



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Editör

K. Osman Memikoğlu

Yardımcı Editör

Ayhan Cömert
Elif Ünal İnce
Volkan Genç
Z. Ceren Karahan

Yabancı Dil Editörü

Zeynep Zeren Atayurt Fenge

İstatistik Editörü

Yasemin Yavuz

Önceki Editörler

Yücel Kanpolat
Çetin Erol
Aydın Yağmurlu

Danışma Kurulu

Gülay Aral Akarsu
Serdar Aksöyek (Ankara/Türkiye)
Serap Akyürek
Neriman Defne Altıntaş
Aşkın Ateş
Banu Aygün (New York/USA)
Pelin Arıbal Ayrıl
Eren Berber (Cleveland/USA)
Melih Bozkurt
Özlem Selvi Can
Ayten Kayı Cangır
Vesile Şentürk Cankorur
Gürol Cantürk
Koray Ceyhan
Şevki Çelen (Ankara/Türkiye)
Metehan Çiçek
Necmi Değer (Antalya/Türkiye)
Meral Demirören
Handan Dinçaslan
Figen Doğu
Ruhan Düşünsel (Kayseri/Türkiye)
Numan Ekim (Ankara/Türkiye)
Esra Erdemli
Çetin Erol
Georg Feigl (Graz/Austria)

Aylin Okçu Heper
David Kachlik (Prague/Czech Republic)
Aydın Karaaslan
Cansın Tulunay Kaya
Göksal Keskin
Musa Kazım Onar (Samsun/Türkiye)
Zeynep Pınar Önen
Süreyya Özbek (İzmir/Türkiye)
Çağdaş Özdöl
Enver Özgencil
Ozan Özgürsoy
Enis Özyar (İstanbul/Türkiye)
Onur Polat
Mark E. Rosenberg (Minnesota/USA)
Mustafa F. Sargon (Ankara/Türkiye)
Şükrü Sindel (Ankara/Türkiye)
Filiz Şimşek Orhon
Necmettin Tanrıöver (İstanbul/Türkiye)
A. Selda Tekiner
Lale ŞatiroğluTufan
Nuran Türkçapar
Serenay Ülkar
Ali Abbas Yılmaz
Cabir Yüksel

Yayın Sahibi: Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Yazışma Adresi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara
Tel : (312) 595 82 07
Faks : (312) 3106370

E-posta : tip.fakultesi.mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr
tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Abone Adresi

Ankara Tıplılar Vakfı İktisadi İşletmesi, Talatpaşa Bulvarı No: 113/46, ANKARA

Tel.: (312) 310 69 39-40 - E-posta: anktipvakfi@yahoo.com.tr

Yılda 3 sayı yayımlanır (Nisan, Ağustos, Aralık). Dergide yayımlanan yazıların yazarları dergiye abone olmaya davetlidir.

Ekbaskı (Reprint) ücretlidir. Reprint ücreti makalenin sayfa adedi ve reprint adedine göre yazarlara ve makale kabul yazısı ile bildirilir.

Yönetim Yeri: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Yayın Türü: Yerel süreli yayın

TÜBİTAK Ulakbim TR-Dizin tarafından dizinlenmektedir.

Baskı Yeri

Ankara Üniversitesi Basımevi
İncitaşı Sokak No:10 06510 Beşevler / ANKARA
Tel: 0 (312) 213 66 55
Basım Tarihi:

GENEL BİLGİLER

1. **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası**, temel, dahili, cerrahi tıp bilimleri ve tıp eğitimi alanında yapılmış özgün çalışma, davetli derleme, olgu sunumu, kısa bildiri, editöre mektup, tarihsel kesit kategorilerinde yayın kabul etmektedir. Çalışmalar özgün, bilimsel açıdan yüksek nitelikli ve kaynak gösterilebilir özellikte olmalıdır.
2. Mecmuamız, yılda üç sayı olarak yayınlanır.
3. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bünyesinde düzenlenen veya yayın kurulunun kabul ettiği bilimsel organizasyonlara ait sözlü/poster sunumlarına ait özetler, sayı eki olarak yayınlanabilir.
4. Yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Yazılarda bildirilen görüşler ve sonuçlar yazarlara aittir. Daha önce kongrede sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını herhangi bir nedenle dergiden çekmek isteyenlerin bir yazı ile başvurmaları gerekir. Yayın komisyonu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeye uymayı kabul ettiklerini varsayar.
5. Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların telif hakları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'na aittir. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.
6. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yazıların Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. (www.tdk.gov.tr) İngilizce gönderilen yayınlar İngilizce dil ve yazım kuralları açısından İngilizce dil danışmanı tarafından değerlendirildikten sonra hakemlere gönderilir. Danışmanın dil açısından yetersiz bulunduğu İngilizce yayınlar yayın sahiplerine düzenleme veya Türkçeye çevrilmesi için geri gönderilir.

YAZIM KURALLARI

1. Gönderilen makalelerin içeriği Uluslar arası Tıp Dergileri Editörleri Komitesince yayınlanan ve Aralık 2014 tarihinde güncellenen "Biyomedikal Dergilerde Yayınlanacak Makalelerde Uyulması İstenen Standart Kurallar" başlıklı makalede belirtilen özellikleri taşımalıdır. Bu makalenin orijinaline www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.
2. Yayının araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması yazarların sorumluluğundadır. Araştırmanın gerektirdiği

insan/hayvan deneyleri etik kurul onayının makalenin Materyal ve Metod Bölümünde belirtilmesi gereklidir.

3. .Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.
4. Farmösötik ürünler jenerik veya ticari isimleri ile belirtilebilir. Ticari isimler büyük harf ile yazılmalı, ismin arkasından üretici firma adı ve şehir/ülke bilgisi parantez içerisinde yazılmalıdır.
5. Tüm yazarların bilimsel makalenin hazırlanmasında katkı sahibi olması gereklidir. Sorumlu yazar, araştırmacılar arasında çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmekle yükümlüdür. Araştırmalara yapılan her türlü destek, bu desteği sağlayan kişi/ Kurum/ Kuruluş/ Ticari Firmaların isimleri açık olarak yazılmak suretiyle "Teşekkür" Bölümünde belirtilmelidir.

Kaynak Yazım Kuralları:

Yayınlanmış veya yayınlanmak üzere kabul edilmiş eserler (DOI numarası belirtilmek koşuluyla) kaynak olarak gösterilebilir.

Kaynaklar, metin içerisinde geçiş sırasında göre [Vancouver Sistemi (Dizisel sayısal sistem) kullanılarak] sıralanmalı; kaynak numaraları metin içerisinde ilgili cümle sonunda noktalama işaretinden önce ve parantez içerisinde yazılmalıdır. Yazar adı verilen cümlelerde kaynak numarası, yazar adından sonra parantez içerisinde yazılmalıdır:

Yapılan bir çalışmanın sonucunda ... bulunmuştur (1).

Karahan ve ark. (1) yaptıkları çalışmada... bulmuşlardır.

Beşe kadar yazarı olan makaleler için tüm yazarların adları yazılmalı; beşten fazla yazarı olan makaleler için ilk üç yazarın ismini takiben Türkçe kaynaklarda "ve ark.", yabancı kaynaklarda "et al." ifadesi kullanılmalıdır. Kaynak yazımında aşağıdaki kurallar ve örnekler dikkate alınmalıdır.

Makale: Yazar(lar)ın soyadı, adının baş harfi. Makale başlığı. Dergi adının Index Medicus'a göre kısaltılmış şekli yıl; cilt numarası: ilk sayfa-son sayfa.

Koeleman JG, Stoof J, Van der Bijl MW, Vandembroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. J Clin Microbiol 2001; 39: 8-13.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995; 33: 2233-9.

Kabul edilmiş makale: Yazar(lar)ın soyadı, adının baş harfi. Makale başlığı. Dergi adının Index Medicus'a göre kısaltılmış şekli yıl; doi:numara.

Tüzüner Öncül AM, Uzunoğlu E, Karahan ZC, et al. Detecting gram-positive anaerobic cocci directly from the clinical samples by multiplex PCR in odontogenic infections. J Oral Maxillofac Surg 2014; doi:10.1016/j.joms.2014.08.021.

Yazara ait kitap: Yazar(lar)ın soyadı adının baş harfi. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı.

Çakmak M. Ortopedik muayene. 2. baskı. İstanbul: Nobel kitabevi; 1991.

Editöre ait kitap: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı: İlk sayfa-son sayfa.

Richardson MD, Warnock DW, eds. Fungal infection: Diagnosis and management. 2nd ed. London: Blackwell Science Ltd; 1998:20-58.

Kitapta bölüm: Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının baş harfi. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kitap adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı. p: İlk sayfa-son sayfa.

Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p:2958-73.

Kongre bildirisi: Yazar(lar)ın soyadı adının baş harfi. Konu başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kongre başlığı; yılı ayı günleri; Yapıldığı şehir, ülke:yıl. Kitabın basım yeri: Basımevi; Basım yılı. p: İlk sayfa-son sayfa.

Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 1987 Mayıs 17-20; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel;1989. s:494-496.

Tez: Tez yazarının soyadı adının baş harfi. Tez başlığı [Tez türü]. Şehir: Tezin yapıldığı kurum; tezin tamamlandığı tarih.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [thesis]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronik materyal: Tam başlık ve ulaşım bilgisi verilmelidir:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed June 12, 2011.

MAKALE BÖLÜMLERİ:

Özgün Makale:

Başlık sayfası

- Türkçe Başlık,
- İngilizce Başlık,
- Yazar İsimleri
- Yazar Kurumları (Türkçe ve İngilizce)
- Sorumlu yazar (Adı-Soyadı, Adresi, İletişim bilgileri)
- Çalışma daha önce sunulmuş ise ayrı bir satır olarak bu durum açıklanmalıdır.

Türkçe Özet ve Anahtar Sözcükler

En fazla 300 kelime olacak şekilde aşağıdaki yapılandırmaya dikkat edilerek yazılmalıdır:

- Amaç
- Gereç ve Yöntem
- Bulgular
- Sonuç
- Anahtar sözcükler: Kelime sayısı 3-5 arasında olmalıdır.

İngilizce Özet (Abstract) ve Anahtar Sözcükler (Key Words)

Türkçe özeti birebir karşılığı olacak şekilde yazılmalıdır. İngilizce özet en fazla 500 kelime olmalı ve aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Aim
- Material and Method
- Results
- Conclusion
- Key Words: Kelime sayısı 3-5 arasında ve Türkçe anahtar sözcüklerin birebir karşılığı olmalıdır.

Giriş (Introduction)

Giriş bölümü çalışma konusunun ana hatlarını ve amacını kısaca içermelidir.

Gereç ve Yöntem (Material and Methods)

Çalışmada kullanılan gereç ve yöntem burada detaylı olarak açıklanmalıdır. Bilinen yöntemlere ait kaynak eklenmeli, yeni geliştirilen/modifiye edilen yöntemler detaylı olarak tanımlanmalıdır. Araştırmanın gerektirdiği insan/hayvan deneyleri etik kurul onayı bu bölümde belirtilmeli, kullanılan istatistiksel yöntemler kısa ve öz bir şekilde açıklanmalıdır.

Bulgular (Results)

Çalışmadan elde edilen bulgular mantıksal bir düzen içerisinde ve ayrıntılı olarak yazılmalı, şekil, tablo ve grafiklerle desteklenmelidir. Gerektiği sürece şekil/tablo/grafik ile verilen bulgular metin içerisinde tekrarlanmamalıdır.

Tartışma (Discussion)

Çalışmadan elde edilen bulgular, yerli ve yabancı kaynaklarla desteklenerek tartışılmalıdır. Bu bölümün sonuna çalışmadan elde edilen sonuç ve çıkarımların özetiyle bir sonuç paragrafı eklenmelidir.

Teşekkür (Acknowledgegment)

Araştırmalara yapılan her türlü destek, bu desteği sağlayan kişi/kurum/kuruluş/ ticari firmaların isimleri açık olarak yazılmak suretiyle bu bölümde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Kaynak yazım kurallarına göre ve en fazla 40 kaynak olacak şekilde yazılmalıdır.

Kısa Bildiri veya Teknik Rapor

Özgün makalede belirtilen bölümleri içerecek şekilde düzenlenmeli ve tamamı toplam 2000 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 20 ile sınırlandırılmalıdır.

Olgu Sunumu

Başlık sayfası, Türkçe özet ve Anahtar sözcükler, İngilizce özet ve Anahtar sözcükler, Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Teşekkür ve Kaynaklar bölümlerini içerecek şekilde düzenlenmeli ve toplam 1500 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 20 ile sınırlandırılmalıdır.

Davetli Derleme

En fazla üç yazarlı olmalıdır. Başlık sayfası, Türkçe özet ve Anahtar sözcükler, İngilizce özet ve Anahtar sözcükler, Giriş, Uygun alt başlıkları içeren derleme metni, Teşekkür ve Kaynaklar bölümlerini içerecek şekilde düzenlenmelidir. Kaynak sayısı yüzden fazla olmamalıdır.

Editöre Mektup

Daha önce yayınlanmış eserlere katkı ve eleştiri sağlamak amacıyla yazıldığından özet içermemeli, kısa ve öz olarak biçimlendirilmeli ve toplam 1000 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 10 ile sınırlandırılmalıdır.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Online Makale Gönderme:

Makaleler Word dokümanı (*.doc) olarak hazırlanarak mecmua.medicine.ankara.edu.tr adresindeki sistemi kullanarak veya tipdergi@medicine.ankara.edu.tr adresine e-mail yoluyla gönderilmelidir.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 6100 Sıhhiye, Ankara

e-posta : tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel : +90 312 595 82 07

Faks : +90 312 310 69 39

EK MADDE:

Ben (Biz), aşağıda imzası olan kişi(ler), aşağıda başlığı belirtilen yazımın, yayına kabul edildiği takdirde, bütün yayın haklarını Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'na devretmeyi kabul ediyorum(z). Yayın hakları yazımın basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikroform, elektronik form(offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır. Ben (Biz) yazımı(z)ın orijinal olduğunu, halen başka bir dergide değerlendirmediğini, daha önce başka bir dergi ortamında (bildiri özeti olarak yer almak dışında) yayınlanmadığım taahhüt ederim(z).

GENERAL INFORMATION

1. *The Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University* accepts papers in the following categories: original research, invited papers, case reports, concise reports, letters to the editor, and historical fragments on general, internal, and surgical medicine and medical education. The submissions must be original, scientifically high quality, and of a citable standard.
2. Our Journal is published quarterly per annum.
3. The abstracts for posters or presentations of scientific organizations recognized by the Faculty of Medicine at Ankara University may be published as a supplement of the journal issue.
4. Contributions sent to the Journal should not have been published or sent for consideration elsewhere. The views and results stated in the submissions belong to the author. Papers that were previously presented in a convention, and abstracts which were published may be accepted with the author's acknowledgment. Authors who would like to withdraw their submissions should send a letter regarding their withdrawal request containing their reasons. The editorial board assumes that the authors of works submitted to the Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University have accepted to abide by this condition.
5. The publishing rights of the accepted submissions belong to The Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University. There is no payment for the submissions to the journal.
6. The submissions should be in English or Turkish. The submissions in Turkish should be written in accordance with the Turkish Dictionary the New Style Guide of the Turkish Language Institute (www.tdk.gov.tr). The submissions in English are evaluated as to the use of language and style by the English language editor before sent out for review. The submissions that are found insufficient regarding the use of language are sent back to the author for revision, or for a translation into Turkish.

THE STYLE GUIDE

1. The content of submissions should be constructed in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" published by the International Committee of Medical Journals Editors revised in December 2014. Please visit www.icmje.org for these requirements.
2. It is the authors' responsibility to prepare their manuscript in accordance with research and publications ethics. The approval of the Ethics Committee for the

(human/animal) experiments required for the research should be stated in the Material and Method section of the submission.

3. If the article consists of previously published material cited from other authors' work such as quoted passages, tables, pictures, etc., the author needs to obtain the copyright for these materials as well as the author's permission to reproduce the original material, and state these in the article.
4. Pharmaceutical products may be referred to by their generic or trade names. Trade names should be capitalized and followed by the name of the producing company, with the city/country of the company in brackets.
5. All authors included in the manuscript should contribute to the preparation of the research. The corresponding author is responsible for acknowledging that there is no conflict of interest between the researchers. All the support given to the research by individuals/institutions/organizations/companies should be openly stated in the "Acknowledgements" part.

Style for references:

Published manuscripts or manuscripts accepted for publication may be referred to provided that their DOI numbers are stated.

The References should be compiled according to their sequence in the manuscript [Vancouver System (Sequential numbering system)], and the reference numbers should be given in brackets in the relevant sentence before the punctuation. In sentences which contain the name of the author, the reference number should be given in brackets following the author's name:

The results of this study have found ... (1).

In their study, Karahan *et al.* (1) have found that...

When referring to articles written by up to five authors, it is necessary to write the name of all authors, for articles that have more than five authors, the name of the first three authors should be followed by the phrase "ve ark." for Turkish references, and "et al." for international references. For the presentation of the References, the following rules and examples should be considered.

Article: Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the article. The abbreviation of the name of the journal in accordance with the Index Medicus publication year; volume: first page-last page.

Koeleman JG, Stoof J, Van der Bijl MW, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 8-13.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233-9.

Article accepted for publication: Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the article. The abbreviation of the name of the journal in accordance with the Index Medicus publication year; doi: number.

Tüzüner Öncül AM, Uzunoğlu E, Karahan ZC, *et al.* Detecting gram-positive anaerobic cocci directly from the clinical samples by multiplex PCR in odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; doi:10.1016/j.joms.2014.08.021.

Book by author(s): Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year.

Çakmak M. Ortopedik muayene. 2. baskı. İstanbul: Nobel kitabevi; 1991.

Edited book: Last name of the editor(s) first letter of the editor's name(s), editor Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year: first page-last page.

Richardson MD, Warnock DW, eds. Fungal infection: Diagnosis and management. 2nd ed. London: Blackwell Science Ltd; 1998:20-58.

Chapter in a book: Last name of the author(s) of the chapter first letter of the author's name(s). Title of the book chapter. In: Last name of the editor(s), first letter of the editor's name(s), editor. Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year. p: first page-last page.

Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p:2958-73.

Conference proceedings: Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Topic title. In: Last name of the editor(s) first letter of the editor's name(s), editor. Title of the conference; year month date(s); City, country where the Conference was held: year. Place of publication: Publishing house; Publication year. p: first page-last page.

Seyhan F. Kalça ekleminde yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 1987 Mayıs 17-20; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel;1989. s:494-496.

Thesis: Last name of the author of the thesis, first letter of the name(s) of the author of the thesis. Title of the thesis [Type of thesis]. City: Institution where the thesis was carried out; completion date of the thesis.

Borkowski MM. Infantsleepandfeeding: a telephonesurvey of HispanicAmericans [thesis]. MountPleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material: Full title and Access information should be provided:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. EmergInfectDis (serial online) 1995 Jan-Mar. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed June 12, 2011.

SECTIONS OF AN ARTICLE:

Original Research:

Title page

- i. Title in Turkish,
- ii. Title in English,
- iii. Name of the authors
- iv. Authors' affiliations (Turkish and English)
- v. Corresponding author (Name-Last name, Address, Contact Information)
- vi. If the work has been previously presented, it should be explained in a one-line indented statement.

Abstract in Turkish and Keywords

The abstract consisting of max. 300 words should be written in accordance with the following structure:

- Aim
- Material and Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (between 3 and 5 words).

Abstract in English and Keywords

The English abstract should be written in such a way that it corresponds to the Turkish abstract exactly. The abstract in English should consist of max. 500 words, and include the following parts:

- Aim
- Material and Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (between 3 and 5 words, corresponding to those in the Turkish abstract)

Introduction

Introduction should provide an outline and state the aim(s) of the research.

Material and Methods

The material and methods used in the study should be explained in detail in this section. In the case of the known/existing methods employed in the research, sources relevant to the method should be included. In the case of recently developed/modified methods, sources should be defined in detail. The approval of the Ethics Committee for the (human/animal) experiments required for the research should be stated in this section, and the statistical methods should be explained briefly.

Results

The results obtained from the study should be presented in detail and within a logical order, supported by figures, tables, and charts. Unless required, the results presented in figure(s)/table(s)/chart(s) should not be repeated in the body of the text.

Discussion

The results of the study should be explained and supported by national and international sources. A concluding paragraph summarizing the results and inferences of the study should be added to the end of this section.

Acknowledgments

All the support given to the research by individuals/institutions/organizations/companies should be openly stated in this section.

References

References should be presented in accordance with the style for references, listing 40 sources at the most.

Concise Report or Technical Report

Concise or Technical Reports should be organized in such a way that they include all of the sections of an original article, and should not exceed 2,000 words. The number of references should be limited to 20.

Case Report

Case Reports should include the following: Title page, Abstract in Turkish and

Keywords, Abstract in English and Keywords, Introduction, Case Report, Discussion, Acknowledgments and References. Case Reports should not exceed 1,500 words. The number of references should be limited to 20.

Invited Paper

Invited Papers should not be written by more than three authors. They should include the following: Title page, Abstract in Turkish and Keywords, Abstract in English and Keywords, Introduction, Text with appropriate subheadings, Acknowledgments and References. The number of references should not be more than 100.

Letter to the Editor

A letter to the editor seeks to offer a contribution or criticism to an already published work, and therefore it should not include an abstract. It should be brief and to the point, and should not exceed 1,000 words. The number of references should be limited to 10.

