir, tanı oldukça gecikebilir ve gereksiz, belki de hayatı tehdit eden tedavilere neden olabilir.

lir ve gereksiz, belki de hayatı tehdit eden tedavilere neden olabilir.

Bu yazıda, yakınmaları ve bulguları omuz eklemi çevresinde başlayan, POF tanısı alan altı yaşında bir kız olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Her iki omuz ekleminde hareket kısıtlılığı ve hafif ağrı yakınması ile hastanemize başvuran 6 yaşındaki kız çocuğunun yapılan fizik muayenesinde, omuz eklemlerinde solda posterior, sağda ise anterior komşuluğunda; sert, hafif ağrılı endurasyonlar saptandı. Solda belirgin olmak üzere her iki omuz

Başvuru tarihi: 27.05.2007 • Kabul tarihi: 03.09.2007

İletişim

Uğur Toprak
Ankara Numune Hastanesi
Talatpaşa Bulvarı, Samanpazarı, Ankara
Tel : (312) 508 44 43
E-posta adresi : toprakugur@yahoo.com



Şekil 1. Humerus çevresinde yumuşak doku içerisinde ossifikasyonlar izlenmektedir.



Şekil 2. Humerus çevresinde ve humerustan toraks duvarına, skapular bölgeye uzanan ossifikasyonlar izlenmektedir.

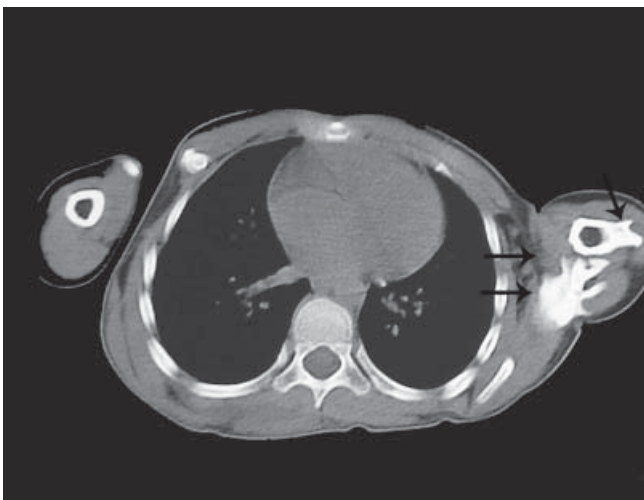
ekleminde hareket kısıtlılığı izlendi. Ayrıca sol ayak başparmağında halluks valgus deformitesi ile sağ el metakarpları lokalizasyonunda kemiklerde büyüme tespit edildi. Hastanın öyküsünde özellik bulunamadı.

Hastanın röntgenogramlarında, sol humerus çevresinde, sol skapulohumeral, sağ humerotoraksal ossifikasyonlar izlendi (Şekil 1,2).

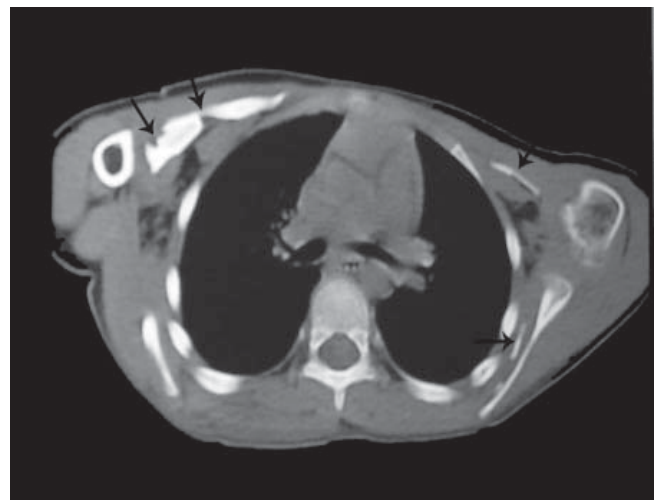
Bilateral omuz eklemi bilgisayarlı

tomografik (BT) incelemesinde; solda posteriora skapula inferomedial kenar komşuluğundan başlayarak humerus proksimal metafiz posterioruna uzanan, sağda ise göğüs ön duvarında klavikula alt komşuluğundan başlayarak yine humerus proksimal metafizi anterior komşuluğuna uzanan olmak üzere, kemiklerle yakın komşulukta ancak belirgin bağlantısı bulunmayan, düzensiz, yer yer boynuzsu uzantıları bulunan kalsifiye bloklar dikkati çekti. Bu iki lezyon dı-