YOU MAY SUBMIT YOUR ARTICLE ONLINE OR BY MAIL

Online Submission:

Articles should be formatted as word documents (*.doc), and submitted either through the system on mecmua.medicine.ankara.edu.tr, or sent as an email to tipdergi@medicine.ankara.edu.tr.

Mailing Address:

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 06100 Sıhhiye, Ankara

Email : tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel : +90 312 595 82 07

Fax : +90 312 310 69 39



Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Mecmuası

Journal of Ankara University Faculty of Medicine

2017 Cilt 70. Sayı 1

İçindekiler / Contents

TEMEL TIP BİLİMLERİ/ BASIC SCIENCES

- 1 **Sağlıklı Bireylerde ve Otizmde Otistik Belirtilerin Sürekliliği • Continuity Among Autistic Traits in Healthy People and Autism**
Simge Aykan, Canan Kalaycıoğlu
- 5 **Aeginalı Paulus'un Epitome Adlı Eserinde Hamile Bakımı ve Pediatri Üzerine • On Pregnancy Care and Pediatrics in Paul of Aegina's Epitome of Medicine**
Önder İlgili, Ahmet Aciduman
- 13 **Arteria Meningea Media ve Ana Dallarının Kranium İçerisindeki Yerleşimi • Localization of Middle Meningeal Artery and Its Main Branches in Cranium**
Simel Kendir
- 19 **Koroner By-pass Cerrahisinde Alternatif Arteriyel Greft Olarak A. Thoracodorsalis ve A. Thoracica Lateralis: Morfolojik Bir Çalışma • Thoracodorsal and Lateral Thoracic Arteries in Coronary Bypass Surgery as an Alternative Arterial Graft a Morphological Study**
Deniz Uzmansel, Zeliha Kurtoğlu, Mustafa Aktekin, Handan Ankaralı, Ayhan Cömert, Necatı Yılmaz

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ/ MEDICAL SCIENCES

- 29 **Diyabetik Kardiyomyopati ve Prolil Hidroksilazlar • Diabetic Cardiomyopathy and Prolin Hydroxylases**
Firat Akat, Hakan Fıçıcılar
- 37 **Akut Miyeloid Lösemide Kromozomal Anomaliler: Tek Merkezden 417 Olgunun Sitogenetik Sonuçları • Chromosomal Anomalies in Acute Myeloid Leukemia: Cytogenetic Results of 417 Cases From a Single Center**
Nüket Yürür Kutlay, Timur Tuncalı, Halil Gürhan Karabulut, Faika Sadeghi, İbrahim Akalın, Burcu Sağlam, Hatice İlgün Ruhi, Arzu Vicdan, Ajlan Tükün

- 53 **Central Retinal Ven Occlusion Following Intravenous İmmunoglobulin Treatment in a Patient with Pemphigus Vulgaris • Intravenöz İmmunoglobulin Tedavisi Sonrası Santral Retinal Ven Oklüzyonu Gelişen Bir Pemfigus Vulgaris Hastası**
Müzeyyen Gönül, Damla Atacan, Müge Pınar Özdal, Aysun Şanal Doğan
- 57 **Spontan İntrakraniyal Hipotansiyon: Kranial ve Spinal MRG Bulguları**
Spontaneous Intracranial Hypotension: Brain and Spinal MRI Findings
Mehtap Çavuşoğlu, Semra Duran, Deniz Sözmen Cılız, Hatice Gül Hatipoğlu Çetin, Arzu Özsoy, Bülent Sakman
- 63 **Erişkinde Sturge Weber Sendromu Kranial MRG ve BT Bulguları İle Üç Olgu Sunumu • Adult Sturge Weber Syndrome : Cranial Mri and Ct Findings in Three Cases**
Mehtap Çavuşoğlu, Semra Duran, Deniz Sözmen Cılız, Gözde Tufan, Bülent Sakman
- 67 **The Role of FDG PET/CT in a Patient with Larynx Cancer Who Developed Necrotizing Fasciitis Secondary to Tracheostomy Which is a Rare Complication • Trakeostomiye sekonder Çok Nadir Bir Komplikasyon Olan Nekrotizan Fasiit Gelişen Larinks Kanserli Hastada FDG PET/BT'nin Rolü**
Ebru Bayar, Gonca Bural

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ/ SURGICAL SCIENCES

- 71 **Ani İşitme Kayıplı Hastalarda Prognozu Belirlemede Kalorik Testin Değeri Var mı? • Do Caloric Test Results Affect the Prognosis of Sudden Hearing Loss?**
Süha Beton, Muharrem Gerçekler
- 77 **Thoracoscopic Cystostomy of Pulmonary Hydatid Cyst in Children • Çocuklarda Akciğer Kist Hidatiğinde Torakoskopik Kistostomi**
Ufuk Ateş, Ergun Ergün, Gülnur Göllü, Aydın Yağmurlu, A. Murat Çakmak, Hüseyin Dindar, Meltem Bingöl-Koloğlu

Sağlıklı Bireylerde ve Otizmde Otistik Belirtilerin Sürekliliği*

Continuity Among Autistic Traits in Healthy People and Autism

Simge Aykan¹, Canan Kalaycıoğlu²

¹ Ankara Üniversitesi Disiplinlerarası Sınır Bilimleri Anabilim Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

* Bu makale "Otistik Özellikler Gösteren Sağlıklı Bireylerde Görsel ve İşitsel Uyarıların Elektroensefalografi Yöntemi ile İncelenmesi ve Aday Tek Nükleotit Polimorfizmleri ile İlişkisinin Belirlenmesi" başlıklı tezden üretilmiştir.

Otizm spektrum bozuklukları (OSB) toplumsal etkileşimde ve iletişimde bozulma, buna ek olarak yineleyici hareketlerle karakterize, nörogelişimsel bir bozukluktur. Fenotipine birçok etiyoloji katkıda bulunmakta, farklı tür ve düzeylerde semptomlar gözlenmektedir. Semptomları ve etiyolojisindeki bu çeşitlilik nedeniyle günümüzde "spektrum bozukluğu" olarak adlandırılmaktadır. Spektrum özelliğinin sadece tanı alan bireyler arasında değil toplumda da süreklilik gösterdiği ve etiyolojik olarak ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Otizm spektrum bozukluğuna ilişkin görüşlerden biri, sosyal adaptasyon ve iletişim becerisinin toplumda normal dağılım gösterdiği ve negatif uçta kalan bireylerin toplumun sosyal beklentisine uyum sağlayamadıklarıdır. Uçta yer alan, uyum sağlayamayan bu kişiler OSB grubunu oluşturmaktadır. Bu görüşle uyumlu olarak son yıllarda sağlıklı popülasyonda otistik özellikleri inceleyen çalışmalar artmaktadır. Çalışmalar ilk olarak OSB'li kişilerin etkilenmemiş aile bireylerine odaklanmıştır ve karşılıklı sosyal iletişimde anlamlı düzeyde yetersizlik olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda OSB'nin kalıtımı yüksek bir bozukluk olması nedeni ile ilişkili kimi genler sağlıklı popülasyonda incelenmiş, çeşitli özellikler ile ilişkili bulunmuştur. Otistik özellik gösteren sağlıklı bireylerde davranış ve genetik özelliklerinin yanında nörofizyolojik farklılıklar da bildirilmiştir. Tüm bu sonuçlara bakarak otistik özellikli sağlıklı bireylerde, OSB'lilerde gözlenen yapısal ve fonksiyonel değişikliklere benzer değişiklikler olduğu görülmektedir. Sağlıklı bireyler ile OSB'li bireyler arasındaki fizyolojik süreklilik dikkate alındığında OSB'nin toplumda sosyal adaptasyon ve iletişim becerisine göre oluşan normal dağılımın uçta kalan kişilerinden oluştuğu görüşü destek kazanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: *Otizm, Otistik Özellikler, Genetik, Nörofizyoloji*

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders characterized by repetitive movements and deficits in social communication. There are various etiological factors that contribute to the phenotype and wide range of symptoms and symptom severity is observed. Due to this diversity of symptoms and etiologies, today it is called "spectrum disorder". It is suggested that spectrum feature is not only observed in patients but also among the general population and has a continuity with etiological relevance. One argument for that ASD is that social adaptation and communication skills have a normal distribution among the population and that individuals at the negative end cannot adapt to the needs of population. Therefore, individuals at the end of this spectrum constitute the ASD group. Consistent with this view, studies examining autistic traits in healthy population have been increasing in recent years. Studies have focused first on unaffected family members of individuals with ASD and showed a significant deficiency in reciprocal social communication. At the same time, as ASD has high heritability, some of related genes are investigated in healthy population and found to be associated with some characteristics. In addition to differences in behavioral and genetic characteristics that have been reported in healthy subjects with autistic traits, neurophysiological differences are also found. By looking at these results, the structural and functional changes observed in healthy people with autistic traits are similar to ASD individuals. As a result, considering physiological continuity between individuals with autistic traits and ASD, the argument of ASD being the negative end of normal distribution of social and communicative skills gains support.

Key Words: *Autism, Autistic Traits, Genetics, Neurophysiology*

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) yaygınlığı, morbiditesi ve topluma etkisi açısından önemli bozukluklardan birisidir. Otizm spektrum bozukluğu toplumsal etkileşimde ve iletişimde bozulma, buna ek olarak yineleyici hareketlerle karakterizedir. Çocukluk çağı başlangıçlı, ömür boyu süren nörogelişimsel bir bozukluktur. Prevelansı %1 dolayındadır ve toplumda görülme sıklığı giderek artmaktadır (1). Türkiye'deki otizmlili birey sayısının 500.000 civarında olduğu düşünülmektedir (2).

Otizm spektrum bozukluğu fenotipine katkısı olan birçok etiyoloji bilinmemekle beraber nedeni tam olarak belirlenmemiştir. Otistik davranışların gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir (3). Etiyolojiye çok çeşitli katkıların olması nedeni ile dil gelişimi, bilişsel yetenek, epilepsi varlığı gibi özellikleri de içeren çok sayıda fenotipik varyasyon görülmektedir (4). Otizm, semptomları ve etiyolojisindeki bu çeşitlilik nedeniyle günümüzde "spektrum bozukluğu" olarak adlandırılmaktadır. Bozukluk,

Geliş Tarihi : 27.10.2016 • Kabul Tarihi: 28.11.2017

İletişim

Dr.Simge Aykan

E-posta: saykan@ankara.edu.tr

Tel: 0 312 595 80 64

Faks:0312 310 63 70

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası Fizyoloji AD
Sihhiye/ Ankara

2013 yılında yayınlanan DSM-5 Tanı Ölçütleri Kitabı'nda "Otizm Spektrum Bozuklukları" adı altında tek bir kategoride toplanmıştır (1).

Otizm hastalığının spektrum özelliğinin sadece tanı alan bireyler arasında değil toplumda da süreklilik gösterdiği ve etiyolojik olarak ilişkili olduğu öne sürülmektedir (5, 6). Popülasyon çalışmalarında toplum içerisinde birçok kişinin sosyal iletişimde, kendisini ve diğerlerini algılamada sorunlar gibi eşik altı otizm benzeri özellikler sergilediği gösterilmiştir (7-9). OSB'nin, sosyal adaptasyon ve iletişim becerisine göre oluşan normal dağılımda en alt uçta bulunan kişilerde, toplumun sosyal beklentilerine uyum sağlayamadıkları için ortaya çıkan durum olarak adlandırılabilir (7, 10, 11). Bu görüşe göre klinik tanı almayan fakat eşik altı otizm özellikleri gösteren kişilerin toplumda var olması beklenir.

Otizm spektrum bozukluğunun toplumda süreklilik gösterdiği görüşünü destekleyen çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Otistik özellikler ilk olarak OSB'li bireylerin ailelerinde gözlemlenmiştir ve "geniş otizm fenotipi" olarak adlandırılmıştır (12). Aile çalışmalarında OSB'li bireylerin akrabalarında klinik tanı düzeyinin altında kalacak şekilde bilişsel ve davranışsal OSB benzerlikleri görülmektedir (13-15). Çalışmalar OSB'li bireylerin ebeveyn ve kardeşlerinin sosyal amaçlar için dili kullanırken kontrollere göre anlamlı düzeyde zorluk yaşadığını göstermektedir (15, 16). Genişletilmiş otizm fenotipinin ölçülmesi için kullanılan otizm spektrum anketinin OSB'li çocukların ebeveynlerine uygulandığı iki çalışmada hem klinik hem de klinik olmayan gruplar ile karşılaştırıldığında bu kişilerin iletişim alt ölçeğinde anlamlı olarak daha fazla zorluk yaşadıkları ortaya konmuştur (17, 18). Otizm spektrum bozukluğunda sıklıkla görülen dil gelişimi bozukluklarının devamı olarak kardeşlerde dil gelişiminde gecikme Chuthapisith ve ark. (19) tarafından %22, Constantino ve ark. (20)'nin çalışmasında %20 olarak gösterilmiştir. Yine OSB'de görülen kendi duygularını tanımlama, tarifleme ve işlemekteki

zorluğun, geniş otizm fenotipinin önemli bir özelliği olabileceği önerilmiştir (21). Sosyal etkileşim/iletişim yetersizliklerinin göstergesi olarak OSB'li bireylerin ebeveynlerinin daha az sayıda ve yakınlıkta arkadaşlarının olduğu, daha az sosyal aktiviteyi tercih ettikleri çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (15, 22). Genel olarak bakıldığında çalışmalar OSB'li bireylerin akrabalarında karşılıklı sosyal iletişimde anlamlı düzeyde yetersizlik olduğunu göstermektedir.

Otizm spektrum bozukluğu kalıtımı yüksek bir bozukluktur ve bu nedenle otistik özellikler gösteren bireylerde OSB'li bireylere benzer genetik değişiklikler olması beklenebilir. Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin her 4 kardeşinden biri bozukluktan etkilenmektedir ve bu toplumda gözlenen sıklığın 25 katıdır (20, 23). İkiz çalışmaları ile toplumda eşik altı otistik özellikler incelenmiş ve bu eşik altı özelliklerin kalıtsallığı %36 ila %87 arasında bulunmuştur (24). Otistik özelliklerin kalıtımına örnek olarak OSB için yüksek risk lokuslarından biri olan 5p14.1 lokusu verilebilir. Bu lokustaki değişikliklerin sağlıklı bireylerde normal sosyal iletişimin varyasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Diğer bir OSB risk geni olan *CNTNAP2*'nin normal popülasyonda da dil gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). *CNTNAP2* geninin aynı zamanda risk alelini taşıyan sağlıklı bireyler OSB'li kişilere benzer beyin konnektivite özellikleri göstermektedir (27). Jones ve ark. (28) OSB ile birlikte gösteren *MACROD2* genine ait rs4141463 SNP'nin otizm spektrum anketi iletişim alt puanı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bunlara ek olarak, gebelikte baba yaşı, çok düşük doğum ağırlığı gibi OSB için risk olarak kabul edilen etkenlerin otistik özellikler için de risk faktörü olduğu gösterilmiştir (29, 30).

Otistik özellik gösteren sağlıklı bireylerde davranış ve genetik özelliklerinin yanında nörofizyolojik farklılıklar da bildirilmiştir (31-34). Bu kişilerde yapılan nörofizyoloji çalışmalarında otistik özellikleri düşük olan bireylere göre anlamlı

farklılıklar bulunmuştur. Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin ebeveynlerinde yapılan ilk elektrofizyoloji çalışmasında yüzlere ve nesnelere karşı oluşan N170 yanıtı incelenmiş ve sağ temporal alanda azalmış yanıt gösterilmiştir (35). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin etkilenmemiş kardeşlerinde yapılan bir çalışmada, görsel uyaranlarda hareket işlememesinde yetersizlik gözlemlenmiştir (36). Rojas ve ark. (37) magnetoensefalografi ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında geçici ve sabit fazda işitsel uyaranlar ile OSB'li bireylerin ebeveynlerinde uyarılmış potansiyelleri incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda gama frekansındaki sabit faz uyarana yanıtarda grup farkı elde edilmiştir. Ayrıca toplam gama bantı gücü, OSB'li bireylerin ailelerinde düşük olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada otizm spektrum anketi uygulanmış ve MEG ölçümleri ile anket arasında korelasyon tespit edilmiştir (37). Diğer bir çalışmada duyu yüklü seslerin ayrımı testinde otistik özellikli bireylerde uyumsuzluk negatifliği oluşmadığı gösterilmiştir (38). Sağlıklı popülasyonda delta ve teta bantında bağlantısallığın azalması ile otistik özelliklerin arttığı gösterilmiştir (39). Dickinson ve ark. (40) otistik özellikleri yüksek olan kişilerin görsel uyaran ile indüklenmiş gama tepe frekanslarının yüksek olduğunu ve oryantasyona bağlı görsel ayırt etmede daha başarılı olduklarını göstermiştir.

Otistik özelliklerin sağlıklı popülasyonda görülmesini yani süreklilik içinde olmasını bozukluğun kalıtım özellikleri de desteklemektedir. OSB'de kalıtımının yüksek olduğu ve kalıtım şeklinin çoklu gen kalıtımına uygun olduğu artık günümüzde kabul edilmektedir (41). Yapılan çalışmalar 200 ila 1000 arasında aday gene işaret etmektedir (42). Çalışmalarda tek nükleotid polimorfizmi gibi sık görülen varyasyonların OSB yakınlığında rol oynadığı, fakat tek başlarına değerlendirildiğinde küçük etkilere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (43). Bu durumda kimi bireylerde tanı düzeyine ulaştırmayan, fakat fonksiyonu kısmen değiştiren tek nükleotid değişikliği birikimlerinin olması beklenebilir. Otistik özellikli bireylerde gözlenen OSB'lilere benzer

kısmi değişikliklerin biyolojik temellerine böylece açıklama getirilebilir.

Sonuç

Sosyal adaptasyon ve iletişim becerisinin toplumda normal dağılım gösterdiği ve uça kalan, toplumun sosyal beklentisine uyum sağlayamayan bireylerin

OSB grubunu oluşturduğu görüşü, yukarıda örneklenen çalışma sonuçlarıyla desteklenmektedir. Bu araştırmalar, otizm ve sağlıklı bireylerde görülen otistik özellikler arasında sürekliliğin davranışsal, yapısal ve fonksiyonel temellerinin olduğunu göstermektedir. Bu sürekliliğin varlığı OSB çalışmalarına yeni bir pencere açmaktadır. Otizm spektrum bozukluğu gözlenen

bireylerde karşılaşılan iletişim kurma yetersizlikleri ve ilaç kullanımı gibi kısıtlayıcı faktörler araştırmaları zorlaştırmaktadır. Otistik özellikler gösteren sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmalar kısmen de olsa bu kısıtlamayı ortadan kaldıracığından hastalığın patogenezine ışık tutması açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Tohum Otizm Vakfı. Türkiye’de otizm spektrum bozuklukları ve özel eğitim raporu. İstanbul: Tohum Otizm Vakfı; 2010
3. Fakhoury M. Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *Int J Dev Neurosci* 2015; 43: 70-77.
4. Geschwind DH. Advances in autism. *Annu Rev Med* 2009; 60: 367-380.
5. Baron-Cohen S. Mindblindness: An essay on autism and theory of mind. 1st ed. Boston: MIT Press/Bradford Books; 1995
6. Lundstrom S, Chang Z, Rastam M, et al. Autism spectrum disorders and autistic like traits: similar etiology in the extreme end and the normal variation. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 46-52.
7. Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 524-530.
8. Picardi A, Fagnani C, Medda E, et al. Genetic and environmental influences underlying the relationship between autistic traits and temperament and character dimensions in adulthood. *Compr Psychiatry* 2015; 58: 178-188.
9. Posserud MB, Lundervold AJ, Gillberg C. Autistic features in a total population of 7–9 year old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire). *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 167-175.
10. Gillberg CL. The Emanuel Miller Memorial Lecture 1991: autism and autistic-like conditions: subclasses among disorders of empathy. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33: 813-842
11. Ronald A, Happe F, Plomin R. The genetic relationship between individual differences in social and nonsocial behaviours characteristic of autism. *Dev Sci* 2005; 8: 444-458.
12. Piven J, Palmer P, Jacobi D, et al. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 185-190.
13. Bolton P, Macdonald H, Pickles A, et al. A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35: 877-900.
14. Constantino JN, Lajonchere C, Lutz M, et al. Autistic social impairment in the siblings of children with pervasive developmental disorders. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 294-296.
15. Losh M, Childress D, Lam K, et al. Defining key features of the broad autism phenotype: a comparison across parents of multiple- and single-incidence autism families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 424-433.
16. Ben-Yizhak N, Yirmiya N, Seidman I, et al. Pragmatic language and school related linguistic abilities in siblings of children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2011; 41: 750-760.
17. Bishop DVM, Maybery M, Maley A, et al. Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2004; 45: 1431-1436.
18. Whitehouse AJO, Barry JG, Bishop DVM, et al. The broader language phenotype of autism: a comparison with specific language impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2007; 48: 822-830.
19. Chuthapisith J, Ruangdaraganon N, Sombuntham T, et al. Language development among the siblings of children with autistic spectrum disorder. *Autism* 2007; 11: 149-160.
20. Constantino J N, Zhang Y, Frazier T, et al. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *The American Journal of Psychiatry* 2010; 167: 1349-1356.
21. Szatmari P, Georgiades S, Duku E, et al. Alexithymia in parents of children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2008; 38: 1859-1865.
22. Briskman J, Happe F, Frith U. Exploring the cognitive phenotype of autism: weak “central coherence” in parents and siblings of children with autism: II. Real-life skills and preferences. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2001; 42: 309-316.
23. Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 907-914.
24. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 255-274.
25. St Pourcain B, Wang K, Glessner JT. Association between a high-risk autism locus on 5p14 and social communication spectrum phenotypes in the general population. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1364-1372.
26. Whitehouse AJ, Bishop DV, Ang QW. CNTNAP2 variants affect early language development in the general population. *Genes Brain Behav* 2011; 10: 451-456.
27. Dennis EL, Jahanshad N, Rudie JD, et al. Altered structural brain connectivity in healthy carriers of the autism risk gene, CNTNAP2. *Brain Connect* 2011; 1: 447-459.

28. Jones RM, Cadby G, Blangero J, et al. MACROD2 gene associated with autistic-like traits in a general population sample. *Psychiatric Genetics* 2014; 24: 241–248.
29. Lundstrom S, Haworth CM, Carlstrom E, et al. Trajectories leading to autism spectrum disorders are affected by paternal age: findings from two nationally representative twin studies. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51: 850-856.
30. Williamson KE, Jakobson LS. Social attribution skills of children born preterm at very low birth weight. *Dev Psychopathol.* 2014; 26: 889-900.
31. Di Martino A, Shehzad Z, Kelly C, et al. Relationship between cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 891-899.
32. Suda M, Takei Y, Aoyama Y, et al. Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS One* 2011; 6: e20021.
33. Von Dem Hagen EA, Nummenmaa L, Yu R, et al. Autism spectrum traits in the typical population predict structure and function in the posterior superior temporal sulcus. *Cereb Cortex* 2011; 21: 493-500.
34. Wallace GL, Shaw P, Lee NR, et al. Distinct cortical correlates of autistic versus antisocial traits in a longitudinal sample of typically developing youth. *J Neurosci* 2012; 32: 4856-4860.
35. Dawson G, Webb SJ, Wijsman E, et al. Neurocognitive and electrophysiological evidence of altered face processing in parents of children with autism: implications for a model of abnormal development of social brain circuitry in autism. *Dev Psychopathol* 2005; 17: 679–697.
36. Koh Hc, Milne E, Dobkins K. Contrast sensitivity for motion detection and direction discrimination in adolescents with autism spectrum disorders and their siblings. *Neuropsychologia* 2010; 48: 4046–4056
37. Rojas DC, Teale PD, Maharajh K. Transient and steady-state auditory gamma-band responses in first-degree relatives of people with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2011; 2: 11.
38. Fan YT, Cheng Y. Atypical mismatch negativity in response to emotional voices in people with autism spectrum conditions. *PLoS One* 2014; 9: e102471.
39. Barttfeld P, Amoruso L, Ais J, et al. Organization of brain networks governed by long-range connections index autistic traits in the general population. *J Neurodev Disord* 2013; 5: 16.
40. Dickinson A, Bruyns-Haylett M, Jones M, et al. Increased peak gamma frequency in individuals with higher levels of autistic traits. *Eur J Neurosci* 2015; 41: 1095-1101.
41. Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 409-416.
42. Berg J, Geschwind D. Autism genetics: searching for specificity and convergence. *Genome Biol* 2012; 13: 1–16
43. Huguet G, Ey E, Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013; 14: 191-213.

Aeginalı Paulus'un *Epitome* Adlı Eserinde Hamile Bakımı ve Pediatri Üzerine

On Pregnancy Care and Pediatrics in Paul of Aegina's *Epitome of Medicine*

Önder İlgili¹, Ahmet Acıduman²

¹ Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı.
² Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı.

Amaç: Bu yazıda Aeginalı Paulus'un *Epitome* adlı eserinin birinci kitabında yer alan gebelikten başlayarak anenin, bebeğin sağlığının korunması ve bebeklikte görülen hastalıklarla ilgili bölümler incelenmiştir. İlgili metinlerin Türkçeye çevrilerek okuyucuya sunulması, Türkçe Tıp Tarihi alan yazınına kazandırılması, tıp tarihindeki yerinin literatür ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada *Epitome* adlı eserin, Francis Adams'ın 1844 yılında The Sydenham Society için Yunancadan çevirdiği ve yorumlarla hazırladığı *The Seven Books of Paulus Aeginata* adlı baskısından yararlanılmıştır. Eserin birinci kitabında yer alan hamile bakımı ve pediatri ile ilgili bölümler İngilizceden Türkçeye çevrilmiştir.

Bulgular: Gebe ve bebek sağlığını korumaya yönelik bilgilerle başlayan, süt annelik ve çocukların hastalıklarına değinen on dört başlık saptanmıştır. Paulus'un *Epitome*'yi hazırlarken Oribasius başta olmak üzere, Galenus, Soranus, Aetius gibi hekimlerden etkilendiği ortaya konulmuştur. Oribasius'un *Synopsis*'inin içerdiği benzer başlıklar ve *Epitome*'nin içerdiği bazı farklılıklar, karşılaştırmalı olarak saptanmıştır. Galenus'un *De Sanitate Tuenda* ve Soranus'un *Gyneceia* eserinde benzer bölümler saptanmış, Türkçeye çevirisi yapılarak paylaşılmıştır.

Sonuç: Paulus *Epitome*'sinde, yedinci yüzyıla ulaşan gebe ve çocuk sağlığı ile ilgili bilgileri derlemiş ve eklemelerle zenginleştirmiştir. Alan yazın ve bu çalışmanın bulguları ışığında *Epitome* Latince, Arapça, Fransızca, Almanca çevirileri ile geniş bir coğrafi ve kültürel erişime kavuştuğu, kendinden sonraki tıbbi önemli ölçüde etkilemiş bir eserdir.

Anahtar Sözcükler: **Aeginalı Paulus, Epitome, Pediatri, Galenus, Soranus, Oribasius**

Aim: The aim of the study was to evaluate the sections related to pregnant, infant care and illnesses of childhood in Paul of Aegina's *Epitome of Medicine*. The relevant sections parts were translated from English into Turkish with the aim to make a contribution to the history of medicine literature into Turkish.

Material and Methods: In this study, *The Seven Books of Paulus Aeginata* edition of Francis Adams's translation of *Epitome* from Greek into English, which includes his interpretations, and which was prepared for The Sydenham Society in 1844 was used. Sections regarding pregnant, infant care and illnesses of childhood in the first book were translated from English into Turkish.

Results: A total of fourteen titles were identified under which information about health protection of pregnant women and babies, wet nursing and children's illnesses were given. Paul enjoyed prominent physicians' writings primarily Oribasius, and also Galen, Soranus, Aetius while composing his *Epitome*. Similar titles and some additional sections in Paul's *Epitome* were determined in comparison with Oribasius' *Synopsis*. Relevant sections in Galen's *De Sanitate in his Epitome Tuenda* and Soranus' *Gyneceia* were also determined, translated into Turkish and explained.

Conclusion: In his *Epitome*, Paul compiled the knowledge of his century on pregnant and infant care and illnesses of the childhood and enriched it with his own contributions. In the light of the field literature and the findings of this study, it can be stated that *Epitome* is an important work that has significant impact on the medicine afterwards with its extensive geographical and cultural access through its published translations in Latin, Arabic, English, German and French.

Key Words: **Paul of Aegina, Epitome, Pediatrics, Galen, Soranus, Oribasius**

Geliş Tarihi : 26.01.2017 • Kabul Tarihi: 06.04.2017

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Önder İlgili

E-posta: ilgili@hacettepe.edu.tr

Tel: +90 312 305 43 61

Cep: 0 532 548 13 22

Faks: +90 312 305 10 98

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı, Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Asma Kat, Sıhhiye, 06100, Ankara/Türkiye

Aeginalı Paulus (MS 625-690) Saronika Körfezi'nde yer alan Aegina adasında dünya gelmiştir (1,2). Paulus, Doğu Roma İmparatorluğu'nda (324-1453) yaşamış, önde gelen hekimler arasında gösterilmektedir (3). Orduda cerrah olarak önemli deneyimler kazandığından söz edilmektedir (4). Buna ilaveten Doğu Roma İmparatorluğu'nda "Periodeutis" adıyla anılan gezici olarak mesleğini icra eden hekimler gibi,

günümüzde Yunanistan, Türkiye, İsrail ve Mısır sınırlarında yer alan geniş imparatorluk coğrafyasında seyahat etmiş ve hekimlik yapmıştır. İskenderiye'de hekimliğini uyguladığı ve geliştirdiği bildirilmektedir (3). Sarton, Arap işgalinin ardından da İskenderiye'de çalışmalarını sürdürdüğünü aktarmaktadır (2).

Paulus *Epitome* (*Epitome of Medicine, Epitome medicæ libri septem*) adını taşıyan, yedi kitaptan oluşan ansiklopedik bir eser yazmıştır (3,4). Sarton'un varlığını İslami yazına dayandırdığı jinekoloji ve toksikoloji üzerine yazdığı eserlerin kayıp olduğu bildirilmektedir (2).

Epitome, geniş olarak Oribasius (IV. yüzyıl) ve Galenus (129-200)'a dayanmaktadır. Bu ansiklopedik eserin dokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında Huneyn bin İshak (ö. 269/873) tarafından Arapçaya çevrildiği bildirilmektedir. Latinceye aktarımı görece geç olmuş olup, üçüncü kitabın IX. yüzyılın erken evreleri ya da VIII. yüzyılda çevrildiği, ilk Latince baskısının ise Joh. Guinterius'un tercümesi ile Paris'te 1532'de gerçekleştirildiği aktarılmaktadır. Venedik'te 1528 yılında Aldine Press tarafından ve 1539'de Bale'de sonraki baskıları yapılmıştır. İngilizce çevirisi Francis Adams tarafından Yunanca ve Latince nüshalarına dayanarak yapılmış, ilk üç kitap 1834'de yayınlanmıştır (2,5). Aradan on yıla yakın zaman geçmesinin ardından ilk olarak 1844 yılında ilk üç kitabı içeren birinci cilt olmak üzere, 1844'de dördüncü, beşinci ve altıncı kitapları içeren ikinci cilt, 1847'de ise yedinci kitabı içeren üçüncü cilt olmak üzere Sydenham Society tarafından İngilizce gözden geçirilmiş baskısı yapılmıştır (6-8). Eserin Basel 1532 tarihli Alb. Torinus tarafından hazırlanmış Latince çevirisi, cerrahiye konu alan altıncı kitabın 1855 tarihli *La Chirurgie de Paul d'Égine* adını taşıyan, Rene Briau tarafından çevrilen Fransızca baskısı, J. Berendes tarafından gerçekleştirilen Almanca çevirisi *Janus* dergisinde 1908 Vol 13 – 1912 Vol 17 arasında ve 1914 Leiden baskısı olarak kitap formu bulunmaktadır (1,2).

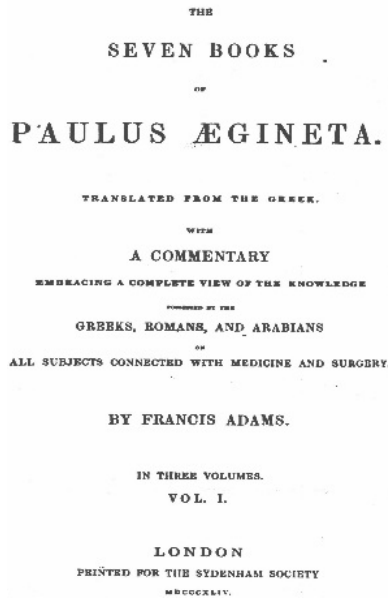
Yedi kitap ve 519 bölümden oluşan eserde: Birinci kitap hijyen ve perhiz, ikinci kitap genel patoloji, üçüncü kitap saç, beyin, sinirler, kulaklar, gözler, burun ve ağız hastalıkları, dördüncü kitap cüzam, cilt hastalıkları, yanıklar, ülserler, kanserler, parazitler, beşinci kitap zehirler, altıncı kitap cerrahi, yedinci kitap farmakoloji ile ilgilidir (3,5-8).

Bu yazıda Aeginalı Paulus'un *Epitome* adlı eserinin birinci kitabında yer alan gebelikten başlayarak annenin, bebeğin sağlığının korunması ve bebekte görülen

hastalıklarla ilgili bölümler incelenmiştir. İlgili metinlerin Türkçeye çevriler okuyucuya sunulması, Türkçe Tıp Tarihi alan yazınına kazandırılması, tıp tarihindeki yerinin literatür ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada *Epitome* adlı eserin, Francis Adams'ın 1844 yılında The Sydenham Society için Yunancadan çevirdiği ve yorumlarla hazırladığı *The Seven Books of Paulus Aeginata* adlı baskısından yararlanılmıştır (Şekil 1) (6). Eserin birinci kitabında yer alan hamile bakımı ve pediatri ile ilgili bölümler İngilizceden Türkçeye çevrilmiştir. Çevirisi yapılan bölümler yazının bulgular kısmında tam metin olarak sunulmuştur. Sunulan bu bilgilerin tıp tarihi içerisindeki yerlerinin saptanması amacıyla alan yazın incelenmesi yapılmış, Soranus'un *Gyneceia* (9), Galenus'un *De Sanitate Tuenda* (10) ve Oribasius'un *Synopsis* (11) adlı eserlerinin ilgili bölümleri incelenmiştir. *Epitome*'nin Türkçe çevirilerinin tam metninin dipnotunda *Gyneceia*'nın ve *De Sanitate Tuenda*'nın ilgili kısımlarının Türkçe çevirileri de sunulmuştur. *Gyneceia*'da *Epitome*'den farklılık gösteren ifadeler bold karakterlerle vurgulanmıştır.



Şekil 1: Aeginalı Paulus'un *Epitome* adlı eserinin, The Sydenham Society tarafından *The Seven Books of Paulus Aeginata* adıyla basılan İngilizce çevirisinin, 1844 yılında basılan birinci cildinin kapağı

Bulgular

Aeginalı Paulus'un *Epitome* adlı eserinin birinci kitabı gebelerin şikâyetleri ve bunların tedbirleri ile başlamaktadır. Bebeğin beslenmesi ile ilgili olarak sütannenin ve sütün nasıl olması gerektiği, yine sütün niteliklerinin düzeltilmesi ve bebeğin bakımı gibi öncelikle gebenin ve bebeğin sağlığının korunması üzerine bilgiler verilmektedir. Ardından bebekte görülen bazı hastalıkların ve tedavilerinin ele alındığı ve son olarak yeniden daha büyük çocukların sağlığının korunması üzerine bir bölümle bu konunun sonlandırıldığı saptanmıştır.

Birinci Kitap

Birinci Bölüm. Hamile Kadınların Şikâyetleri ve Beslenmesi Üzerine

Hamilelikte kadınların başına gelen şikâyetlerden en fazla soruna yol açanlar normalin üzerinde hazımsızlık, devamlı kusma, tükürük salgılamak, mide yanması ve yiyeceklerden tiksindirir. Bu sebeple, bunlarla ilgili yol göstermek yerinde olacaktır. En uygun tedaviler ayakta egzersiz, çok tatlı olmayan yiyecekler, sarı, güzel kokulu ve yaklaşık beş yıllık şaraplar ve ölçülü içilmesidir. Tüm bunlar hazımsızlık ve kusmanın tedavisi için uygundur. İlaç olarak, içmek üzere suda haşlanmış çayır otu bitkisi, aynı şekilde dereotu, ve ait olduğu ülkeye özgü dilde Rha olarak da bilinen Pontus kökü. Bunlar öğünlerle birlikte ya da öncesinde alınabilir. Haricen, yaban sarmaşığı çiçekleri, yabani ya da evsel narlar, deli kereviz yaprakları ve rezene tohumları arzu edilirse göre karıştırılarak, hurma ve eski şarapla birlikte, prekordiyuma yakı biçiminde uygulanabilir. Mide yanması ilk su içmekle, ayakta yumuşak egzersizlerle, hipokondriyum yumuşak yünle örtmekle hafifler. Yiyeceklere karşı isteksiz olanların durumunda, iştahların çeşitli lezzetli tabiatlı maddelerle açın ve aynı zamanda kuru nişasta verin. Bu sonuncusu pıca olarak anılan şikâyetinde olduğu gibi özellikle toprak yemeyi çok isteyenlere de sunulabilir. Pıca sıklıkla gebeliğin üçüncü ayından sonra meydana gelir, çünkü fetüs zayıftır, rahime getirilen tüm besinleri tüketememektedir, bunun için çeşitli gereksiz şeyler midede toplanır, bu nedenle sönmüş kömür, Kimolia toprağı ve pek çok böyle karışık ve uygunsuz maddelere karşı arzu dıyarlar. Bu yüzden ikisi de benzer şikâyete konu olmasına karşın bu

eğilim kendisine ait isimlendirmeye sahiptir. Çalışma ve uzun egzersizler de yararlı gıdalara olan arzusunun yerine gelmesinde katkıda bulunur. Fakat kendini üşengeç bir tarzda yaşama göre ayarlayanlar yapamayacaktır, çocuk ortaya çıkar çıkmaz aynı zamanda egzersize yaklaşmalıdırlar. Yiyecekteki tiksindenler için, keskin maddelerin ve özellikle bardalın alımı işe yarayabilir. Ayakların şişmesi için, üzerlerini sirke ile ıslatılmış çoban güllü ile sarlamak veya üzerine labana yaprakları sermek ve Kimolia toprağı ve sirke karışımı veya şap ve sirke karışımı ile sıvamak uygun olabilir. Aynı şekilde ayakları ağaç kavumu olarak anılan Med elmasının deoksijyonu ile ıslatma kullanılabilir (6, p.1,2).

İkinci Bölüm

Sütanne Üzerine

Sütanne olarak her türlü yakından uzak, ne çok yaşlı, ne de çok genç kıziler seçilmelidir. Yirmi beş yaşından küçük, otuz beş yaşından büyük olmamalıdır. Göğsü ve memeleri geniş olmalı, meme uçları büzülmüş ya da yanlara dönük olmamalıdır. Vücudunun geri kalanı ne çok şişman ne de çok ince yapılı olmamalıdır. Sütannenin yakın zamanda doğum yapmış olması ve çocuğun erkek olması çocuk üzerinde muazzam sonuç verir.¹ Sütanne kurutucu karakterdeki her şeyden uzak durmalı, aynı şekilde tuzlu, keskin, ekşi, asidik, acı, çok ısveren, ya da kötü kokulu, bunların yanında güçlü aromalı çeşniler ve keskin şeylerden de sakınmalıdır. Sütanneyi seksten de uzak tutmak gerekir.² Sütannenin değirmende, dokumada çalışması ya da çocuğu kollarda taşıması gibi işlerde kol ve omuzları ile çalışmasına izin verilmelidir. Bu üç ile dört ay kadar yapılabilir (6, p.5).

Üçüncü Bölüm

Sütannenin Sütü Üzerine

En iyi süt yoğunluk, miktar, renk, koku ve tat konusunda ortalama özellikte olmalıdır. Sütün kalitesini denemenin uygun bir yolu sütü başparmağın tırnağı üzerine küçük bir miktar dökmek ve tırnağı döndürdüğümüzde sütün akmasını güneş ışığında incelemektir. Çok hızlı ya da çok yavaş akmıyorsa iyi süttür.³ Bunun yanında biraz sütü bir cam vazoya döktükten sonra bir miktar maya ilave edip, sonra ikisini birlikte parmaklarımızın arasında sıkıp, koyulaşmasını beklemek ve peynirimsi kısmın sıvı kısmından az olup olmadığını kontrol ederek de değerlendirilebilir. Peynirimsi kısım az ise bu uygun olmayan süt, aksi ise sindirim zorluğu yapan süttür. En iyi tür süt her ikisini ortalama bir miktarda içerendir (6, p.6).⁴

Dördüncü Bölüm

Sütün Kötü Nitelikleri Nasıl Düzeltilir

Sütün kötü nitelikleri düzeltilebilir. Eğer süt çok yoğun ise balgam kusturucu ilaçlar ile boşaltılabilir, en uygun olanları sirke ve baldir. Bunun yanında yemeklerden önce çalışma ile hafifletmek de uygundur. Ayrıca aşağıda ifade edilen maddeler de uygundur: Keklik otu (mercanköşke), çördük otu (zıfıaotu), sater, çoban tarağı, kekik, ufak turp, eski turşu ile sirke ve bal. Eğer doğal olandan daha keskin ve ince olursa sütanne fazla işten rahatsızlanmaz, güçlü çorbalar ve domuz eti ile beslenmeli, hamur küfii ve tatlı şaraba izin verilmelidir. Eğer süt miktar olarak çok azsa sütanne çorbalar ve cömert bir diyet ve içmek için tatlı şarap almalı, memeleri ve meme uçları ovulmalıdır. Şişe çekme aleti de uygulandığı takdirde işe yarayacaktır. Sütün hazırlanması için olan ilaçların da belirli bir etkiye sahip olduğunu farkında olmama karşın, her

durumda bunları önermem, çünkü bedeni büyük ölçüde tüketir. Bunlar ptisan (bastalara içirilen arpa suyu veya ıblamur; üzüm suyu) içinde haşlanmış rezene meyvesi ve kökleri, koyu renk şarap ya da ptisan içerisinde sarı salkım yaprakları, tatlı gith (melanthium), dere otu, havuç kökleri ve meyvesi. Bunlar ılık su ile ıslatıldıktan sonra verilmelidir. Fakat süt kötü olduğuna, ister kalın, keskin ya da güçlü bir koku olduğunda önce sağlmalı, meme ondan sonra çocuğa verilmelidir. Keskin olan süt hiçbir durumda açken çocuğa verilmelidir, kötü kokulu olan ise aromatik şarap ve tatlı yiyeceklerle düzeltilebilir. Meme içerisinde pıhtılaşmış sütü üçüncü kitapta tedavi edeceğiz (6, p.7).