şında, toraks duvarı kas planları arasında daha küçük birkaç adet benzer karakterde lezyon saptandı (Şekil 3). Hastanın yaşı, kalsifiye lezyonların lokalizasyonu-uzanımı ve özellikle fizik muayenedeki metakarp ve ayak başparmağı bulguları ile birlikte yorumlandığında; görünüm öncelikle progresif ossifikan fibrodizplazi açısından anlamlı bulundu. Ayrıca sol skapula ve humerus başında osteokondrom ile uyumlu kemik lezyonları da dikkati çekti (Şekil 4).



Şekil 3. Bilateral toraks ön duvarında ve sol skapula çevresinde kas planları arasında ossifikasyonlar izlenmektedir (oklar).



Şekil 4. Sol humerus ve skapulada, osteokondrom ile uyumlu boynuzsu çıkıntılar (oklar) ve sağ kolda, sağ hemitoraks ön duvarında yumuşak doku planlarında ossifikasyonlar izlenmektedir

Sol omuzda ileri düzeydeki hareket kısıtlılığı nedeni ile sol omuz komşuluğundaki lezyon total eksize edildi. Lezyonun patolojik incelemesinin trabeküler-lameller kemik olarak gelmesi üzerine basit yumuşak doku kalsifikasyonları ile metastatik ve distrofik kalsifikasyonlar ekarte edildi ve tanı doğrulandı.

Tartışma

POF nadir, otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır (1). Çoğu olgu spontan mutasyonlar sonucu oluşur (2). İlk tanımlandığından bu yana, dünyada altı yüzden fazla olgu bildirilmiştir (3). Defektif gen kromozomu 4q27-31'de haritalanmıştır (3). Etkilenmiş hastalar, benzersiz klinik özelliklere rağmen, sıklıkla çocukluk döneminde yanlış tanı almaktadır (4).

Ektopik ossifikasyon başlangıcından sonra tanının konmasındaki gecikmenin değişik bildirimlerde yaklaşık üç yıl olduğu belirtilmektedir (1). Özellikle ayak başparmağı kısalığı olmak üzere, konjenital iskelet malformasyonları varsa, herhangi bir yumuşak doku lezyonu oluşmadan, doğumda POF'den şüphelenilebilir (4).

Olgumuzda, başparmak boyu normal olduğundan hareket kısıtlılıkları başlayana kadar tanı alamamıştır.

En karakteristik iskelet malformasyonu, falanksların sinostozuna bağlı başparmak kısalığı ve halluks valgus

deformitesidir (3). Birçok çocukta el başparmağında benzer malformasyonlar vardır (3). Bizim hastamızda sinostoz ve kısalık olmayıp valgus deformitesi mevcuttu ancak olguların % 95'inde ayak başparmağında malformasyonlar bulunmaktadır (1).

En erken semptom, özellikle baş ve boyun çevresinde oluşan ağrılı subkütan nodüller ve kitlelerdir. Dorsal paraspinal kaslar, omuzlar ve dirsekler de ilk tutulum yerleri olabilir. Daha sonra pelvis ve alt ekstremiteler etkilenir. Akabinde; kaslarda, ligamentlerde, toraksın tendonları ve fasyalarında; beceriksiz yürümeye, düşmeye, fraktürlere, göğüs ekspansiyonunda restriksiyon ve solunum problemleri ile sonrasında pnömoniye neden olan yaygın ossifikasyon ile büyük eklem bulguları (omuz, kalça vs) görülür (5). Ek radyolojik bulgular arasında, hipotoni ve nadiren encondromlara bağlı olarak görülen kısalmış ve genişlemiş femur boynunda pseudo-eksositozlar (2), gecikmiş iskelet matürasyonu, belirgin kalkaneal spur ve geniş epifizlerdir. Ek olarak hastalığın sinovyal kondromatozis ile de bağlantılı olduğu bildirilmiştir (3). Fasyal kaslar, dilin düz kasları, larinks, gastrointestinal trakt (solid organlar dahil) ve diafragma korunur (5).

Direkt radyografide ossifikasyonlar görülmeden önce kemik taramalarında anormallik saptanır. Galyum 67 sitrat ve Tc-99-difosfonat gibi kemik görüntüleme ajanları myozitis ossifikansı lokalize eder. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik re-

zonans görüntüleme kas ve fasiyal katmanlardaki kalınlaşmayı direkt radyografiden daha erken belirleyebilir. Ultrasonografi, kaslar ve bağ dokusu içindeki yumuşak doku kitle lezyonlarındaki artmış ekojenik materyali gösterir. Bununla birlikte, bu görüntüleme yöntemleri konvansiyonel radyografiden pahalıdır. İlerleyen mineralize kitlesi olan hastalarda, radyografik ayırıcı tanıda dermatomyozit, tümoral kalsinozis, bazı kemik ve yumuşak doku sarkomları ile fibromatozis sayılabilir (2). Özellikle servikal vertebra korpuslarında anteroposterior büyümenin kısıtlılığı Klippel-Feil sendromundaki bulgularla karışabilir (5). En erken histopatolojik bulgu, iskelet kası ölümü ve yerini vaskülarize fibroproliferatif yumuşak dokunun almasıyla devam eden yoğun perivasküler lenfositik infiltrasyondur. Heterotopik kemik oluşumu için, yumuşak dokuda hızlı bir encondral proses görülür (3). Ancak yumuşak doku sarkomu veya fibromatozis gibi yanlış histolojik tanı, uygun olmayan tedaviye neden olabilir (6).

Bu hastalık için herhangi bir tedavi yoktur. Kortikosteroidler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, etidronat, varfarin, radyoterapi ve cerrahi denenmiştir ancak hiçbir etkili olmamıştır (4). Erken tanı, heterotopik ossifikasyonu şiddetlendiren gereksiz biyopsileri önler. POF tanısı konduktan sonra, intramüsküler enjeksiyon ve dental blok için kullanılan lokal anestetiklerden kaçınılmalı, hasta travmadan korunmalıdır (3,7).

KAYNAKLAR

1. Kocyigit H, Hizli N, Memis A, et al, Memis A. A severely disabling disorder: Fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Rheumatol 2001; 20:273-5
2. Magryta CJ, Kligora CJ, Temple HT, Malik RK. Clinical presentation of fibrodysplasia ossificans progressiva: pitfalls in diagnosis. J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21:539-43

3. Mahboubi S, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva. Pediatr Radiol 2001; 31:307-14
4. Yazdi HR, Rahmani M. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Report of a case. Iran J Radiol 2003; 1:97-100
5. Norman A. Radiology (Diagnosis, Imaging Intervention). In: Taveras J, Ferrucci JT. Myositis Ossificans and Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Philadelphia: Lip-

pincott-Raven; 1996.p 6-9

6. Kaplan FS. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: Clinical lessons from a rare disease. Clin Orthop Relat Res 1998; 346:7-14
7. Peterson IJ. Severe restriction in jaw movement after routine injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Int J Oral Maxillofac Surg 1996; 81:21-25

Iliac Arteriovenous Fistula Secondary To Iliac Aneurysm Rupture: Multidetector Computed Tomographic Angiography Findings

İliyak Anevrizma Rüptürüne Sekonder Gelişen İliyak Arteriyovenöz Fistül: Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi Bulguları

Aysel Türkvatan, Tülay Ölçer, Turhan Cumhur

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Iliac arteriovenous fistula occurring as a complication of spontaneous rupture of an atherosclerotic iliac aneurysm is extremely rare. Early diagnosis is important as it allows immediate intervention. Herein, we present the imaging findings of iliac arteriovenous fistula complicating iliac artery aneurysm which was diagnosed immediately using multidetector row CT angiography.

Key Words: *iliac artery, arteriovenous fistula, multidetector computed tomography*

Aterosklerotik iliyak arter anevrizmasının spontan rüptürüne sekonder olarak gelişen iliyak arteriyovenöz fistül oldukça nadir görülen erken tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Biz burada multidedektör bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile kısa zamanda tanı alan iliyak arteriyovenöz fistül olgusunun görüntüleme bulgularını sunduk.

Anahtar Kelimeler: *iliyak arter, arteriyovenöz fistül, multidedektör bilgisayarlı tomografi.*

Iliac artery aneurysms mostly occur in association with abdominal aortic aneurysms, either as an extension of the aortic aneurysm to the common iliac artery or as a separate aneurysm of the iliac artery (1). In addition, one third of the patients have contralateral iliac aneurysms (2). Spontaneous rupture of iliac arterial aneurysm into the iliac venous system is less common (3). Iliac arteriovenous fistula is a life-threatening condition that requires immediate diagnosis and treatment.