Beşinci Bölüm

Bebeğin Bakımı Üzerine

Yeni doğan çocuğa verilecek ilk yiyecek bal olmalı, ardından süt günde iki, en fazla üç kere verilmelidir. İstekli ve sindirebilecek gibi görüldüğünde biraz yiyecek alabilir, ama tıka basa dolduramaya dikkat edilmelidir. Gerçekleşen durumun bu olması halinde, çocuk daha uyumlu ve hareketsiz, karnı şiş ve gazlı, idrarı da normalden daha sulu olur. Bu gözlemlendiği zaman, alınmış olanlar tüketilene kadar daha fazla yiyecek almamalıdır. Çocuk iki yaşına kadar süte dayanarak büyütülebilir, sonrasında diyeti tabii olarak yapılmış yiyeceklerle değiştirilebilir (6, p.8).⁵

Altıncı Bölüm

Çocuklarda Olan Döküntüler Üzerine

Çocuğun derisinde her ne şekilde isilik belirsizse belirsiz, ilk olarak destek olunmalıdır ama isilik tam anlamıyla ortaya çıktığında, çocuğu mersin veya sakız ağacı veya gül banyosuna konarak tedavi edilir ve gül veya sakız ağacı yağı ya da beyaz kurşun içeren balmumu ile

¹ "Sütanne olarak yaş tabiatlı, ne yirmi yaşından genç, ne de kırk yaşından yaşlı olmayan, iki ya da üç doğum yapmış, sağlıklı, beden yapısı iyi olan, geniş vücutlu, iyi bir renge sahip kişiler seçilmelidir. Memeleri orta büyüklükte, gensek, yumuşak ve kızıkıksız, meme uçları ne büyük, ne çok küçük ve ne çok ufak ne de çok gözenekli ve sütü haddinden fazla boşaltan nitelikte olmalıdır (9, p.90,91)."

² "Emziren tüm kadınların cinsel ilişkiden tamamen kaçınmaları gerekir, çünkü menstruasyon cinsel birleşme ile kıskartılır ve süt bundan böyle tatlı kalmaz (10, p.29)."

³ "Ortalama yoğunluktaki süt, parmak tırnağı veya tatlı defne yaprağı, veya benzer pürüzsüzlükte bir şey üzerine damlatıldığında hafifçe yayılması ve sallandığında yerinde durmasından anlaşılır (9, p.95,96)."

⁴ "... en iyi süt, tatlı, beyaz görünen ve yoğun ve ince arasında ortada olmalıdır. Kötü süt yoğun ve peynirimsi, veya su gibi ince ve kurşuni mor, kıvamı ve rengi değişken, ekşi tatta, turşu suyu veya bazı diğer yabancı nitelik izlenimi veren ve koklamak için güzel kokulu değildir (10, p.30)."

⁵ "Besin olarak süt almalıdırlar ve saf su banyoları; diğer yaşlardan daha nemli bir yapıları olduğu için

tam nemli rejimi gerektirirler (...) Doğa kendisi çocuklar için nemli bir besin olarak anne sütünü sağlamayı planlamıştır, anne sütü tüm çocuklar için eşit derecede en iyidir (...) Anne sütü ile beslenen çocuklar en uygun ve doğal besinden yararlanmış olurlar. Doğa çocuklara sadece besin sağlamakla kalmamış, en baştan bunun kullanımı için doğal beceriler ile desteklemiştir. Eğer birisi meme ucunu yeni doğanın ağzına yerleştirirse sütü emmeye ve onu servetle yutmaya başlarlar (10, p.23,24)."

yağlanır. Vücut güberçile ile nazikçe ovulabilir, ancak sert sürtünmeye yaklaşılmamalıdır. Sütannenin tatlıca şeyler ile beslenmesi çok iyi bir planlama olacaktır. Çocuğun diyetine de bakılmalı ve ne çok tok, ne de çok aç olmamalıdır. Eğer çocuğun karnı kabız olursa yiyeceğine biraz bal katılabilir, uyum göstermezse, bir nobut büyüklüğü terebentin eklenebilir. Bağırsaklar gençsek olduğunda, bilhassa akdarı verilmelidir (6, p.10).⁶

Yedinci Bölüm

Çocukların Öksürüğü ve Akıntıları Üzerine

Çocuk öksürük ve akıntıya yakalandığında, yardım kaynağı baldan yapılan öksürük şurubu olmak zorundadır. Önce kafası da dâhil olmak üzere bolca ılık su ile banyo yaptırılmalı ve bolca bal verilmelidir. Ardından diline parmağınızla nazikçe basın, daha çok balgam çıkaracaktır (6, p.11)^{7,8}

Sekizinci Bölüm

Kaşıntı Üzerine

Eğer çocuk kaşıntıdan rahatsız ise, sıcak pansumanlar kullanın ve içinde az miktarda balmumu eritilmiş rafine yağ ile bolca yağlayın (6, p.12).⁹

Dokuzuncu Bölüm

Diş Çıkarma Üzerine

Diş çıkarma yedinci ay civarında başlar. Bu zamanda diş etlerinin, yanakların ve tendonların iltihaplanması ve bazen konvülsiyonlar mey-

dana gelmesi muhtemeldir. Çocuk çiğneme gerektirecek hiçbir şey almamalıdır. Diş etleri sıkça ovulmalı, banyoda parmakla ovulmalı veya kimes hayvanlarının yağı veya yabani tavşan beyni ile yumuşatılmalıdır. Dişler çıkmaya başladığı zaman, boyun, çene ve baş yumuşak yünle sarılmalı, ılık tatlı yağ ile yağla yağlanmalı bir kısım da kulak deliklerine akıtılmalıdır.¹⁰ Çocuk daha zengin kalitede yiyecekler almalı ve ılık suda banyo yapılmalıdır. Eğer ishali varsa, karnı büzücü, durdurucu doğaya sahip olan kimyon, dereotu veya maydanoz serpilmiş yün, yakaz/lapa ile bağlanmalıdır. Gül tohumlarının da karıştırılması uygundur, özete sıcak kurutucuların kullanılması uygundur. Eğer bağırsaklarda kabızlık söz konusu ise, fütül olarak bal kullanımı ile nazikçe tekrar aktifleşme sağlanabilir veya karnı, içerisinde nane ezilmiş bal ile ovulabilir. Fakat çocukların konvülsiyonları için görünürdeki en iyi tedavi içerisinde bambulotu kaynatılmış su ile yapılacak banyodur. Ayrıca kurtbağrı yağı, zambak yağı, Sikyon yağı, özete ısıtıcı her şeyin kullanımı önemlidir. Dişler parmakları ısıracak kadar çıkmaya başladığında, ağzına soyulmuş ve pek kurumuş olmayan zambak kökü konulması uygun olabilir. Bu aynı zamanda ülserlerde de kullanılabilir. Tereyağı ve aynı şekilde bal ile ovmak da faydalıdır. Eski turşu posası da diş eti kaşıntısını rahatlatır (6, p.13).

Onuncu Bölüm

Aft Üzerine

Çocuklar ağzın bir çeşit ülseri olan afta eğilimlidir. Beyazımsı, kızılımsı veya siyah yara kabuğuna benzer. Siyah olanı en kötü ve en ölümcül olanıdır. Balla karıştırılmış süsen

kullanılır veya arzu edilirse kuru tozu da iflenilebilir. Ayrıca ezilmiş gül yaprakları, gül çiçekleri ve çiğdem, az miktar mürrüsaflı, mazı, akgünlük veya akgünlük ağacı kabuğu; tüm bunlar beraber veya ayrı ayrı balla karıştırılabilir. Bunlara ek olarak bunlar ballı su ve tatlı nar suyu ile birleştirilebilir (6, p.14).¹¹

On Birinci Bölüm

Uylukların Yüzülmeleri (Pişikleri) Üzerine

Pişiklere kurutulmuş mersin, basır otu ve gül serpilebilir (6, p.16).

On İkinci Bölüm

Kulaklardan Gelen Sulu Akıntılar Üzerine

Kulaktan gelen sulu akıntılar şaplı, şaraplı ve ballı yün uygulanması veya eski şarabın tek başına ya da safranla karıştırılarak enjeksiyonu ile kurutulur (6, p.16).

On Üçüncü Kitap

Siriasis Üzerine

Siriasis beyine ait parçaların ve beyin zarlarının iltihaplanmasıdır. Vücut solgunluğu ve kuruluğu beraberinde kafa açıklıkları ve gözlerin çöküklüğü katılır. Kafanın açıklıklarına yumurtanın kırmızısının gül yağı ile birlikte kompres formunda, sık değiştirilerek uygulanması ile rahatlatılır. Siriasis için bir başka uygulama: Dikenli akrep kıyruğu olarak anılan heliotropinum türünün yapraklarının, su kabağı kabuklarının, olgun sala-

⁶ "İslik en yüksek düzeyinde iken bu tedavi zamanıdır. İlk gül ve yeşil mercimek deoksijyonu ile banyo veririz ve eğer daha fazla sıkılaştırıcı etkiye ihtiyacı duyarsak, mersin ağacı veya damla sakızı veya böğürtlen veya nar ile soyma. (...) ve doğal kurşun oksit, beyaz kurşun, şap, sirke ve mersin yağı, veya gül yağı veya damla sakızı yağı merhemleri kullanırız. (...) Yine de yaş tabiatlı süt anneye terzihen tatlı diyet vermek çok iyidir, ve ayrıca çocuğun da onu ne doyuran, ne de açlıktan öldüren bir diyet koymak çok iyidir. Fakat eğer çocuğun bağırsakları hareket etmiyorsa, bal dökülmeli ve fütül boyutuna gelinceye kadar kaynatılmalıdır. Eğer yine bağırsaklar yanıt vermezse, bir nobut büyüklüğü terebentin eklenebilir, eğer yine de bağırsaklar gençse bilhassa akdarı verilmelidir (9, p.122-124)."

⁷ "Yerine, devamlı olarak ballı su damlaları veririz ve eğer çocuk benüz tüküremiyorsa, balgamı yutuyorsa, diline bastırırız ve kusma meydana geldiği

sırada yutulan madde de kolayca boşaltılmış olur. (...) ve **banyo da yaptırmayız** (9, p.124)."

⁸ "Çocukları kurutmamak gerekir, çünkü onlarda nem doğasına karşı değildir. Öksürük, soğuk algınlığı ve nezlede onları doğaları ile uyum içerisinde beslemek, tatlı su banyoları (sülfür, zifti, şap içeren ilaç niteliğinde olanların bepsi kurutucudur), ile nemlendirmek ve onlara olabildiğince en nemli yiyecek ve içecekleri sağlamak (10, p.23)."

⁹ "Kaşıntı için vücutta ısı uygulaması yararlıdır, yani sıra azıcık parafin eklenmiş rafine zeytinyağından yapılan, böylece yağ daha kalınlaşır ve vücut üzerinde daha uzun kalır, merhemden bolca (9, p.122)."

¹⁰ "Yedinci ay civarında diş çıkarma meydana gelir ve bundan dolayı diş etlerinin, çenenin ve tendonların inflamasyonu. Koruyucu bir önlem olarak bu zamandan önce çocuğa çiğneme gerektirecek hiçbir

şey verilmemelidir (...) Aksine beşinci aydan itibaren banyo sırasında diş etlerini ısrarla yağlanmış bir parmakla ovulmalı ve tavuk yağı ile yumuşatılmalıdır. Ve yabani tavşanı beyni de "antipati" nedeniyle aynı şekilde etki eder. (...) Boyun üzerine, başa ve çeneye ılık tatlı zeytinyağı ile nemlendirilmiş yumuşak ve temiz yün parçaları uygulanmalı, kulak kanallarına da damlatılmalıdır (9, p.119,120)."

¹¹ "Ballı ve süsen de yararlıdır, ya da kuru da iflenilebilir; doğranmış gül yaprakları, gül tomurcukları, safran, mür, mazı, akgünlük ve akgünlük ağacı kabuğu; beraber veya her bir tek olarak balla karıştırılarak ve bunlara ek olarak ballı su ve tatlı nar suyu (9, p.122)."

talihün etli kısmını saran zararın, bahçe köpek üzümünün suyunun, gül yağları ile birlikte kafanın açıklıkları üzerine yerleştirilmesidir (6, p.16,17).¹²

On dördüncü Bölüm

Bebeklerin ve Sonra Gelen

Erişkinliğe Kadar Olan Yaşların Diyeti Üzerine

Sütten kesilen bebeklerin ve çocukların kısıtlama olmaksızın mutlu yaşamalarına izin verilmelidir. Yiyecekleri hafif, egzersizleri nazik olmalıdır. Altı, yedi yaşlarından sonra, hem kızlar hem erkekler ılımlı ve iyiliksever yarıdılışlı okul ve hocalara teslim edilmelidir. Böyle kişiler eğitimi güler yüzlü bir yolla, kısıtlama olmaksızın verirler. Aklın rabatlaması, vücut büyümesine çokça katkıda bulunur. On iki yaşındaki oğlanlar gramer ve geometri öğretmenlerine gitmeli ve vücutlarını jimnastik egzersizleri ile sertleştirmelidirler. On dört yaşından yirmi bir yaşına kadar uygun uğraşları matematik çalışmak ve felsefe başlangıcıdır. Aynı zamanda vücudu güçlendirmek için daha fazla egzersiz uygundur, böylece aklın ve vücudun ikisinin de egzersizi cinsel arzularına düşkünlükten de koruyacaktır. Ayrıca şarap da yasaklanmış olmalıdır. Erişkinler her tür jimnastik egzersizini kullanmaları gerekliliği nedeni ile hem akıl hem beden için özelden alışık oldukları yeterli ve besleyici gıdalardan, en geniş beslenmenin sağlanmasına, izin verilmelidir. Hayatın düşüşünde, hem vücut hem akıl için olan tedarik azaltılmalıdır ve jimnastik egzersizleri de orantılı olarak azaltılmalıdır. Yarattığı yaşa bağlı cinsel isteksizliğe yakalandıkça, gıdalar derece derece azaltılmalıdır (6, p.18).

Tartışma ve Sonuç

Alan yazın gözden geçirildiğinde karşılaşılan bazı çalışmalarda Aeginalı Paulus'un bulgular kısmında başlıklarını sunduğumuz konuları yazarken yararlanılmış olduğu kaynaklar konusunda değerli ipuçları sunulduğu görülmektedir. Örneğin Weiss-Amer (12) gebelerin beslenme rejimleri üzerine yaptığı tarihsel çalışmasında Oribasius'un

Synopsis adlı eserindeki “gebelerde görülen rahatsızlıklar ve gebelerin beslenmesi” üzerine olan bölümün Aeginalı Paulus tarafından neredeyse kelimesi kelimesine kopya edildiğini haber verirken, Francis Adams (6) da Aeginalı Paulus'un eserinin çevirisinde yer alan ve yazının konusunu oluşturan bölümler için yaptığı yorumlarında sıklıkla bu bölümlerin Oribasius'un eserinden alındığını ya da Oribasius'un *Synopsis*'inde yer alan bilgilerle benzer olduğunu bölüm numaralarını da vererek bildirmektedir.

Çalışma sırasında Oribasius'un *Synopsis* adlı eserinin “Kitap V” başlıklı bölümünde yer alan ilk on dört konunun başlığının Paulus'un *Epitome*'sinde yer alan ve yukarıda verilen başlıklarla koşut olduğu görülmektedir (11). *Synopsis*'te yer alan çalışmamızla ilgili başlıkların ise şöyle sıralandığı görülmektedir:

1. Gebe kadında olan arazlar ve salgı vermemiz gereken diyet
2. Sütanne
3. Sütannenin sütü
4. Sütün kötü nitelikleri nasıl düzeltilmelidir
5. Çocuğun eğitimi/yetiştirilmesi
6. Çocuklarda olan deri kızarıklıkları
7. Öksürük ve çocukların burun akıntısı
8. Kaşıntı
9. Diş çıkarma
10. Uylukların iç tarafındaki sıyrıklara karşı ilaçlar
11. Aftlara karşı ilaçlar
12. Kulak nemine karşı ilaçlar
13. Siriasis
14. Küçük çocuklar ve izleyen yaşlar için gerilemeye kadar plan

Aft ve uyluktaki sıyrıklar konusunun yerlerinin farklılığı ve beşinci başlıktaki farklılık dışında her iki eserde de konu akışlarının aynı olduğu ve aynı sayıda başlık içerdiği görülmektedir. Beşinci başlıkta iki eserin içeriği çok benzerdir. Her iki eserde yer alan konuların karşılaştırılması sonrası Aeginalı Paulus'un Oribasius'un *Synopsis*'inden neredeyse birebir alıntı yaptığı fark edilmektedir. Saptanabildiği kadarıyla Paulus'un üç yerde Oribasius'tan yaptığı

alıntılara katkı yapmış olduğu görülmektedir. Bu katkılardan ilki “Hamile kadınların şikâyetleri ve beslenmesi üzerine” başlıklı birinci bölümde “Pica” ile ilgili olarak yaptığı açıklamadır:

“Pica sıklıkla gebeliğin üçüncü ayından sonra meydana gelir, çünkü fetüs zayıftır, rahime getirilen tüm besinleri tüketememektedir, bunun için çeşitli sıvılar midede toplanır, bu nedenle sönmüş kömür, kumlu toprak ve pek çok böyle karmaşık ve uygunsuz malzemelere karşı arzu duyarlar. Bu yüzden ikisi de benzer şikâyete konu olmasına karşın bu eğitim kendisine ait isimlendirmeye saptır (6, p.1,2).”

İkinci katkı “sütün kötü nitelikleri nasıl düzeltilir” başlıklı dördüncü bölümün sonunda yer almaktadır: “*Meme içerisinde pıhtılaşmış sütü üçüncü kitapta tedavi edeceğimiz (6, p.7).”*

Üçüncü katkı ise “Siriasis” başlıklı on üçüncü bölümde yer alan açıklamadır:

“Siriasis için bir başka uygulama: Dikenli akrep kıyruğu olarak anılan beliotropium türünün yapraklarının, su kabağı kabuklarının, olgun salatalığın etli kısmını saran zararın, bahçe köpek üzümünün suyunun, gül yağları ile birlikte kafanın açıklıkları üzerine yerleştirilmesidir (6, p.17).”

Her üç açıklamanın da Oribasius'un *Synopsis*'inde yer almadığı görülmektedir (11).

Öte yandan Aeginalı Paulus'un eserindeki konuları yorumlarken, Adams'ın (6) açıklamalarının bazılarında Oribasius'un yanı sıra Aëtius (VI. yüzyıl)'un da adını andığı ve onun eserine ait bölüm numaralarını da verdiği görülmektedir. Literatürde yer alan çeşitli çalışmalarda da gösterildiği üzere Amidalı Aëtius'un kendisinden sonra gelen Doğu Romalı yazarları etkilediği bilinmektedir. Örneğin uterusun cerrahi hastalıklarını ele aldığı yazılarında Lazaris ve ark. (13) Aeginalı Paulus'un bunlar arasında bulunduğunu ve çürümenin eşlik ettiği uterus prolapsusu vakalarında Amidalı Aëtius'u izlediğini bildirmektedirler. Amidalı Aëtius'un *Tetrabiblon* adlı eserinin dördüncü kitabı “sağlığın korunması” ile ilgili olup, ikinci bölümden başlanarak otuzuncu bölümün sonuna kadar çocuklarla ilgili konuların ele alındığı görülmektedir

¹² “Bazı kişilere göre, bununla birlikte, beyin ve meninksler etrafındaki parçaların inflamasyonudur, böylece sonuç olarak ön fontanel ve gözler içe çöker; aynı zamanda vücutta beyazlık ve karuluk ve iş-

tabsızlık vardır. (...) Bu bastalar gül yağı ile sulandırılmış yumurta sarısının sarı formunda ön fontanel üzerine uygulanması ve sürekli değiştirilmesinden fayda görürler. Veya ön fontanel üzerine

bambul otu yaprağı, rendelenmiş balkabağı, kavunun etli kısmını saran zar veya köpek üzümü suyu gül yağı ile birlikte (9, p.124,125).”

(14,15). Aëtius'un Oribasius ve Paulus'un 14 başlıkta ele aldığı gebelik, çocuk sağlığı ve hastalıkları ile konuları 29 başlığa kadar artırdığı ve bunların 22'sinin de hastalıklar üzerine olduğu göz önüne alındığında, bu farklılık, aynı zamanda üzerinde çalışılan bu konularda Paulus'un kaynak olarak Oribasius'u tercih ettiğinin de bir göstergesidir.

Efesli Soranus'un kadın hastalıkları, doğum ve pediatri üzerine kaleme aldığı *Gynaecia* adlı eserinin yüzyıllarca bu konularda tıp dünyası üzerinde egemen olduğu (16), pek çok eserde kaynak olarak kullanıldığı (17) ve Dunn'un (18) bildirdiği Oribasius, Amidalı Aëtius, Aeginalı Paulus ve Moschion gibi yazarlar da içinde olmak üzere, pek çok yazarın Soranus'un yazdıklarını "yağ-malamış olduğu" bilgisinden yola çıktığında ve Aeginalı Paulus'un *Epitome*'sinde gebelik ve çocuk hastalıkları üzerine yazdığı bölümler Soranus'un *Gyneceia*'sında (9) bulunan benzer bölümlerle karşılaştırıldığında, Paulus'un yazdıklarının Soranus'un yazdıkları ile de büyük ölçüde koşutluk gösterdiği; az olmakla birlikte, Aeginalı Paulus'un Soranus'tan farklı bilgiler de verdiği görülmektedir. Bu farklılıklar da Paulus'un kaynağının Oribasius olduğu yönünde değerlendirilebilir.