We report a case of iliac arteriovenous fistula complicating iliac artery aneurysm which was diagnosed preoperatively using multidetector row computed tomographic (MDCT) angiography. This report underlines the significant role of MDCT angiography as the first imaging method in thoracoabdominal vascular emergencies.

Case Report

A 70-year-old man presented to the emergency room complaining of acute onset of lower abdominal pain and shortness of breath. Physical examination revealed a pulsatile mass in the abdomen accompanied by a thrill and bruit, suggestive of an aneurysm and right lower extremity edema. Electrocardiography showed sinus tachycardia at 103 beats/min, and normal P-waves. His blood pressure was 90/35 mmHg. Thoracoabdominal MDCT was immediately performed with suspicion of aortic aneurysm rupture.

A thoracoabdominal MDCT angiography was performed using a 16-row multislice CT (Light-speed Ultra, GE medical System, WI, USA). Patient was examined while supine and all images were acquired during a single breathhold of 12 sec

Received: 28.09.2007 • Accepted: 01.03.2007

Corresponding author

Aysel Türkvatan

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı
Sıhhiye, Ankara

Phone : +90 (312) 306 16 71

E-mail address : aturkvatan@yahoo.com

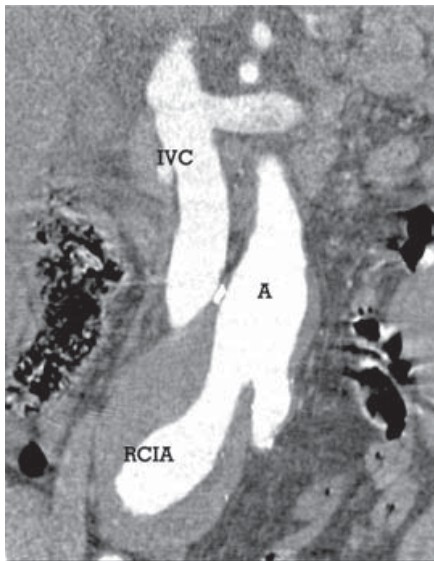


Figure 1: Coronal MPR image shows a 5 cm diameter aortic aneurysm immediately followed by 6.6 cm diameter right common iliac artery aneurysm. The slightly enlarged inferior vena cava appears simultaneously isodense with the aorta and both common iliac arteries due to left-to-right shunt. (IVC: inferior vena cava, A: aorta, RCIA: right common iliac artery)

duration, extending from base of the neck to the groin. Imaging parameters were as follows: 120 kV,

400 mA, 16x1.25 mm collimation, speed 27.5 mm/rot, rotation time 0.5 sec, pitch value of 1.375:1. After determining the contrast agent transit time using the smart prep bolus technique, we acquired image data during an intravenous injection of 120 ml of iodinated contrast agent iopromid (Ultravist 370, Schering, Berlin, Germany) at a rate of 4 ml/sec. For 3-dimensional image reconstruction, the raw CT data were processed on a separate workstation (Advanced Workstation 4.2, GE Medical System, WI) with multiplanar reformatting (MPR), maximum intensity projection (MIP) and volume rendering (VR).

MDCT angiography demonstrated a 5 cm diameter infrarenal aortic aneurysm immediately followed by right common iliac artery aneurysm in 6.6 cm diameter and left common iliac artery aneurysm in 3 cm diameter (Figure 1). The right common iliac artery aneurysm had directly fistulized into right common iliac vein th-

rough a well identifiable fistulous communication at the length of 3 cm and diameter of 2.2 cm from the posterolateral aspect of the aneurysm wall (Figure 2). Early enhancement of the enlarged inferior vena cava and both common iliac veins and retrograde flow to the renal and iliac veins were detected on CT. Additionally, right pleural effusion, right atrial and ventricular enlargement associated with cardiac failure and delayed opacification of the renal cortex probably associated with renal failure were detected (Figure 3).

The patient underwent emergency operation. Aortailiac aneurysm was repaired with an aortailiac bifurcation prosthesis and iliac arteriovenous fistula was closed with a patch. His postoperative course was uncomplicated.

Discussion

Trauma seems to be the main cau-

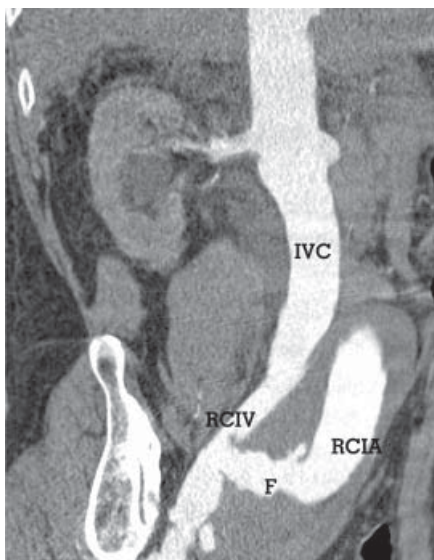


Figure 2A: Coronal oblique MIP image shows the right common iliac artery aneurysm directly fistulizes into the right common iliac vein through a well-identifiable 2.2 cm diameter fistulous communication.

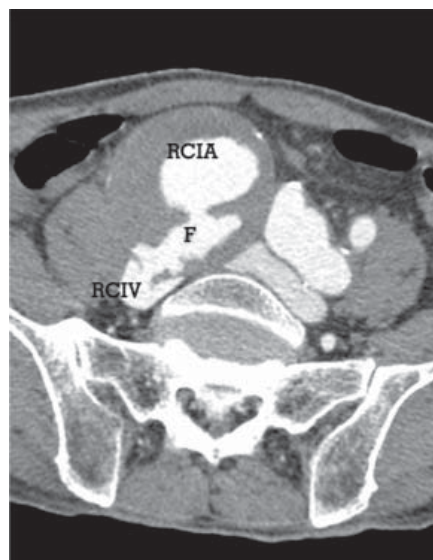


Figure 2B: Axial image shows the fistulous communication between right common iliac artery and vein. In addition, the left common iliac artery aneurysm is also seen.

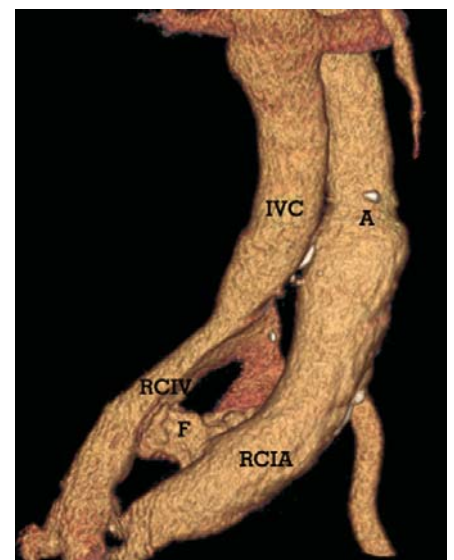


Figure 2C: Volume rendering image shows iliac arteriovenous fistula. IVC: inferior vena cava, A: aorta, RCIA: right common iliac artery, RCIV: right common iliac vein, F: fistula)