Radbill çağlar boyunca bebek beslenmesini ele aldığı makalesinde, bir sütannenin özelliklerini tam olarak belirleyen yazarlar arasında Soranus, Oribasius, Trallesli Alexander ve Aeginalı Paulus'la birlikte Galenus'u da saymaktadır (19). Gerçekten de birinci

bölümünde ele aldığı konular arasında çocukların sağlığının korunmasının da bulunduğu *De sanitate tuenda* adlı eserinde Galenus'un yenidoğanın hijyeni, ekzersizin değeri ve kullanımı, emzirmenin hijyeni, banyonun ve masajın hijyeni, içeceklerin ve temiz/taze havanın hijyeni, ikinci yedi yılın hijyeni gibi konuları ayrıntılı olarak ele aldığı ve tartıştığı görülmektedir (10). Paulus'un yazdığı "sütanne, sütannenin sütü, bebeğin beslenmesi, çocukların öksürüğü" başlıklı bölümlerde Galenus'un yazdıkları ile örtüşen kısımların olduğu görülmektedir. Yine Radbill'in bir başka çalışmasında dikkat çektiği üzere çocuk hastalıkları Hippokrates ya da Galenus gibi antik dönem yazarlarının tıp kitaplarında tesadüfen ele alınmışlardır (20). Aynı çalışmasında Radbill Galenus'un çağdaşı olan Soranus'un jinekoloji ve obstetrik üzerine yazdığı klasik kitabına yenidoğan bebeğin idaresi ve bebeliğin hatalıklarını dâhil ederek pediatriyi sıkıca obstetriğe bağlayan modeli kurmuştur. Doğu Romalı tıbbi ansiklopedistler Oribasius (325-403), Aetius (502-575) ve Paulus (625-690) çalışmalarında pediatri üzerine kapsamlı bölümler oluşturmuş, pek çok pediatrik atıfa da çalışmalarının genelinde dağınık olarak yer vermişlerdir (20).

Öte yandan Aeginalı Paulus'un *Epitome*'sinin Orta Çağ İslam coğrafyasında tıbbi etkileyen önemli eserlerden birisi olduğu ve bu dönemin önemli eserlerinde kaynak olarak kullanıldığı bilinmektedir. Literatürde yer alan bazı çalışmalar, Ebû Bekr Muhammed bin

Zekeriyya er-Râzî (865-925) (21), 'Alî bin 'Abbâs el-Mecûsî (ö. 994) (22-24), Ebû'l-Kâsım ez-Zehrâvî (ö. 1013) (25) ve İbn-i Sînâ (980-1037) (26-28) gibi İslam bilimi ve tıbbının altın çağı olarak adlandırılan dönemin ünlü yazarlarının *Epitome*'den yararlandıklarını ve alıntı yaptıklarını göstermektedir. İslam bilimi ve tıbbının çeviri döneminde Yunan-Roma tıbbi eserlerinden yaptığı çevirilerle hem önemli yapıtları Süryanice ve Arapçaya kazandıran, hem de tıp terminolojisinin oluşumuna çok önemli katkılarda bulunan Huneyn bin İshâk'ın (5) çevirdiği eserler arasında Hippokrates'in *Aforizmalar* ve Dioscorides'in *Materia Medica*'sı ile birlikte, Oribasius'un *Synopsis* ve Aeginalı Paulus'un *Seven Books (Epitome)*'un bulunması (29) *Epitome*'nin Arapça olarak ulaşılabilir olmasını sağlamasının, Paulus'un neden Orta Çağ İslam coğrafyasında etkin bir yazar olduğunu açıklamak bakımından önem taşıyacağı düşünülmektedir.

İbn-i Sînâ'nın *el-Kânûn fi't-Tıbb* adlı Arapça (30) ve İsmâ'il Cürçânî'nin *Zabîre-i H'ârezmşâhî* adlı Farsça (31) eserlerinde, adı geçen hekimlerin çocukların tedbiri konusunda yazdıklarının Paulus'un yazdıklarından daha kapsamlı olduğu ve farklılıklar da gösterdiği görülmekle birlikte, Paulus'un *Epitome*'sinde yer alan bir kısım bilgilerin adı geçen bu eserlerde görülmesi, Paulus'un *Epitome*'sinin çeşitli konularda olduğu gibi, çocukların tedbiri hakkında da Orta Çağ'da İslam tıbbına kaynaklık etmiş eserlerden biri olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Skoulakis EC, Manios GA, Theos AE, Papadakis EC, Stavroulaki SP. Treatment of nasal fractures by Paul of Aegina. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 279–282.
2. Sarton G. Introduction to the history of science, Reprinted, Volume 1. Baltimore: The Williams & Wilkins Company; 1953: 479.
3. Missios S, Bekelis K, Roberts DW. Neurosurgery in the Byzantine Empire: the contributions of Paul of Aegina (625–690 AD): Historical vignette. *J Neurosurg* 2014; 120: 244–249.
4. Carlstedt T. An overture to basic science aspects of nerve injuries. *J Hand Surg Eur* 2011; 36: 726–729.
5. Castiglioni A. A History of medicine. Translated from Italian and Edited by Krumbhaar EB. 2nd ed. Revised and Enlarged. New York: Alfred A. Knopf; 1958: 254, 266.
6. Paulus Aeginata. The seven books of Paulus Aegineta, Translated from the Greek with commentary embracing a complete view of the knowledge possessed by the Greeks, Romans, and Arabians on all subjects connected with medicine and surgery by Adams F, in three volumes, Vol. I. London: Printed for the Sydenham Society, 1844.p.1-19.
7. Paulus Aegineta. The seven books of Paulus Aegineta, Translated from the Greek with commentary embracing a complete view of the knowledge possessed by the Greeks, Romans, and Arabians on all subjects connected with medicine and surgery by Adams F, in three volumes, In Three Volumes, Vol. II. London: Printed for the Sydenham Society, 1844. https://books.google.com.tr/books?id=AFdhAAAAIAAJ&printsec=frontcover&dq=The+Seven+Books+of+Paulus+Aegineta,&hl=tr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=The%20Seven%20Books%20of%20Paulus%20Aegineta+%2C&f=false. Erişim tarihi: 19 Şubat 2010.

- google.com.tr/books?id=-g1kAAAAcAAJ&pg=PP7&dq=The+Seven+Books+of+Paulus+Aegineta,&hl=tr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=The%20Seven%20Books%20of%20Paulus%20Aegineta%2C&f=false, Erişim tarihi: 12 Mart 2010
8. Paulus Aegineta. The seven books of Paulus Aegineta, Translated from the Greek with commentary embracing a complete view of the knowledge possessed by the Greeks, Romans, and Arabians on all subjects connected with medicine and surgery by Adams F, in three volumes, Vol. III. London: Printed for the Sydenham Society, 1847. https://books.google.com.tr/books?id=gYo-AAAAcAAJ&pg=PA74&dq=The+Seven+Books+of+Paulus+Aegineta,&hl=tr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=The%20Seven%20Books%20of%20Paulus%20Aegineta%2C&f=false. Erişim tarihi: 19 Şubat 2010
 9. Soranus. Gynecology, translated with an introduction by Temkin O with the assistance of Eastman NJ, Edelstein L, Guttmacher AF, Reprint. Softshell Books Edition; 1991.
 10. Galen. A Translation of Galen's Hygiene (De Sanitate Tuenda) by Robert Montraville Green with an Introduction by Henry E. Sigerist. Charles C. Thomas; 1951.
 11. Oribase. Oeuvres d'Oribase, Texte Grec, En Grande Partie Inédit. Collationné Sur Les Manuscrits. Traduit Pour La Première Fois En Français; Avec Une Introduction, Des notes, Des Tables Et Des Planches Par Les Docteurs Bussemaker et Daremberg, Tome Cinquième. Paris: A L'Imprimerie Nationale, 1873. p.196-209. https://books.google.com.tr/books?id=VdtEAQAIAAJ&printsec=frontcover&dq=Oribase.+Oeuvres+d%20E2%80%99Oribase,+tome+5&hl=tr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Erişim tarihi: 2 Mart 2016.
 12. Weiss-Amer M. Medieval women's guides to food during pregnancy: origins, texts, and traditions. CBMH/BCHM 1993; 10: 5-23.
 13. Lazaris PD, Laskaratos FJ, Laskaratos GJ. Surgical diseases of the womb according to Aetius of Amida (6th century A.D.). World J Surg 2009; 33: 1310-1317.
 14. Aetii Amideni quem alii Antiochenum vocant ... Libri XVI. in tres tomos diuisi, quorum primus & ultimus Ioanne Baptista Montano Veronensi ..., secundus Iano Cornario ... interpretibus latinitate donati sunt. In quo opere cuncta quae ad curandi artem pertinent congesta sunt, ex omnibus qui usque ad eius tempora scripserant, diligentissime excerpta. Additus est index omneis tomos copiossimus, 1. Cilt, Basileae: In Officina Frob; 1535: 156-162. https://books.google.com.tr/books?id=3_-kgIra8noC&printsec=frontcover&dq=Aetii_Amideni_quem_alii_Antiochenum_voca&hl=tr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false, Erişim tarihi: 05 Aralık 2015.
 15. Aciduman A, Aşkit Ç. Ebü Bekr Muḥammed b. Zekeriyâ Er-Râzî'nin *Kitâbu'l-Manşûri* adlı ünlü eserinde gebele- rin ve çocukların tedbiri üzerine. Lokman Hekim Dergisi 2017;7:110-136.
 16. Bayat AH. Tıp Tarihi. İzmir: Sade Matbaa; 2003. p.112-113.
 17. Helmann AM. A collection of early obstetrical books. Yale J Biol Med 1951; 24: 210-219.
 18. Dunn PM. Soranus of Ephesus (circa AD 98-138) and perinatal care in Roman times. Archives of Diseases in Childhood 1995; 73: F51-F52.
 19. Radbill SX. Infant feeding through the ages. Clin Pediatr (Phila) 1981; 20: 613-621.
 20. Radbill SX. The first treatise on pediatrics. Am J Dis Child 1971; 122: 369-376.
 21. Aciduman A, Polat H. Aşkit Ç, Belen D. On the fractures and dislocations of the spine in Rhazes' *Kitâb al-Ḥawî/Liber Continens*. The Journal of Turkish Spinal Surgery 2017;29:205-214.
 22. Belen D, Aciduman A. A Pioneer from the Islamic Golden Age: Haly Abbas and spinal traumas in his principal work, *The Royal Book*. J Neurosurg Spine 2006; 5: 381-383, 2006.
 23. Aciduman A, Arda B, Kahya E, Belen D. *The Royal Book* by Haly Abbas from the 10th century: one of the earliest illustrations of the surgical approach to skull fractures. Neurosurgery 2010; 67: 1466-1475.
 24. Aciduman A, Arda B, Aşkit Ç, Belen D, Tuzcu K. Account of Haly Abbas regarding the management of hydrocephalus in childhood: a text from Medieval Times. World Neurosurg 2014; 82: e791-e796.
 25. Aciduman A, Er U. Ebu'l-Kasım Ez-Zehravî ve eseri el-Tasrif'te spinal travma ile ilgili bölümler. Türk Omurga Cerrahisi Dergisi 2009; 20: 109-118.
 26. Aciduman A, Belen D, Simsek S. Management of spinal disorders and trauma in Avicenna's *Canon of Medicine*. Neurosurgery 2006; 59: 397-403.
 27. Aciduman A, Belen D. Hydrocephalus and its management in Avicenna's *Canon of Medicine*. J Neurosurg 2007; 106 (6 Suppl Pediatrics): 513-516.
 28. Aciduman A, Arda B, Özaktürk FG, Telatar ÜF. What does Al-Qanun Fi Al-Tibb (the Canon of Medicine) say on head injuries? Neurosurg Rev 2009; 32: 255-263.
 29. Meyerhof M. Science and medicine. In: Arnold T, Guillaume A, editors. The Legacy of Islam. Oxford: Clarendon Press; 1931. p.316-317.
 30. İbn-i Sînâ. El-Kânûn fî't-Tıbb, Birinci Kitap, Türkçeye çeviren: Kâhya E. Ankara: Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu, Atatürk Kültür Merkezi, 1995. p.229-242.
 31. Aciduman A, Şems Ş. İsmâ'il Cürçânî'nin ünlü eseri *Zabîre-i H'arezmişâbî*'nin XVI. yüzyıl Türkçe çevirisi *Kânûn el-İlâc ve Şifâ el-Emrâç li-Küllî Mizââ'*'da çocuk sağlığı ve hastalıkları üzerine. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 141-160.

Arteria Meningea Media ve Ana Dallarının Kranium İçerisindeki Yerleşimi

Localization of Middle Meningeal Artery and Its Main Branches in Cranium

Simel Kendir¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmanın amacı a. meningeal media ve ana dallarının kranium içerisindeki yerleşimini, hastada kolayca bulunabilecek kraniumdaki yapılara göre kadavrada ölçümlerle belirlemek ve bu sayede beyin cerrahisi uygulamalarına katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda, % 10 formaldehit ile fikse edilmiş, 10 kadavra kafasında gerçekleştirildi. Scalp ve kraniuma tutunan kaslar ve bağ dokusu diseke edildi. Kraniumda sadece suturalar, kraniyometrik noktalar ve önemli çizgiler kalacak şekilde diğer kemik yapılar tur yardımıyla uzaklaştırıldı. Daha sonra a. meningeal media ve ana dallarının kraniumda belirlenen noktalara göre uzaklıkları ölçüldü. Ölçümler bilateral olarak dijital kumpas kullanılarak yapıldı. Tüm kadvraların ortalama değerleri hesaplandı.

Bulgular: A. meningeal media'nın (Amm) lokalizasyonunu belirlemeye yönelik arcus zygomaticus (Az) referans alınarak yapılan ortalama ölçümlerin sonucu bilateral olarak değerlendirildi. Buna göre; Amm (A noktası)-Az (derinlik): sağda 1,88 cm, solda 2,19 cm, Amm (A noktası)-Az (ön sınır): sağda 2,71 cm, solda 2,52 cm, Amm (A noktası)-Az (arka sınır): sağda 2,46 cm, solda 2,82 cm, Amm (B noktası)-Az (yükseklik): sağda 1,18 cm, solda 1,36 cm olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmada sunulan veriler ışığında a. meningeal media ve ana dallarının kranium içerisindeki yerleşiminin öngörülmesi, beyin cerrahisi girişimlerinde artere ait komplikasyonların azaltılması ve arterden kaynaklanan klinik durumlarda tedavinin seçimi için yardımcı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: **A. Meningea Media, Morfometri, Anatomi.**

Aim: The objective of this study is to define the exact localization of middle meningeal artery and its branches on the inner side of the skull in reference to easily definable bony landmarks in order to contribute to neurosurgical applications.

Materials and Methods: This study was conducted on 10 cadaveric heads fixed with 10% formaldehyde in Ankara University School of Medicine, Department of Anatomy. The scalp and all the muscular and connective tissue were dissected and removed. The bones of the skull were also removed except the cranial sutures and important morphometric landmarks. The localization of middle meningeal artery and its branches were measured in reference to certain bony landmarks. The measurements were done by a digital caliper and the mean values were calculated.

Results: The results of the measurements were evaluated bilaterally in order to localize the middle meningeal artery (Mma) and its branches by taking the zygomatic arch (Za) as a reference point. Accordingly, the following is found: Mma (point A)-Za (depth): 1.88 cm on the right side, 2.19 cm on the left side, Mma (point A)-Za (anterior border): 2.71 cm on the right side, 2.52 cm on the left side, Mma (point A)-Za (posterior border): 2.46 cm on the right side, 2.82 cm on the left side, Mma (point B)-Za (height): 1.18 cm on the right side, 1.36 cm on the left side.

Conclusion: The results of this study will help to estimate the exact localization of the middle meningeal artery and its branches before the operation. This may also help to decrease the complications related with the arterial injury and may also help to plan the treatment of artery derived clinical conditions.

Key Words: **Middle Meningeal artery, Morphometry, Anatomy**

Geliş Tarihi: 10.04.2017 • Kabul Tarihi: 17.04.2017

İletişim

Uz. Dr. Simel Kendir

E-posta: simelkendir@yahoo.com

Tel: 0 312 595 81 58

Faks: 0312 310 63 70

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı
Morfoloji Binası 2. Kat, 06100 Sıhhiye/ANKARA

A. meningeal media frontal, parietal ve temporal bölgede dura mater'in önemli bir bölümünü besler (1, 2). A. carotis externa'nın terminal dalı olan a. maxillaris'ten ayrılır ve fossa infratemporalis'te yer alır. N. auriculotemporalis'in kökleri

arasından geçerek foramen spinosum'dan kafa içerisine girer ve terminal dura mater dallarını verir. Kafa boşluğunda dura mater ile periosteum arasında ilerleyerek r. frontalis (ön) ve r. parietalis (arka) dallarına ayrılır (3, 4).

A. meningeae media anatomik lokalizasyonundan dolayı, özellikle temporal bölgede akut epidural hematoma ve posttravmatik psödoanevrizma ile sonuçlanan kafatasının dış yaralanmalarına karşı savunmasızdır (4-6). Epidural hematoma hızla genişleyen intrakraniyal kitle lezyonu gibi davranır, bu yüzden acil teşhis ve ameliyat gerektiren klasik bir tıbbi acil durumdur (4). Tedavide genellikle kraniotomi ile epidural hematoma boşaltılır (7). Endovasküler embolizasyon da akut kanama ve posttravmatik psödoanevrizmayı tedavi etmek için kullanılan yöntemlerden biridir. Kraniotomi yapılmaksızın uygulanan bu yöntemde dahi a. meningeae media ile kafatası arasındaki yakın anatomik ilişkinin ortaya konması endovasküler embolizasyonun ne şekilde yapılacağını yönlendirir (8). Bir çalışmada sol a. cerebri media anevrizması nedeni ile opere edilen hastada cerrahi sonrası 2. günde komplikasyon olarak akut epidural hematoma geliştiği bildirilmiştir (9). Bir başka çalışmada da a. meningeae media'nın klinik önemi her yönü ile ele alınmış ve cerrahi tedaviler sırasında lokalizasyonundan dolayı olası zararlardan korunması gerektiği vurgulanmıştır (10).

Bu çalışmanın amacı a. meningeae media ve ana dallarının kranium içerisindeki yerleşimini, hastada kolayca bulunabilecek kraniumdaki yapılara göre kadavrada ölçümlerle belirlemek ve bu sayede beyin cerrahisi uygulamalarına katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda, % 10 formaldehit ile fikse edilmiş, otopsisiz 10 kadavra kafasında gerçekleştirildi. Öncelikle scalp ve kraniuma tutunan bütün kaslar diseke edilerek kaldırıldı. Daha sonra kraniumda sadece suturalar, kraniyometrik noktalar (asterion, pterion, stephanion, bregma, lambda gibi) ve önemli çizgiler (linea temporalis superior, linea nuchalis superior ve inferior gibi) kalacak şekilde diğer kemik yapılar yüksek devirli tur yardımıyla uzaklaştırıldı. Bu şekilde oluşturulan materyallerde dura mater ve a. meningeae media görünür hale getirildi.

A. meningeae media ve dalları boyanarak belirginleştirildi.

Arterlere ait ölçümlerde kullanılmak üzere bregma ve pterion'un yerini belirlemek için önce kraniumda ölçümler yapıldı. Bu sebeple nasion-bregma, bregma-pterion arasındaki mesafeler ve arterin ön dalı ile komşuluk yapan ve girişimler için sıkça kullanılan pterion'un arcus zygomaticus ve sutura frontozygomatica'ya olan uzaklıkları ölçüldü (Şekil 1, Şekil 2).

Daha sonra a. meningeae media ve ana dallarının kranium içerisindeki yerleşimini belirlemek üzere ölçümler yapıldı. Bunun için arterin arcus zygomaticus hizasında görülmeye başlandığı noktanın arcus zygomaticus'tan derinliği, arkusun ön ve arka sınırına olan mesafeleri ve arterin ana dallarına ayrıldığı noktanın arcus zygomaticus'tan yüksekliği ölçüldü. Ön dalın paralel seyrettiği sutura coronalis'e olan uzaklığı bregma ve pterion arasındaki mesafenin orta noktasından, arka dalın paralel seyrettiği arcus zygomaticus'a olan uzaklığı ise arcus zygomaticus'un orta noktasından ölçüldü (Şekil 1, Şekil 2). Bütün ölçümler bilateral olarak dijital kumpas ile yapıldı. Tüm kadavralarda yapılan her bir ölçüm için ortalama değerler hesaplandı.

Bulgular

Kraniumda yapılan ölçümlerde orta hatta nasion-bregma (Na-Br) ve her iki tarafta bregma-pterion (Br-Pt) arasındaki mesafeler ölçüldü. Pterion'un (Pt) arcus zygomaticus'tan (Az) kraniale doğru vertikal ve sutura frontozygomatica'dan (Sfz) posteriora doğru saggittal uzaklıkları ölçüldü. Bu ölçümler pterion'un merkezinden, arcus zygomaticus'un üst sınırından ve sutura frontozygomatica'nın posterolateral sınırından gerçekleştirildi. Ölçülen bu parametrelerin cm cinsinden minimum (Min.), maksimum (Max.) ve ortalama (Ort.) değerleri tabloda özetlendi (Tablo 1).