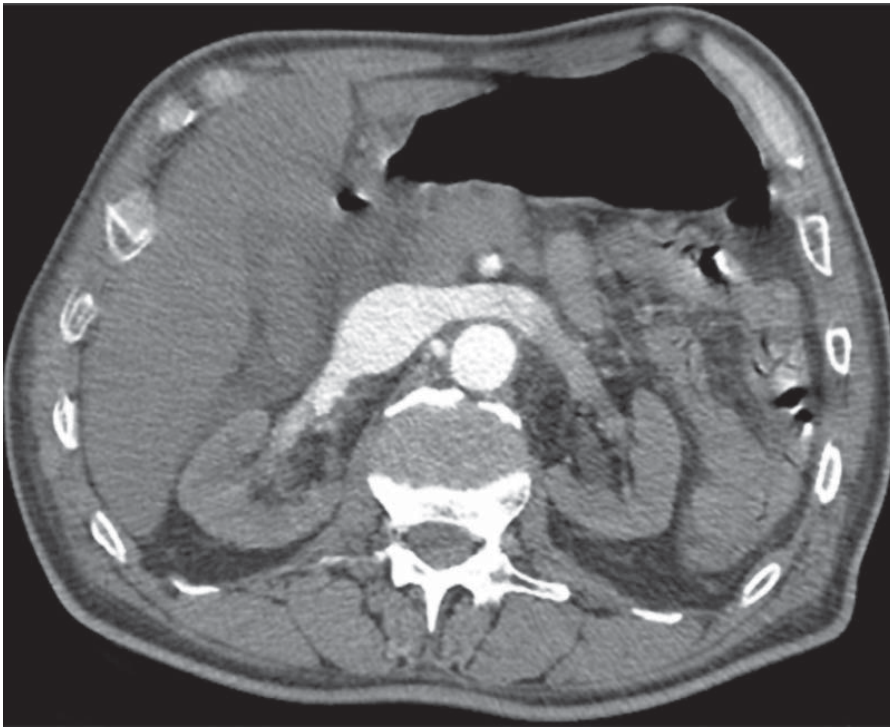


Figure 3: Axial view at the level of the renal veins during the arterial phase showing delayed opacification of the renal cortex and retrograde flow to the renal veins.

se of arteriovenous fistula between iliac artery and vein (1). It results from gun shot wounds, stab wounds, seat belt trauma and iatrogenic injuries in 84% of patients (4). Iatrogenic injury to major retroperitoneal vessels producing an arteriovenous fistula is also a well-described complication of lumbar disc surgery (5). Only in remaining 16% of patients is it secondary to spontaneous rupture of an iliac aneurysm (6). In contrast, 80% of all aortacaval fistulas result from aneurysmal rupture (7). Spontaneous perforation has been described secondary to atherosclerotic or infective (tuberculosis, syphilis, mycotic) aneurysm formation (8). Rare causes include Marfan's syndrome, Takayasu's arteritis, Ehlers-Danlos disease. Rarely, neoplasms may also cause a fistula by erosion of adjacent arterial and venous structure (3).

The classical clinical triad for aorta-iliac aneurysm with fistula consists

of severe low back or abdominal pain, pulsatile abdominal mass, and machinery-like bruit. This triad is complete in only 50-80% of patients (7). Other clinical signs are various and represent consequences of the physiologic derangements of the fistula and the left-to-right shunt (9). Fulminant onset high-output cardiac failure that does't respond to medical treatment may result from decreased peripheral resistance that induces a sharp secondary increased cardiac output (10). A large volume left-to-right shunt causes increased venous return leading to venous hypertension and then to passive venous congestion, hepatomegaly, ascites, or severe induced portal hypertension resulting in upper gastrointestinal bleeding. Lower extremity edema, pulsatile venous dilatation and scrotal edema, priapism, rectal bleeding and vesical bleeding may be seen (9). Renal failure is not uncommon and is most likely caused by the

decreased mean arterial pressure and increased venous pressure in the renal vessels which reduces the glomerular filtration (3). Pulmonary embolization is rare and is thought to be due to the embolic material or atheroma from within the aneurysm (paradoxical embolism) or thrombus and clot from the major veins compressed by the aneurysm (1).

Preoperative diagnosis of spontaneous iliac arteriovenous fistula is difficult because the classical triad of abdominal pain, pulsatile lower abdominal mass and abdominal bruit may be absent in up to 50% of patients and may be masked by less specific additional symptoms such as dyspnea, cardiac failure, pain and edema of the legs, or various hemorrhagic complications (7,9). In our patient there were mixed symptoms and signs of high output cardiac failure, renal failure and peripheral venous hypertension.

The diagnosis of iliac arteriovenous fistula often made on the basis of imaging, such as Doppler ultrasound, helical CT, MDCT, MR angiography and conventional angiography.

Ultrasonography has also been used the diagnose of aortailiac arteriovenous fistula. It readily depicts aneurysms and sometimes detects dilatation of the inferior vena cava. Doppler interrogation can show arterialized wave forms in iliac vein and inferior vena cava. Color imaging can demonstrate turbulent, mixed arterial and venous flow at the fistula (11). Unfortunately, the acoustic window of ultrasonography is frequently limited by superimposed bowel gas.

Traditionally, the aneurysm is diagnosed by angiographic demon-

tration. This technique provides anatomical details of the aneurysm and clearly outlines the aortic branches and their relationship to the aneurysm. But the early changes in the arterial wall and the periaortic soft tissue are not detected on angiography (8).

MDCT angiography has become an important technique in the evaluation of the vascular system and has already been proven to yield high accuracy in the assessment of the abdominal aorta and its major branches. In combination with 3D image reconstruction techniques, it may be used to clarify complex vascular anatomies. MDCT angiography is the modality of choice for assessment of emergent abdominal vascular conditions because it enables the acquisition of high spatial resolution volumetric image data during a single breathhold. Unlike catheter angiography, MDCT angiography not only

depicts the vessels but also allows direct visualization of associated perivascular abnormalities and assessment of perfusion in adjacent organs (12,13).

While MDCT angiography is an excellent modality for identifying aortailiac arteriovenous fistulas, MR angiography offers an important alternative, particularly in patients with contraindications to iodinated contrast material (14,15). However, diagnosis of fistula might be impossible due to flow artifacts (15).

CT findings of iliac arteriovenous fistula include early enhancement of the venous system, equivalent and simultaneous to that of the aorta and iliac artery, due to rapid contrast flow from the arterial to venous system, loss of the normal anatomic space between the iliac artery and vein and rarely direct visualization of the abnormal com-

munication between the artery and vein. Other possible related findings include distention of the inferior vena cava, iliac veins and renal veins, and retrograde flow to the renal and iliac veins (8,11,13). Delayed opacification of the renal cortex, probably due to the association of reduced renal perfusion owing to decreased diastolic arterial pressure associated with increased venous pressure in the renal veins may be seen (13).

In conclusion, MDCT angiography, a fast, safe and noninvasive imaging technique, should be preferred as the first imaging modality for diagnosis of acute thoracoabdominal vascular conditions, since it enables the acquisition of high spatial resolution volumetric image data during a single breathhold and not only depicts the vessels but also allows direct visualization of associated perivascular abnormalities.

REFERENCES

1. Vallina EA, Perez MA, Pascual MF, et al. Iliac arteriovenous fistula secondary to iliac aneurysm rupture associated with pulmonary embolism and anuria. *Ann Vasc Surg* 2000;14:170-3
2. Morrow C, Lewinstein C, Ben-Menachem Y. Spontaneous iliac arteriovenous fistula. *J Vasc Surg* 1987;6:524-7
3. Gregoric ID, Jacobs MJ, Reul GJ, et al. Spontaneous common iliac arteriovenous fistula manifested by acute renal failure: a case report. *J Vasc Surg* 1991;14:92-7
4. Zajtchuk R, Yacoub M, Kittle CF. Spontaneous arteriovenous fistula between the right common iliac vessels. *Surgery* 1971;69:194-200
5. Franzini M, Altana P, Annessi V, et al. Iatrogenic vascular injuries following lumbar disc surgery: case report and review of the literature. *J Cardiovasc Surg* 1987;28:727-30
6. Weimann S, Flora G. Primary arteriovenous fistula between the common iliac vessels secondary to aneurysmal disease. *Surgery* 1987;102: 91-5
7. Fenster MS, Dent JM, Tribble C et al. Aortacaval fistula complicating abdominal aortic aneurysm: case report and literature review. *Cathet Cardiovasc Diag* 1996; 38: 75-9
8. Alarcon M, Quiroga S, Sebastia MC, et al. Arteriovenous fistula secondary to iliac mycotic aneurysm: helical CT findings. *Abdom Imaging* 2000;25:55-8
9. McAuley CE, Peitzman AB, de Vries EJ, et al. The syndrome of spontaneous iliac arteriovenous fistula: a distinct clinical and pathophysiologic entity. *Surgery* 1986; 99:373-7
10. Turse JC, Dunlap DB. Spontaneous arteriovenous fistula between the left common iliac artery and iliac vein. *Am J Med Sci* 1989;297:190-2
11. Subber SW, Russ PD, Whitehill TA, et al. Diagnosis and localization of spontaneous aortacaval fistula by computed tomography with angiographic confirmation: case report. *Can Assoc Radiol J* 1998;49:35-8
12. Frauenfelder T, Wildermuth S, Marincek B, et al. Nontraumatic emergent abdominal vascular conditions: advantages of multi-detector row CT and three-dimensional imaging. *Radiographics* 2004; 24:481-96
13. Coulier B, Tilquin O, Etienne PY. Multidetector row CT diagnosis of aortacaval fistula complicating aortic aneurysm: a case report. *Emerg Radiol* 2004;11:100-3
14. Wang EA, Lee MH, Wang MC, et al. Iatrogenic left iliac-caval fistula: imaging and endovascular treatment. *AJR* 2004; 183:1032-4
15. Schott EE, Fitzgerald SW, McCarthy WJ, et al. Aortacaval fistula: diagnosis with MR angiography. *AJR* 1997;169:59-61