Arterlere ait ölçümlerde ise a. meningeae media'nın (Amm) arcus zygomaticus hizasında görülmeye başlandığı noktanın (A noktası) arcus zygomaticus'tan derinliği (Az derinlik), arcus zygomaticus'un ön sınırına (Az ön sınır) olan uzaklığı, arcus zygomaticus'un arka sınırına (Az arka sınır) olan uzaklığı ve a. meningeae media'nın (Amm) ana dallarına ayrıldığı noktanın (B noktası) arcus zygomaticus'tan yüksekliği (Az yükseklik) her iki tarafta ölçüldü. Ölçülen bu parametrelerin cm cinsinden minimum (Min.), maksimum (Max.) ve ortalama (Ort.) değerleri tabloda özetlendi (Tablo 2).

Tablo 1: Kraniuma ait ölçüm değerleri özetlenmiştir.

Parametreler	cm					
	Min.			Max.		
Na-Br	12,05			13,70		
	Sağ			Sol		
	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	Ort.
Br-Pt	11,07	12,03	11,47	11,09	12,07	11,53
Pt-Az	3,67	4,12	3,86	3,72	4,18	3,95
Pt-Sfz	3,32	3,68	3,46	3,28	3,59	3,35

Nasion (Na), Bregma (Br), Pterion (Pt), Arcus zygomaticus (Az), Sutura frontozygomatica (Sfz).

Tablo 2: A. meningeae media'ya ait ölçüm değerleri özetlenmiştir.

Parametreler	cm					
	Sağ			Sol		
	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	Ort.
Amm (A noktası)-Az (derinlik)	1,52	2,57	1,88	1,87	2,46	2,19
Amm (A noktası)-Az (ön sınır)	1,68	3,55	2,71	1,53	3,53	2,52
Amm (A noktası)-Az (arka sınır)	1,49	3,65	2,46	1,62	3,85	2,82
Amm (B noktası)-Az (yükseklik)	0,71	1,64	1,18	0,89	1,92	1,36

A. meningeae media (Amm), A. meningeae media'nın arcus zygomaticus hizasında görülmeye başlandığı nokta (A noktası), A. meningeae media'nın ana dallarına ayrıldığı nokta (B noktası), Arcus zygomaticus (Az).

Arterin ön ve arka olmak üzere iki ana dala ayrıldığı ve önde yukarıdan aşağıya bregma, sutura coronalis, stephanion, pterion, sutura sphenosquamosa, arkada ise lambda, sutura lambdoidea, asterion sınırları arasında temporal ve parietal bölgede yoğun olarak dallandığı gözlemlendi. Tüm kadavralarda sağda ve solda sutura lambdoidea'nın aşağısında dağılım gözlenmezken, 5 kadavrada sağda ve solda frontal ve sutura sphenosquamosa önündeki temporal bölgede de dağılım gösterdiği tespit edildi. Arterin ön dalı olan r. frontalis'in (Rf) neredeyse arterin devamı şeklinde yukarı doğru sutura coronalis'e paralel olarak uzandığı gözlemlendi. Ön dalın paralel seyrettiği sutura coronalis'ten (Sc) posteriora doğru sagittal uzaklığı her iki tarafta bregma-pterion (Br-Pt) arasındaki mesafenin orta noktasından (C noktası) ölçüldü. Arterin arka dalı olan r. parietalis'in (Rp) ise arkaya doğru ve arcus zygomaticus'a paralel olarak uzandığı gözlemlendi. Arka dalın paralel seyrettiği arcus zygomaticus'tan (Az) kraniale doğru vertikal uzaklığı ise her iki tarafta arcus zygomaticus'un orta noktasından (D noktası) ölçüldü. Ölçülen bu parametrelerin cm cinsinden minimum (Min.), maksimum (Max.) ve ortalama (Ort.) değerleri tabloda özetlendi (Tablo 3).

Ölçümlerde kullanılan tüm noktalar ve tarif edilen yapılar kadavradan elde edilen sağ ve sol taraf görüntüleri üzerinde gösterildi (Şekil 1, Şekil 2).

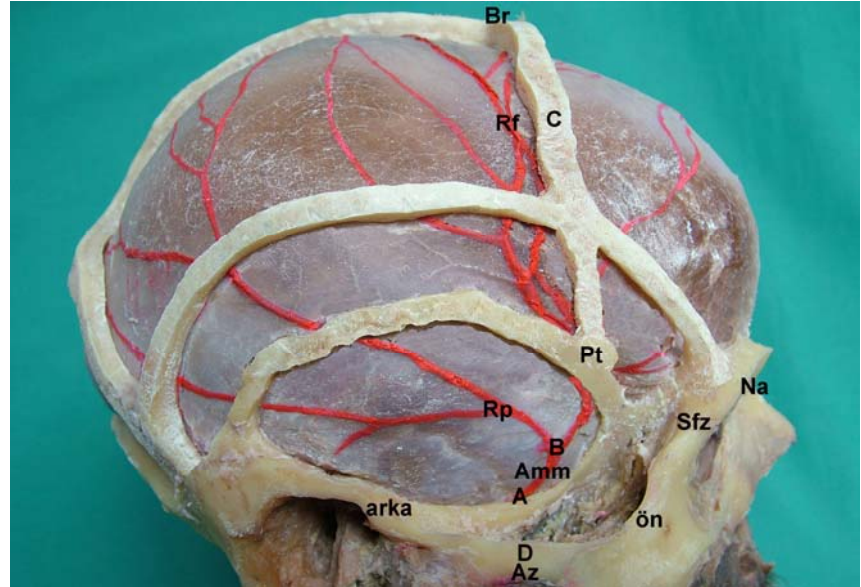
Tartışma

A. meningeae media'nın morfolojik özellikleri kraniumun şekli ile yakın bir korelasyona sahiptir. Yapılan çalışmalar ışığında kraniumun şekline göre a. meningeae media'nın olası değişken çeşitlerini tahmin etmek erken tanı aşamasında tedavi seçimine bağlı olarak iyatrojenik travma riskinin öngörülmesini sağlayabilir. Bu öngörü epidural kanama geçiren acil hastalarda hızlı yaşam kurtarma çözümleri gerektiren durumlarda özellikle önemlidir (6). Kraniumun içerisinde a. meningeae media'nın seyrini hassas bir şekilde lokalize etme yeteneği, birçok ameliyat

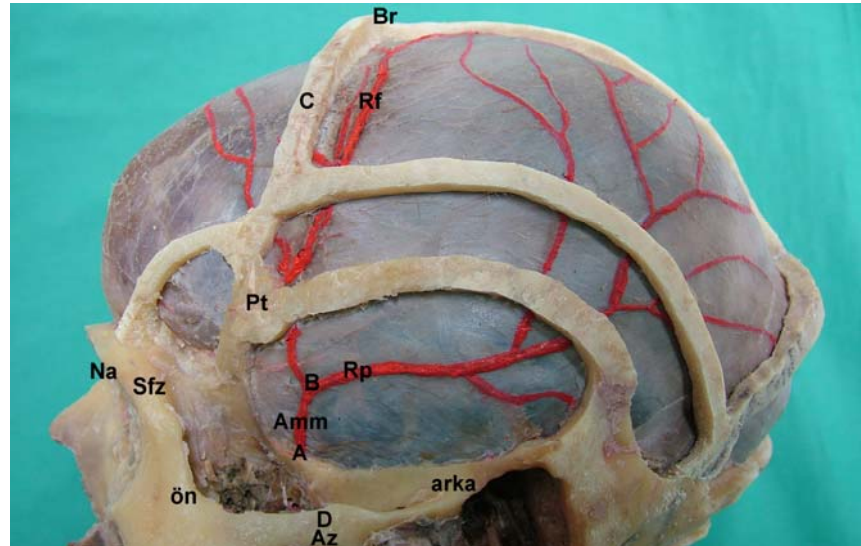
Tablo 3: A. meningeae media'nın ana dallarına ait ölçüm değerleri özetlenmiştir.

Parametreler	cm			cm		
	Min.	Max.	Ort.	Min.	Max.	Ort.
Rf-Sc (C noktası)	0,83	1,32	1,20	0,95	1,42	1,35
Rp-Az (D noktası):	1,83	2,27	2,05	1,97	2,38	2,23

R. frontalis (Rf), Bregma-pterion arasındaki mesafenin orta noktası (C noktası), R. parietalis (Rp), Arcus zygomaticus'un orta noktası (D noktası).



Şekil 1: Sağ taraf, ölçümlerde kullanılan noktalar ve yapılar; Nasion (Na), Bregma (Br), Pterion (Pt), Arcus zygomaticus (Az), Sutura frontozygomatica (Sfz), A. meningeae media (Amm), A. meningeae media'nın arcus zygomaticus hizasında görülmeye başlandığı nokta (A noktası), A. meningeae media'nın ana dallarına ayrıldığı nokta (B noktası), R. frontalis (Rf), Bregma-pterion arasındaki mesafenin orta noktası (C noktası), R. parietalis (Rp), Arcus zygomaticus'un orta noktası (D noktası).



Şekil 2: Sol taraf, ölçümlerde kullanılan noktalar ve yapılar; Nasion (Na), Bregma (Br), Pterion (Pt), Arcus zygomaticus (Az), Sutura frontozygomatica (Sfz), A. meningeae media (Amm), A. meningeae media'nın arcus zygomaticus hizasında görülmeye başlandığı nokta (A noktası), A. meningeae media'nın ana dallarına ayrıldığı nokta (B noktası), R. frontalis (Rf), Bregma-pterion arasındaki mesafenin orta noktası (C noktası), R. parietalis (Rp), Arcus zygomaticus'un orta noktası (D noktası).

prosedüründe başarıyı etkileyen önemli bir faktördür (11, 12). Arteria meningeae media'nın yüzey anatomisi bilgisi, epidural hematoma'nın boşaltılması için drenaj deliklerinin doğru konumlandırılması için önemlidir (4). Bu sebeplerden dolayı, a meningeae media'nın dallanma paternini ve kranium ile ilişkisini ortaya koymayı amaçlayan çalışmalar fossa cranii media'da sulcus arteriae meningeae mediae'yi incelemiştir (13, 14). Bir başka çalışma ise aynı amaçla arteri önce fossa cranii media'da incelemiş, daha sonra kranium yüzeyine izdüşümünü ölçümlerle ortaya koymuştur (15). Bu çalışmada ise arterin kranium ile ilişkisi hastalarda kolayca bulunabilecek noktalara göre tarif edilmiştir ve literatürde burada uygulanan metodu kullanan bir yayına rastlanmamıştır.

Bu çalışmada r.frontalis pterion altında seyrettiği gözlenmiştir. O yüzden pterion'un yerini tespit etmek için yaptığımız ölçümlerde arcus zygomaticus'tan sağda ortalama 3,86 cm, solda 3,95 cm yukarıda ve sutura frontozygomatica'dan ortalama sağda 3,46 cm, solda 3,35 cm arkada olduğu bulunmuştur. Rhinoglenae frontalis'in pte-

tion ile klinik açıdan önemli komşuluğu ve yapılan bu ölçümler literatür verileri ile karşılaştırıldığında bulgularımızın uyumlu olduğu gözlenmiştir (4,15-18).

Bu çalışmada artere ait ölçümler arcus zygomaticus referans alınarak yapılmıştır. Arcus zygomaticus'un, epidural hematoma'da a. meningeae media'ya erişmek için önemli bir nokta olduğu ve drenaj deliğinin arcus zygomaticus'un orta noktasının 2,50-4,00 cm yukarısına konumlandırıldığı daha önceden bildirilmiştir (19).

Bu çalışmada arterin temporal ve parietal bölgede fazla, frontal ve oksipital bölgede ise daha az dallandığı gözlenmiştir. Dura mater'in beslenmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada arterin benzer bir şekilde dağılım izlediği rapor edilmiştir (20).

Yapılan bu incelemede arterin tüm kadalarda iki ana dala ayrıldığı gözlemlenmiştir. Literatürde üç ana dala ayrıldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (15, 21). Ayrıca bu çalışmada r. frontalis'in sutura coronalis'e paralel ve ortalama sağda 1,20 cm, solda 1,35 cm arkasında seyrettiği bulunmuştur. Literatürde ise

arterin sutura coronalis'e paralel seyrettiğini bildirerek, bu mesafeyi benzer bir şekilde 1,10-1,50 cm olarak belirten kaynaklar mevcuttur (4, 22).

Çalışmanın bulgularına göre, özellikle pterional kraniotomilerde r. frontalis'in pterion altında seyrettiği göz önünde bulundurulursa komplikasyonlar azalacaktır. Ayrıca artere ve ana dallarına ait ölçümlerle bir anlamda a. meningeae media'nın kranium yüzeyine izdüşümü çıkarılmıştır. Arterin yüzey anatomisi bilgisi ise, epidural hematoma'nın boşaltılması için drenaj deliklerinin doğru konumlandırılmasında yol gösterecektir.

Sonuç olarak çalışmada sunulan veriler ışığında a. meningeae media ve ana dallarının kranium içerisindeki yerleşiminin öngörülmesi, beyin cerrahisi girişimlerinde artere ait komplikasyonların azaltılması ve arterden kaynaklanan klinik durumlarda tedavinin seçimi için yardımcı olacaktır. Bu çalışma arterin yerleşimini, hastada kolayca bulunabilecek noktalara göre tarif ettiği için, sonuçları günlük nöroşirürji ameliyatlarında kullanılacak pratik bilgiler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mantini S, Bruner E, Colaiacomo B, et al. The anatomical variability and the functional role of the middle meningeal artery. *Ital J Anat Embryol* 2010; 115: 101.
2. Manjunath KY. Anomalous origin of the middle meningeal artery-a review. *J Anat Soc India*. 2001; 50: 1-6.
3. Talib JA. Anatomical variation in the course, branches, and metrical measurement of the grooves, of the middle meningeal artery inside the skull. *Tikrit Medical Journal* 2009; 15: 38-41.
4. Standring S, ed. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008: 1513-1520.
5. Bruneau M, Gustin T, Zekhnini K, et al. Traumatic false aneurysm of the middle meningeal artery causing an intracerebral hemorrhage: case report and literature review. *Surg Neurol* 2002; 57: 174-178.
6. Babu ML, Bhasin SK, Kumar A. Extradural hematoma-an experience of 300 cases. *JK Science* 2005; 7: 205-207.
7. Çelik B, Büyüksan H, Karavelioğlu E. Her epidural hematoma cerrahi gerektirir mi? *Selçuk Tıp Derg* 2012; 28: 257-258.
8. Kornieieva M, Hadidy A, Zhuravlova I. Variability of the middle meningeal artery subject to the shape of skull. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015; 76: 451-458.
9. Yılmaz N, Kıymaz N, Yazıcı T, et al. Postoperatif cilt altından kanama sonucu oluşan akut epidural hematoma: olgu sunumu. *Van Tıp Dergisi* 2005; 12: 26-28.
10. Yu J, Guo Y, Xu B, Xu K. Clinical importance of the middle meningeal artery: A review of the literature. *Int J Med Sci* 2016; 13: 790-799.
11. Chmielewski P, Skrzat J, Walocha J. Clinical importance of the middle meningeal artery. Review. *Folia Med Cracov* 2013; 53: 41-46.
12. Kuroda S, Houkin K. Bypass surgery for moyamoya disease: Concept and essence of surgical techniques. Review. *Neurol Med Chir* 2012; 52: 287-294.
13. Aggarwal B, Gupta M, Kumar H. Bony canals along the course of middle meningeal artery in dry skulls. *NJCA* 2012; 1: 19-23.
14. Harthmann da Silva T, Ellwanger JH, Silva HT, et al. Morphometric analysis of the middle meningeal artery organization in humans-embryological considerations. *J Neurol Surg B Skull Base* 2013; 74: 108-112.
15. Ogeng'o J, Olabu B, Otiti MI, et al. Variant anatomy of intracranial part of middle meningeal artery in a Kenyan population. *AJA*. 2015; 4: 571-577.
16. Oguz O, Sanli SG, Bozkir MG, et al. The pterion in Turkish male skulls. *Surg Radiol Anat* 2004; 26: 220-224.
17. Moore KL, Dalley AF, eds. *Middle meningeal artery*. In: *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. P: 916.
18. Gupta R, Sinha MB, Aggarwal A, et al. Landmarks for keyhole neurosurgical procedures through pterion. *IJHBR* 2014; 2: 168-175.
19. Snell RS. Middle meningeal artery. In: *Clinical Anatomy*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004. P: 799.
20. Martins C, Yasuda A, Campero A, et al. Microsurgical anatomy of the dural arteries. *Neurosurgery* 2005; 56: 211-251.
21. Klusovic D, Sikic E, Krmpotic-Nemanic J. Variations of the middle meningeal artery: Significance for surgery and practice. *Clin Anat* 1993; 6: 289-294.
22. Plummer SC. III. Research on the surgical anatomy of middle meningeal artery. *Ann Surg* 1896; 23: 540-572.

Koroner By-pass Cerrahisinde Alternatif Arteriyel Greft Olarak A. Thoracodorsalis ve A. Thoracica Lateralis: Morfolojik Bir Çalışma

Thoracodorsal and Lateral Thoracic Arteries in Coronary Bypass Surgery as an Alternative Arterial Graft: A Morphological Study

Deniz Uzmansel¹, Zeliha Kurtoğlu¹, Mustafa Aktekin², Handan Ankaralı³, Ayhan Cömert⁴, Necat Yılmaz⁵

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD., Mersin, Türkiye.

² Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD., İstanbul, Türkiye.

³ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD., Düzce, Türkiye.

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD., Ankara, Türkiye.

⁵ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD., Mersin, Türkiye.

Amaç: A. thoracica interna ve v. saphena magna günümüzde en sık kullanılan koroner by-pass greftleridir. Arteriyel greftler, venöz greftlere göre daha iyi açık kalma oranlarına sahiptir. A. thoracica interna ve v. saphena magna'nın kullanılmayacağı veya daha önceki operasyonda kullanıldığı, ayrıca birden fazla koroner artere aynı anda by-pass gerektiren veya birden fazla grefte ihtiyaç duyulan durumlarda halen alternatif arteriyel greftlere ihtiyaç vardır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, yaş ortalaması 56,67±6,38 olan 9 erkek kadavradan bilateral olarak elde edilen, a. thoracica lateralis ve a. thoracodorsalis'in koroner by-pass operasyonlarında greft olarak kullanıma uygun olup olmadıklarının ortaya konulması amaçlandı. Bu arterlerin baş, orta ve son kısımlarına ait morfolojik özellikler (boy, lümen çapı, tunica intima ve media kalınlıkları, lamina elastica interna ve externa'nın özellikleri, tunica media tabakasının elastik ve düz kas dokusu içeriği) a. thoracica interna, a. radialis ve koroner arterlerin (r. interventricularis anterior, r. circumflexus, a. coronaria dextra) morfolojik özellikleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: A. thoracica lateralis ve a. thoracodorsalis'in iyi gelişmiş lamina elastica interna'ya sahip oldukları saptandı. Ayrıca a. thoracica lateralis ve a. thoracodorsalis'in tunica intima ve media kalınlıkları genellikle a. thoracica interna ve a. radialis'in tunica intima ve media kalınlıklarına benzer veya daha ince olduğu görüldü. Bu bulgular, her iki arterin koroner by-pass cerrahisinde greft olarak kullanılabilmesi açısından olumlu özellikler olarak değerlendirildi.

Sonuç: A. thoracica lateralis'in boy ve lümen çapı, tek başına serbest greft olarak kullanım için yeterli bulunmazken, a. thoracodorsalis ise yeterli bulundu. Bununla birlikte her iki arterin, diğer greftlerle birlikte kompozit greft (Y greft gibi) uygulamalarında, boy ve lümen açısından yeterli olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: *Alternatif Arteriyel Greft, a. Thoracica Lateralis, a. Thoracodorsalis, Koroner By-pass Cerrahisi.*

Objectives: Today, the internal thoracic artery and great saphenous vein are the most used coronary bypass grafts. Patency of the arterial grafts is better than vein grafts. Alternative arterial grafts are needed in the following cases: when the internal thoracic artery and great saphenous vein cannot be used or they were used in the previous operations, when more than one coronary artery is needed for grafting, or more than one graft is needed at the operation.

Material and Methods: This study aims to reveal whether lateral thoracic and thoracodorsal arteries taken from 9 male cadavers at 56,67±6,38 years old, bilaterally are available to be used as a graft in coronary bypass surgery. The morphologic properties (length, lumen diameter, thickness of tunica intima and media, properties of internal and external elastic lamina, elastic and smooth muscle component of tunica media) of the proximal, middle and distal parts of these arteries are compared with internal thoracic, radial and coronary arteries's (anterior interventricular branch, circumflex branch, right coronary artery).

Results: It is determined that the lateral thoracic and thoracodorsal arteries have well-developed internal elastic lamina. Furthermore thickness of tunica intima and externa of the lateral thoracic and thoracodorsal arteries are observed to be similar or thinner than of the internal thoracic and radial arteries. These data are evaluated as positive properties in terms of using both of these arteries as graft in coronary bypass surgery.

Conclusions: Length and lumen diameter of thoracodorsal artery are found adequate while lateral thoracic artery is not found adequate for single free graft. Nevertheless, both of these arteries are found suitable to be used as composite grafts (as Y graft) with other grafts in terms of length and lumen diameter.

Key Words: *Alternative Arterial Graft, Lateral Thoracic Artery, Thoracodorsal Artery, Coronary Bypass Surgery.*

Geliş Tarihi : 18.04.2016 • Kabul Tarihi: 06.05.2017

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Deniz Uzmansel

E-posta: duzmansel@yahoo.com

Cep: 0533 575 61 25

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD., Mersin, Türkiye

Koroner arterlerdeki ateroskleroza bağlı tıkanıklıkların insan sağlığını etkilediği, Mısır mumya dokümantasyonlarına göre en az 3000 yıldır bilinmekle birlikte, angina pectoris'in koroner arterlerin tıkanıklıklarıyla ilişkilendirilmesi 300 yıldan daha az bir geçmişe, ilk klinik miyokart enfarktüsü tanısı ise 100 yıl öncesine dayanmaktadır (1).

Koroner by-pass cerrahisinde arteriyel greftler, venöz greftler ve sentetik greftler kullanım alanı bulmuştur. Vena saphena magna (VSM) ve a. thoracica interna (ATI) koroner by-pass cerrahisinde kullanılan standart greftlerdir (2). Uzun süreli açık kalma özellikleri bakımından arteriyel greftlerin venöz ve sentetik greftlere nazaran daha üstün olduğu bilinmektedir (3). Yapılan birçok çalışmada ideal greft olarak gösterilen ATI greftinin kısa ve uzun dönem açık kalma oranlarının, VSM greftine göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (2,4-6). vena saphena magna greftleriyle ATI ömrünü karşılaştıran çalışmalarda, ATI için 10 yıllık açık kalma oranının %80-90 iken vena saphena magna için %40-61 olduğu bildirilmektedir (2,5,7,8). Barner ve ark., (7) 12 yıllık sürede 1000 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ATI ve VSM açık kalma oranlarını sırasıyla 1. yılda %95 - %93, 5. yılda %88 - %74 ve 10. yılda %83 - %41 olarak bildirmişlerdir. Arteria thoracica internadaki bu üstünlük nedeniyle a. radialis (AR), a. gastroepiploica dextra (AGED), a. epigastrica inferior (AEI), a. splenica, a. subscapularis, a. mesenterica inferior, a. circumflexa femoris lateralis'in r. descendens'i ve a. ulnaris koroner by-pass cerrahisinde arteriyel greft olarak kullanım alanı bulmuştur (3,9-15). Ayrıca aa. intercostales posteriores'de greft olarak önerilmektedir (16,17).

Halen alternatif arteriyel greftlere ihtiyaç duyulması nedeniyle bu çalışmada, a. thoracodorsalis (ATD) ve a. thoracica lateralis'in (ATL) koroner by-pass operasyonlarında greft olarak kullanıma uygun olup olmadıklarının ortaya konulması amaçlandı. Bunun için, ATD ve ATL'nin morfolojik özelliklerinin, klinikte en sık arteriyel greft olarak kullanılan ATI ve AR'nin özellikleriyle, ayrıca

klinikte en sık by-pass uygulanan koroner arterler olan r. interventricularis anterior (RIA), r. circumflexus (RCX) ve a. coronaria dextra'nın (ACD) özellikleriyle karşılaştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, formaldehitte fiske 9 erkek (min:49, maks:68, ort:56,67±6,38 yaşında) kadavra kullanıldı. Bu kadavralar Mersin ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarından sağlandı. arteria thoracodorsalis ve ATL'ye ulaşabilmek için açık bir şekilde ortaya konan aksiller bölgede a. axillaris ve dalları, m. latissimus dorsi'nin insersiyosu ve bölge sinirleri ortaya konuldu. Arteria thoracodorsalis ve a. subscapularis'in devamı olan ATD'nin çıkış yerlerinden kasa girdikleri en distal kısımlarına kadar dikkatlice disseke edildi (Şekil 1). Cerrahi yaklaşımlarda artere ulaşılabilirliğin değerlendirilmesi amacıyla, ATL ve a. subscapularis'in a. axillaris'ten çıkış yerlerinin m. latissimus dorsi tendonuna olan mesafeleri kumpas yardımıyla ölçüldü. N. thoracodorsalis'in ATD'yi çaprazladığı yerin, ATD başlangıcına olan mesafesi kumpas yardımıyla ölçüldü. Arteria subscapularis; a. axillaris'ten çıkış yerinden, a. circumflexa scapulae'dan, ATD'nin m. serratus anterior'a verdiği dallardan ve en son m. latissimus dorsi'nin içine girdiği yerden kesilerek çıkarıldı (Şekil 1). arteria thoracodorsalisin boyu, a. circumflexa scapulae'nın ayrılma yerinden m. latissimus dorsi'ye giriş yerine kadar olan mesafe olarak ölçüldü. Arteria thoracodorsalisin çıkış yeri (a. axillaris, a. subscapularis ve diğerleri) ortaya konulduktan sonra, ana arterden ayrılış yerinden ve distalde kaslara girerek sonlanan dallarından kesilerek serbestleştirildi. Diğer damarlar (ATI, RA, RIA, RCX ve ACD), uygun disseksiyonlar kullanılarak buldukları yerlerden çıkarıldı.

Çıkarılan damarların kumpas yardımıyla boyu ölçüldükten sonra %10'luk tamponlanmış formalin (pH:7,4) içinde 1 hafta süreyle tespit edildikten sonra damarların baş, orta ve son kısımlarından transvers olarak 1 cm uzunluğunda parçalar alındı. Bu parçalar 24 saat akarsuda yıkandı ve rutin

olarak uygulanan doku takip yöntemi ile takip edildi.

Blok haline getirilen dokulardan, rotary mikrotom (Leica® RM2125RT) ile elde edilen 4 µm kalınlığındaki transvers kesitler adheziv lamlara (Menzel-Glaser®, Superior Marienfeld-HistoBond®) alındı. Tunica media'da bulunan kas dokusu ile elastik dokunun ortaya konulması amacıyla, preparatlara elastik lifler için Verhoeff's boyama metodu ve düz kas dokusu için Van Gieson boyama metodu uygulandı.

Boyanan preparatlar entellan ile kapatıldı. Işık mikroskobu (Olympus® BX50) ile incelendi ve aynı mikroskoba eklenmiş digital kamera (Nikon® coolpix5000) ile resimleri çekildi. Oküler mikrometre (ZA3262 U-OCMC 24mm Cross 10/100X) kullanılarak damarların lümen çapı, tunica intima ve tunica media kalınlıkları ölçüldü (Şekil 1). Lümen çapı ve duvar kalınlıkları rastgele dört farklı yerden ölçülüp aritmetik ortalaması alındı. Lamina elastica interna ve externa ile tunica media tabakasındaki elastik lameller değerlendirildi.

Çalışmada, öncelikle greft adayları arterlere ait histomorfometrik ölçümlerin (lümen çapı, tunica intima ve tunica media kalınlığı) taraflar açısından farklılık gösterip göstermediği analiz edildi. Bu karşılaştırmada, örnek sayısının az olması nedeniyle (n=9), parametrik olmayan bir test tercih edildi. Aynı bireyin tarafları arasındaki fark sorgulanırken, değişkenler bağımlı değişken olduğundan, bu karşılaştırmaların analizinde, bağımlı gruplar için uygun olan ve parametrik olmayan Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Bazı parametreler için taraflar arasındaki fark anlamlı bulunduğundan, arterlerin birbirleriyle karşılaştırması yapılırken taraflar ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Ayrıca her bir arterin her bir seviyesine ait ölçümler (lümen çapı, tunica intima ve tunica media kalınlıkları) diğer arterinkilerle karşılaştırılırken yine bağımlı gruplar için uygun, parametrik olmayan Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı.

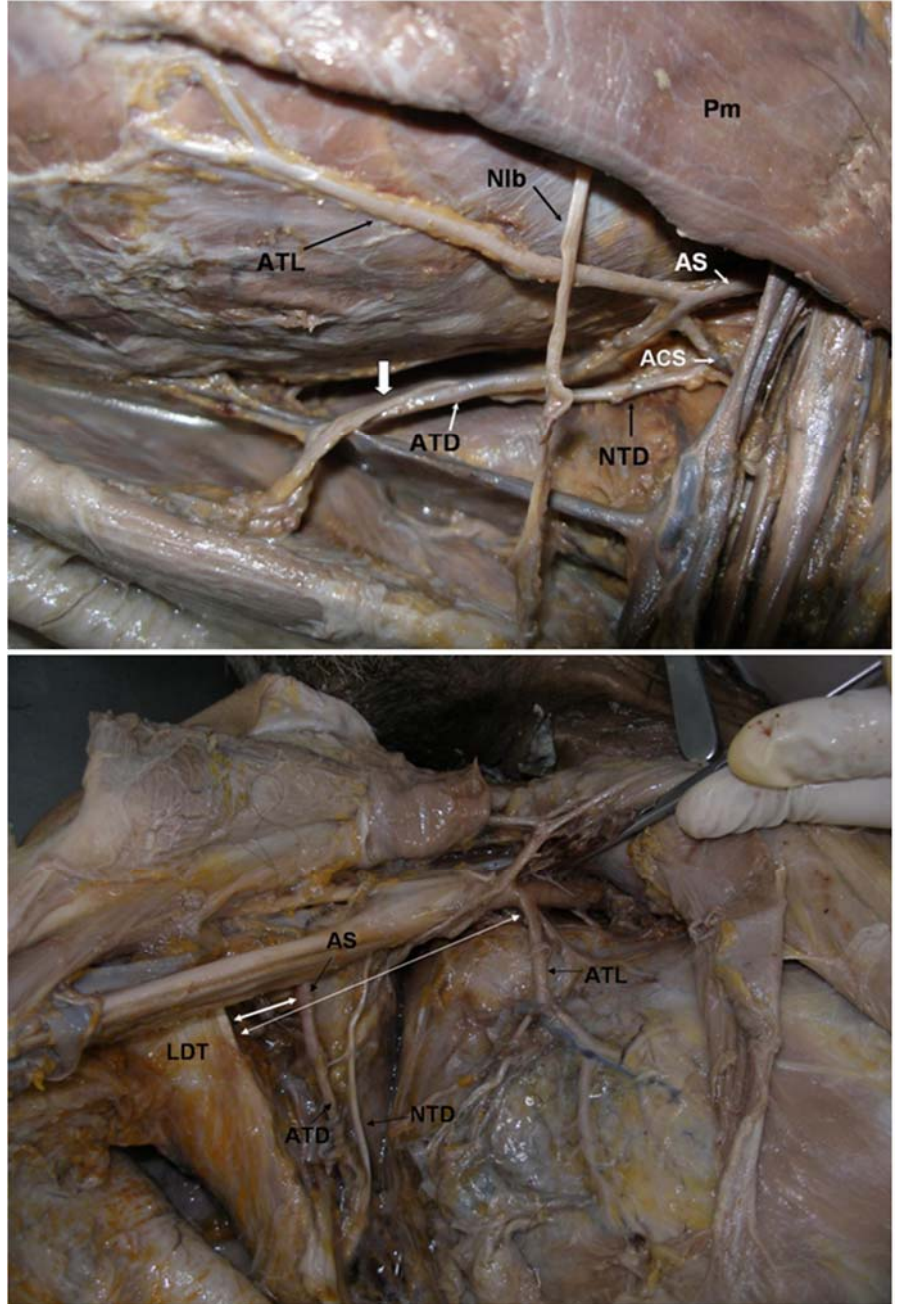
İstatistiksel analizler, SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Analiz sonuçlarının yorumlanmasında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Anatomik bulgular

Damarların anatomik diseksiyonu sırasında ATL'lerden 3'ü a. thoracoacromialis'ten, 2'si a. subscapularis'ten, 3'ü ATD ile ortak kök oluşturarak a. axillaris'ten ve geriye kalan 10 tanesi doğrudan a. axillaris'ten çıkıyordu. Doğrudan a. axillaris'ten çıkıyordu, ya da a. thoracoacromialis'ten çıkanların, m. latissimus dorsi tendonuna uzaklığı ortalama $7,5 \pm 0,60$ cm (min: 6.60 cm, maks: 8.20 cm) olarak bulundu (Şekil 1). Arteria subscapularis'ten çıkanlar hariç, ATL'lerin hepsi v. axillaris'in altından geçerek m. pectoralis minor'un önce arkasında daha sonra alt ve lateral kenarı boyunca aşağıya doğru ilerliyordu. İkinci interkostal aralıktan çıkarak kolun medial kısmına uzanan n. intercostobrachialis, ATL'nin a. subscapularis'in dalı olduğu durumda, ATL'nin üstünden, diğerlerinde ise bu arterin altından geçiyordu (Şekil 1).

arteria thoracodorsalislerin 3'ü ATL ile birlikte ortak kök şeklinde, 1'ri ise tek olarak a. axillaris'ten ayrılıyordu. Geri kalan 14'ü a. subscapularis'in devamı şeklindeydi. arteria thoracodorsalisin çoğunlukla a. subscapularis'in devamı olması dikkate alınarak, a. subscapularis'in a. axillaris'ten çıkış yeri ile m. latissimus dorsi tendonu arasındaki en yakın mesafe ortalama $2,27 \pm 1,26$ cm (min: 1,20 cm, maks: 6,5 cm) olarak ölçüldü. Tüm olgularda n. thoracodorsalis, seyri sırasında ATD'yi önden çaprazladıktan sonra aşağıya doğru bu arterle birlikte seyrediyordu. Bu seviyenin ATD'nin başlangıcına olan uzaklığı ortalama $4,86 \pm 1,46$ cm (min: 3,30 cm, maks: 9,96 cm) olarak bulundu. arteria thoracodorsalis, seyri sırasında m. serratus anterior'a besleyici dallar verdikten sonra m. latissimus dorsi'ye girerek sonlanıyordu. Damarların boy ölçümüne ilişkin bulgular tablo 1'de verilmiştir.

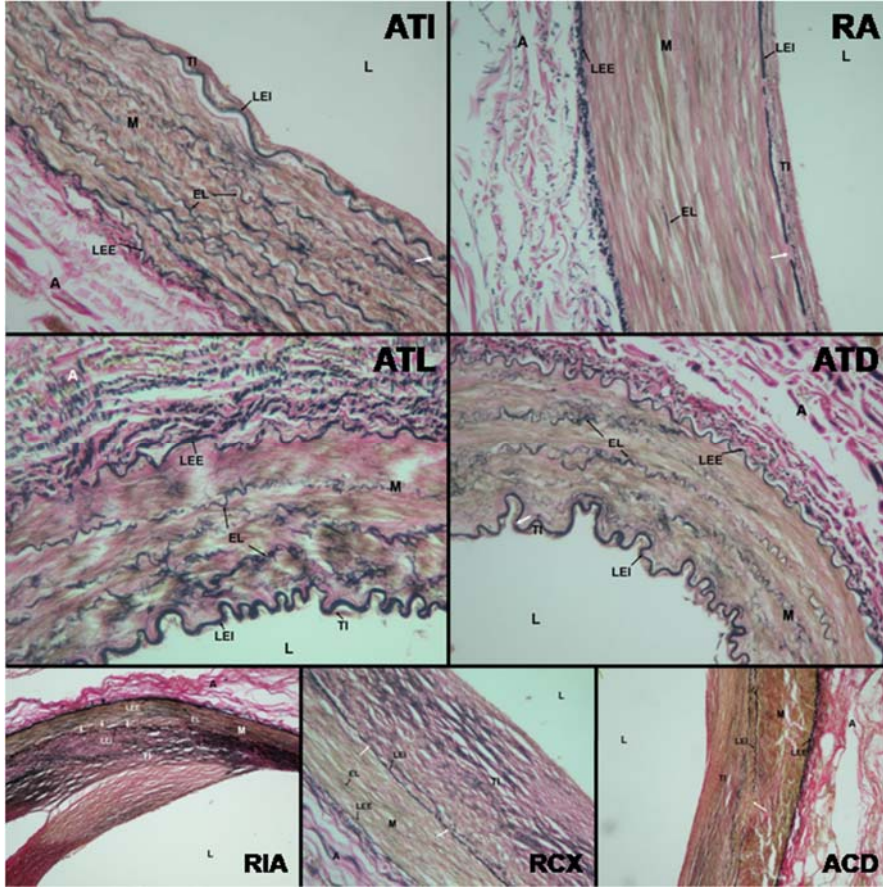


Şekil 1. ATD: a. thoracodorsalis, ATL: a. thoracica lateralis, AS: a. subscapularis, ACS: a. circumflexa scapulae, NTD: n. thoracodorsalis, Nib: n. intercostobrachialis, Pm: m. pectoralis minor, tek uçlu beyaz ok: NTD'nin ATD'yi önden çaprazladığı seviye, LTD: m. latissimus dorsi tendonu, iki uçlu beyaz oklar: LTD ile AS ve ATL arası mesafe,

Histolojik bulgular

Arteria thoracica internaların tunica media'ları elastik lamelden zengindi. Tunica media tabakasındaki elastik lamel yoğunluğu baş, orta ve son kısımlardan alınan kesitlerde farklılık gösteriyordu. Elastik lamel orta kısımlardan alınan kesitlerde en yoğun olarak iz-

lendi. Bunu sırasıyla baş ve son kısım kesitleri takip ediyordu. Bu tabakadaki elastik lameller iyi gelişmiş, kıvrımlı ve devamlı karakterdeydi. arteria thoracica internaların lamina elastica interna'ları iyi gelişmiş, kıvrıntılı ve az sayıda devamsızlık gösteren bir yapı olarak görüldü. Lamina elastica externa ise lamina elastica interna'ya göre daha az gelişmiş olarak gözlemlendi (Şekil 2).



Şekil 2: (a, b, c: arterin başlangıç, orta, son kısmı, L: lümen, TI: tunica intima, M: tunica media, A: tunica adventitia, LEI: lamina elastica interna, LEE: lamina elastica externa, EL: elastik lamel, beyaz ok: lamina elastica interna'daki devamsızlık (Van Gieson - Verhoeff's X600)).

Arteria thoracica lateralis, ATD, AR, RIA, RCX ve ACD'nin tunica media'ları düz kas dokusundan zengin, elastik lamelden ise fakirdi. arteria thoracica lateralis ve ATD'den alınan kesitlerde tunica media'larında, baştan sona doğru azalan yoğunlukta olmak

üzere elastik lameller görüldü. Özellikle başlangıç kısmından alınan kesitlerde elastik lameller diğerlerine göre (AR, RIA, RCX, ACD) daha fazlaydı. Ayrıca ATL'nin baş kısmındaki elastik lamel yoğunluğu ATD'ye göre daha fazlaydı. Bu kısımdaki elastik la-

meller diğer kısımlardaki elastik lamellere göre daha belirgin ve uzun seyirli olarak gözlemlendi (Şekil 2).

Arteria thoracica lateralis ve ATD'lerin lamina elastica interna'ları iyi gelişmiş ve kıvrıntılı görünümdeydi. Lamina elastica interna'da yer yer gözlenen devamsızlıklar proksimalden distale doğru gidildikçe artış gösteriyordu. arteria thoracodorsalis ve ATL'de lamina elastica externa, lamina elastica interna'ya göre daha az gelişmişti ve baş kısmından alınan kesitlerde daha belirgindi (Şekil 2).

Arteria radialisden alınan kesitlerde, tunica media'daki elastik lameller nadirdi. Düzgün seyirli, iyi gelişmiş lamina elastica interna'sı vardı. lamina elastica interna'sında ATI, ATL ve ATD'ye göre daha fazla ve daha geniş devamsızlıklar bulunuyordu. Lamina elastica externa az gelişmiş olarak izlendi (Şekil 2).

Ramus interventricularis, RCX ve ACD'nin tunica media'sında elastik lameller nadir olarak izlendi. Olguların çoğunda lamina elastica interna'da çoğu yerde belirgin devamsızlık, hatta kayıplar gözleniyordu. Bu bölgelerde aşırı derecede intimal hiperplazi ve aterosklerotik değişiklikler ve tunica media hasarı eşlik ediyordu. Ayrıca intimal hiperplazi bölgelerinde yer yer yoğun olarak elastik doku gözlemlendi. Lamina elastica externa, lamina elastica interna'ya göre daha korunmuş olarak izlendi (Şekil 2).

Tablo 1: Boy ölçümü yapılan damarlara ait bulgular.

Damarın adı	taraf	ATD	ATL	ATI	RA	RIA	RCX	ACD
Damar boyu ort. (cm.) SD	Right	12,34±1,75	9,16±1,98	20,74±1,68	21,13±1,5004	10,12±2,84	9,41±2,78	16,71±3,10
	Left	12,15±2,10	9,52±2,12	20,74±1,43	20,72±1,6447			
Boy min-max (cm.)	Right	9,50 - 15,50	5,30 - 12,50	18,50 - 24,00	19,00 - 23,50	6,50 - 13,50	5,40 - 14,00	11,80 - 20,00
	Left	8,90 - 15,00	5,90 - 12,50	18,50 - 24,00	17,50 - 23,00			

Tablo 2: ATL, ATD, ATI, AR, RIA, RCX ve ACD'nin morfometrik verilerinin tanımlayıcı istatistikleri

Damar	S	Taraf	n	LÇ Ort.(µm)	TI Ort.(µm)	TM Ort.(µm)
ATL	Baş	Sol /Sağ	9/9	1005,56/1102,08	20,69/24,86	141,67/133,61
	Orta	Sol /Sağ	9/8	842,74/878,12	19,72/18,59	104,58/103,12
	Son	Sol /Sağ	9/8	690,42/663,44	16,72/15,08	70,39/62,50
ATD	Baş	Sol /Sağ	9/9	1377,08/1353,47	25,14/25,00	175,56/182,41
	Orta	Sol /Sağ	9/8	1229,17/1303,12	20,42/29,84	133,75/162,81
	Son	Sol /Sağ	9/9	740,42/899,44	16,67/16,67	72,57/83,89
ATI	Baş	Sol /Sağ	9/8	1658,33/1867,19	34,58/78,33	131,53/146,67
	Orta	Sol /Sağ	9/8	1417,36/1692,97	38,47/38,75	161,25/155,16
	Son	Sol /Sağ	9/9	1154,17/1120,14	23,61/20,28	100,97/115,69
AR	Baş	Sol /Sağ	8/8	2332,81/2234,37	49,06/44,22	224,22/212,97
	Orta	Sol /Sağ	8/8	1773,44/1808,59	30,62/31,56	127,97/163,91
	Son	Sol /Sağ	8/8	1693,75/2071,09	31,72/38,91	152,66/155,47
RIA	Baş		7	2504,46	440,21	144,79
	Orta		8	2066,34	203,21	124,66
	Son		8	1184,37	53,91	75,16
RCX	Baş		8	2145,31	294,22	110,62
	Orta		7	1955,89	201,07	83,39
	Son		6	1169,79	52,29	66,46
ACD	Baş		8	2375,00	408,28	197,03
	Orta		8	1970,84	255,78	130,00
	Son		8	1329,69	73,59	63,12

LÇ: lümen çapı, TI: tunica intima kalınlığı, TM: tunica media kalınlığı S: kesit alınan seviye n: olgu sayısı, Ort.: ortalama değer,

Tablo 3: Lümen çapı, tunica intima ve tunica media için ATD ve ATL ile ATI, AR, RIA, RCX ve ACD'lerin, tüm seviyelerde ve taraflar dikkate alınarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı seviyeler tablo olarak sunulmuştur.

LÇ (●) TI (■) TM (◆)			ATD						ATL					
			R			L			R			L		
			B	O	S	B	O	S	B	O	S	B	O	S
ATI	R	B	●	◆		◆	◆		◆			◆	◆	
		O	●■◆	■◆		●■◆	◆		■◆			◆	◆	
		S	●■	■◆	■◆	●■	●■◆	■◆	●■◆	■◆	■	●■◆	■◆	■
	L	B	■	■◆		■	◆		■◆	◆		◆	◆	
		O	●■◆	●■◆		●■◆	◆		■◆			◆		
		S	●■	●■◆	■◆	●■	●■◆	■◆	●■◆	■◆	◆	●■◆	■◆	■◆
AR	R	B	■	■		■◆					◆			
		O	■◆	■◆		■◆	◆		■◆		◆			
		S	■◆	■◆		■◆	◆		◆		◆			
	L	B	◆											
		O	■	■◆	◆	●■	◆		◆	■◆		■◆	■◆	
		S	●■◆	●■◆		●■◆	◆		◆	◆		●◆	◆	
RIA	B		◆	◆	◆	◆		◆	◆		◆	◆		
	O	◆	◆	◆	◆	◆		◆	◆	◆	◆	◆		
	S	●■	●■	◆	●■	●	◆	●■	◆	◆	●	◆	◆	
RCX	B			◆					◆		◆	◆		
	O			◆			◆		◆	◆		◆	◆	
	S		●	●◆	●	●	◆	●	●◆	◆	●	◆	◆	
ACD	B	◆	◆		◆						◆			
	O		◆			◆		◆	◆		◆	◆		
	S	●	●	◆	●	●	◆	●		◆	●		◆	

P ≥ 0,050, LÇ(●): lümen çapı, TI(■): tunica intima kalınlığı, TM(◆): tunica media kalınlığı, R: sağ, L: sol, B;O;S: Baş, orta, son.

Histomorfometrik Bulgular

Lümen çapı, tunica intima ve tunica media için greft adayları arterler (ATL, ATD, ATI, AR) ile koroner arterlerin (RIA, RCX, ACD) morfometrik verilerinin, tanımlayıcı istatistikleri tablo 2'de verildi. Ayrıca ATD ve ATL ile ATI, AR, RIA, RCX ve ACD'lerin, tüm seviyelerde ve taraflar dikkate alınarak karşılaştırılmasına ilişkin P değerinin $\geq 0,050$ olduğu istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı seviyeler tablo 3'te verilmiştir.

Lümen çapı açısından, greft adayları arterlerin tüm seviyelerine (baş, orta ve son kısım) ait ortalama değerlerin sıralanışı AR > ATI > ATD > ATL şeklindeydi (Tablo 2).

Tunica intima açısından greft adayları arterlerin başlangıç kısmında taraf dikkate alınmaksızın ortalama değerlerin sıralanışı; ATI > AR > ATD > ATL, orta kısımda, ATI > AR > ATD > ATL, son kısımda AR > ATI > ATD > ATL olarak bulundu (Tablo 2).

Tunica media açısından greft adayları arterlerin başlangıç, kısmında taraf dikkate alınmaksızın ortalama değerlerin sıralanışı AR > ATD > ATI > ATL şeklinde, orta kısımda ATI > ATD > AR > ATL, son kısımda; AR > ATI > ATD > ATL olarak belirlendi (Tablo 2).

Tartışma

İdeal arteriyel greftlerde başlıca; kasılıp gevşeyebilme özelliği, endotelial fonksiyon ve anatomik yapı yönünden ATI'ye benzer biyolojik özellikler aranmaktadır(18). Arteriyel greftlerin açık kalma oranlarının venöz greftlere göre daha fazla olmasının nedeni, ateroskleroz ve trombozise dirençli olmalarıdır. Bunların da altında fizyolojik, anatomik ve hemodinamik kaynaklı faktörler yer almaktadır. Ven greftleri endotelin-1 ve lökotrien C4 gibi dejeneratif faktörlerden arterlere göre daha fazla etkilenebilmektedirler. Ayrıca, ATI'nin endotelinden salınan nitric oxide ve releases prostacyclin gibi major vasküler modulatorlerin, bu arterin tromboz ve ateroskleroz'a venlere göre daha dirençli

oluşunda daha önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir(5). Arteriyel greftlerin morfolojik avantajları; tunica media'larında daha az sayıda düz kas hücreleri ve daha çok sayıda elastik lifler bulundurulması, lamina elastica interna'sının ise daha kalın ve daha az sayıda fenestrasyonlu olmasıdır. Ayrıca by-pass öncesinde yüksek basınca maruz kalan ATI'lerin by-pass sonrası basınca uyumunun, daha önce düşük basınca maruz kalmış ven greftlerinin yüksek basınca uyumuna göre daha kolay olduğu bildirilmektedir(5). Çalışmamızda kullanılan ATD ve ATL'nin iyi gelişmiş lamina elastica internaya sahip oldukları ve tunika medialarında diğer musküler tip arterlerden daha fazla elastik lamele sahip oldukları görüldü. Bu nedenle ATI'ye benzer biyolojik özellikler göstermeleri muhtemeldir. Ancak durumun tam olarak ortaya konulabilmesi için canlı dokularda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

He ve Yang (19) tarafından, arterlerin vazoreaktivite, fizyolojik ve embriyolojik özelliklerini kapsayan deneysel çalışmalardan yararlanılarak, arteriyel greftlerin fonksiyonel sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre üç tip arteriyel greft vardır.

Tip 1: somatik arterler (ATI, AEI, a. subscapularis)

Tip 2: splanknik arterler (AGED, a. splenica, a. mesenterica inferior)

Tip 3: ekstremiteler arterleri (AR, a. ulnaris, a. circumflexa femoris lateralis)

Tip2 ve tip3 arterler yüksek kasılabilirlik özellikleri nedeniyle, spazma daha yatkın olup, cerrahi sonrası daha aktif bir farmakolojik müdahaleye ihtiyaç duyarlar. Tip 1 arterler ise spazma daha az yatkındır. Örneğin, AEI, histolojik açıdan musküler arter olarak sınıflandırılmasına rağmen, reaktivitesi elastik arter olan ATI ile çok fazla benzerlik göstermektedir. He ve ark. (18) fonksiyonel sınıflandırma ile greftin uzun dönem açık kalma oranı arasında ilişki olduğunu öne sürmekte ve konuya ilişkin başka çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir. Ebatlar dikkate alınmaksızın, sadece spastik özellikler açısından bakıldığında, tip1 arterlerin en uygun greftler olduğu

bildirilmektedir. Çalışmamızda ATD ve ATL'nin histolojik açıdan musküler arter olduğu belirlendi. Ancak somatik arter sınıfından olmaları nedeniyle bu arterlerin, musküler yapıdaki AEI gibi ATI'ye benzer reaktivite göstermeleri de olasıdır.

Yıllardır plastik cerrahlar tarafından serbest musküllökutanöz latissimus dorsi flepleri a. subscapularis ve onun devamı olan ATD ile birlikte kullanılmaktadır (20,21). A. subscapularis ve dallarının koroner by-passsta kullanımı ise ilk olarak 1992'de Mills ve ark. (22) tarafından gerçekleştirildi. Mills ve ark. (22) 3 komplike olguda koroner by-pass reoperasyonu için serbest subscapular arter grefti kullanmıştır. Bu olguların ortak özellikleri; 1) Tekrarlayan koroner by-pass operasyonuna ihtiyaç duymaları, 2) Operasyon için gerekli uygun greftlerin olmaması ve 3) Arteria thoracica internaların önceki operasyonlara bağlı olarak hasara meyilli oluşu olarak bildirilmektedir.

Mills ve ark. (22) yaptığı çalışmada birinci olguda, a. subscapularis ile birlikte ATD çıkarıldıktan sonra, bunun proksimal ucu aorta descendens'e distal uçlarından biri, r. interventricularis posterior'u besleyen eski VSM greftine, diğeri ise a. marginalis sinister'e anastomoz edilmiştir. A. marginalis sinister'in her iki dalının tıkalı olduğu ikinci olguda, bir dala VSM grefti, diğeri a. subscapularis ile birlikte çıkarılan ATD anastomoz edilmiştir. Üçüncü olguda, sol a. subscapularis ile birlikte çıkarılan ATD, proksimalde sol ATI'ye ait ana grefte Y-greft şeklinde, distalde ise a. marginalis'in iki dalına anastomoz edilmiştir. Mills ve ark. (22) greftlerin uzunluk (12–13 cm) ve genişliklerinin (başlangıçta 3,2 – 4,5 mm, sonda 2 mm) 3 olguda da yeterli olmadıklarını vurgulamakta ve bu greftin çok küçük olma ihtimaline (%3–4) karşı preoperatif anjiyografi yapılmasını önermektedirler.

Simic ve ark., (15) 14 cm uzunluğunda ve 2,5 mm çapındaki bir ATD'yi RIA'ya serbest by-pass grefti olarak uyguladıklarını bildirmektedir. Ayrıca aynı araştırmacılar, ATD ile birlikte a. circumflexa scapularis'in de çıkarılarak, RIA ve birinci diagonal dal için doğal Y-greft olarak kullanılabilirliğini ileri sürmektedir.

Watanabe ve ark., (23) 8 cm boyunda ve 2,5 mm çapındaki in-situ sol ATD'ye, a. radialis'i ekleyip, toraks boşluğundan geçirek a. marginalis sinister'e by-pass grefti uygulamışlardır.

Yaginuma ve ark. (24) ATD'yi serbest greft olarak, 3 olguda basit, Y-tipi greft ve kompozit greft olarak kullandıklarını ve olumlu sonuçlar elde ettiklerini bildirmektedir. Bir olguda sağ ATD a. marginalis sinister'e, ikinci olguda sol ATI RIA'ya, sağ AR ve sol ATD, kompozit greft olarak, RCX, ACD ve r. interventricularis posterior'a, üçüncü olguda ise sol ATD Y-greft olarak a. marginalis sinister ve birinci diagonal dala anastomoz edilmiştir.

Moro ve ark. (25) anjiyografik olarak 16 hastada sol ATD'in boyu, lümen çapı, dallarının sayısı ve lokalizasyonunu değerlendirirken, 8 hastada intraoperatif olarak akış volümünü ve dış çapı ölçmüşlerdir. İntraoperatif olarak elde edilen sol ATD, ATI ve AEI'larda histolojik inceleme yapmışlardır. Bu çalışmada anjiyografik olarak ATD'nin çapının ATİ'ye yakın olduğu, histolojik olarak da ATD'nin AEI'ye benzer olduğu bildirilmekte ve ATD'in koroner by-pass'ta arteriyel greft olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmaktadır(25).

Arteria thoracica lateralisin bazı yumuşak doku yaralanmalarının tamirinde beslediği alandaki kasdan elde edilen fleplerle birlikte kullanıldığı bildirilmektedir (26-28). Bununla birlikte bu

arterin koroner by-passta kullanımına ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Literatürdeki ATD boyuna ilişkin bilgiler Tablo 4'de verilmektedir (25,29-32). Diğer tüm serilerde, bu çalışmadaki gibi, bulguların tahnit edilmiş ya da taze kadavralardan elde edildiği, Moro'nun serisinde ise angiografi ile elde edildiği belirtilmektedir (25). Buna göre ATD boy ölçümlerinin değişik serilerde birbirinden farklı olduğu gözlenmektedir. Arteria thoracodorsalis boyuna ilişkin bulgularımız en çok Moro'nunkine yakın olup, diğer serilere göre daha fazladır. Bu farklılıkların nedeninin, çalışma grupları arasındaki yaş, ırk gibi farklılıklardan ziyade, boy ölçümü sırasında tespit edilen "arterin bittiği nokta"nın farklı yorumlanması olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmamızdaki ulaşılabilen örnek sayısının, literatürdeki çalışmalardan daha az olması, ATD'nin elde edilen boy ortalamasını etkileyebilecek diğer bir önemli faktördür. Arteria thoracodorsalisin lümen çapı (Tablo 2) literatür verilerinden düşük olmakla birlikte, çalışmamızdaki ATI lümen çapı ölçümleri ile arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun sebebinin ATD'ye ait lümen çapı ölçümlerinin literatürde canlı dokudan, bizim ölçümlerimizin ise formaldehitte fiske kadavra ATD'lerinden alınması olduğu düşünüldü.

Arteria thoracica lateralisin boyu ve lümen çapı ile ilgili olarak literatürde

ayrıntılı bir bilgiye rastlanmadı. Çalışmamızda ATL boyu solda ortalama $9,52 \pm 2,11$ cm, sağda $9,17 \pm 1,98$ cm olarak bulundu. Lümen çapının RA, ATI ve ATD'den küçük olduğu görüldü.

Hem ATD hem ATL'ye ait bu uzunluklar, klinikte en sık kullanılan arteriyel greftler olan ATI ($20,74 \pm 1,51$ cm) ve AR'ye ($20,93 \pm 1,54$ cm) göre oldukça kısadır. Literatürde ideal by pass grefti boyu ile ilgili kesin bir bilgi yer almamakla birlikte, "hedef artere ulaşacak kadar yeterli boy", şeklinde ifade edilmektedir (33). Ayrıca yaşlı hastalarda tam bir revaskülarizasyon ve iyi bir kanama kontrolü sağlanması tavsiye edilmektedir (34). Sol ATİ'nin boyu RIA sistemi için yeterlidir, AR ve AGED de herhangi bir koroner arter dalı için genellikle yeterlidir. Buna karşın AEI'nin greft boyu bazen yeterli bulunmamaktadır (18). Aorta'dan hedef koroner arterlere doğrudan yapılan greftlerde, daha uzun greft boylarına ihtiyaç vardır. Bununla birlikte aorta'dan hedef koroner artere giden bir ana greftten (ATI, AR, VSM gibi) başlayan, başka bir hedef koroner artere gidecek olan diğer bir greft kullanımında ise, daha kısa greft boyları da ihtiyacı karşılayabilir (22). Böyle durumlarda diğer arteriyel greftlere göre daha kısa olan ATD ve ATL de ihtiyaç doğrultusunda ikinci veya üçüncü greft olarak kullanılabilir.

Tablo 4: ATD boyuna ilişkin literatür bilgileri(25,29-32)

Yazar Adı	n	Çap			Boy (cm)
		Baş (mm)	Orta (mm)	Son (mm)	
Bartlett ve ark.	50	2,7 (1,5-4,0) E	-	1,6 (0,5-3,5) E	9,3 (6,0-16,5)
Rowell ve ark.	100	3,0 (2,0-5,0) E	-	-	8,4 (5,9-14,0)
Friedrich ve ark.	38	2,6 (1,6-3,8) L	-	-	9,7
Vu ve ark.	40	-	-	-	9,0 (4,0-10,0)
Seitz ve ark.	135	1,3 (0,7-2,3) L	-	-	6,5 (3,2-11,3)
Cuadros ve ark.	40	2,75 E	-	-	-
Malikov ve ark.	40	3,0 (1,9-4,2) E	-	2,2 (1,6-3,0) E	8,7 (5,2-13,5)
		2,1 (1,4-3,0) L	-	1,6 (1,2-1,9) L	-
Moro ve ark.	40	2,36±0,58 L, s	-	1,50±0,39 L	10,8±4,3
		3,44±0,96 L, a	-	1,49±0,28 L	12,8±4,5
Lopata ve ark.	-	2,2 - 4,1 E	-	1,0 - 2,4 E	4,8 - 12,8
Bu çalışmada	9 (sol)	1,38±0,49 L	1,23±0,38 L	0,74±0,21 L	12,16±2,1
	9 (sağ)	1,35±0,49 L	1,3±0,52 L	0,9±0,31 L	12,34±1,75

n: olgu sayısı, E: dış çap, L: lümen çapı, s: a. subscapularis'in devamı şeklinde olan ATD, a: doğrudan a. axillaris'ten çıkan ATD

Arteria thoracodorsalisin a. subscapularis ve dalı olan r. circumflexa scapula ile birlikte çıkarılarak serbest greft olarak kullanılmasına ilişkin literatür bilgileri mevcuttur (22). Arteria thoracodorsalisin a. subscapularis'le birlikte çıkarıldığı olgularda, daha uzun bir greft elde edilebileceğinden, bu arterin tek başına serbest greft olarak kullanılabilme potansiyeli artmaktadır.

Literatürde ATD'nin %75–94 olguda a. subscapularis'in devamı, %5–25 olguda ise doğrudan a. axillaris'den çıktığı bildirilmektedir (29,30). Bu çalışmada ATD, 3 olguda ATL ile birlikte ortak kök şeklinde, 1 olguda ise tek olarak a. axillaris'den ayrılıyordu. Geri kalan 14 olguda ise a. subscapularis'in devamı şeklindeydi.

Literatürde ATL'nin a. axillaris (%30–65) dışında, a. thoracoacromialis, a. subscapularis ve ATD'nin bir dalı olarak bulunabileceği bildirilmektedir(35,36). Bu çalışmada ATL'nin çıkış yeri çoğunlukla a. axillaris olmakla birlikte (10 olgu), a. thoracoacromialis'ten (3 olgu), a. subscapularis'ten (2 olgu) ve a. thoracodorsalis'den (3 olgu) de başlayabildiği izlendi. Arteria thoracodorsalis ve ATL'nin çıkış yerindeki bu varyasyonların, koroner by-pass operasyonunun planlanması aşamasında önem taşıyabileceği düşünüldü.

Sonuç

Arteria. thoracica lateralis ve a. thoracodorsalis'in iyi gelişmiş lamina elastica interna'ya sahip oldukları saptandı.

Ayrıca a. thoracica lateralis ve a. thoracodorsalis'in tunica intima ve media kalınlıkları genellikle a. thoracica interna ve a. radialis'in tunica intima ve media kalınlıklarına benzer veya daha ince olduğu görüldü. Bu bulgular, her iki arterin koroner by-pass cerrahisinde greft olarak kullanılabilmesi açısından olumlu özellikler olarak değerlendirildi.

Arteria. thoracica lateralis'in boy ve lümen çapı, tek başına serbest greft olarak kullanım için yeterli bulunmazken, a. thoracodorsalis'e ait değerler ise yeterli bulundu. Bununla birlikte her iki arterin, diğer greftlerle birlikte kompozit greft (Y greft gibi) uygulamalarında, boy ve lümen açısından yeterli olabileceği sonucuna varıldı.

REFERENCES

- Angelini GD, Bryan AJ, Dion R. Arterial Conduits in Myocardial Revascularization. New York, Oxford University Press, 1996;3–6,32,33,141,142.
- Tezcaner T, Karagöz H, Çatav Z, et. al. Koroner Bypass Cerrahisinde Arteriel Greftler. GKD Cer. Derg. 1992;1:80–86.
- Erentürk S, Bakır İ, Mert M, Gübaran M, Soybir N. Koroner Bypass Operasyonlarında Gastroepiploik Arter Kullanılması. TGKDCD. 2000;8:501–504.
- Kwang Ree C, Jun-Sung K, Jae-Sung C, et. al. Serial angiographic follow-up of grafts one year and five years after coronary artery bypass surgery. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2006;1–6.
- Berger A, MacCarthy PA, Vanermen H, et. al. Occlusion of Internal Mammary Grafts: a review of the Potential Causative Factors. Acta Chir Belg. 2004;104:630–63.
- Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, et. al. A Randomized Comparison of Radial-Artery and Saphenous-Vein Coronary Bypass Grafts. N Engl J Med. 2004;351:2302–9.
- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et. al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). J. Am. Coll. Cardiol. 1999;34:1262–1347.
- Kuan-Ming C, Shu-Hsun C. Coronary Artery Surgery-Recent Developments. Acta Cardiol Sin. 2005;21:131–136
- Lemma M, Mangini A, Gelpi G, et. al. Is it better to use the radial artery as a composite graft? Clinical and angiographic results of aorto-coronary versus Y-graft. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2004;26:110–117.
- Schamun CM, Duran JC, Rodriguez JM, et. al. Coronary revascularization with the descending branch of the lateral femoral-circumflex artery as a composite arterial graft. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116:870–871.
- Bozbuğa NU, Yaymacı B, Kırallı K et. al. Femoral Arterin Lateral Sirkumfleks Dalının Potansiyel Bir Arteriyel Greft Olarak Morfometrik Özellikleri. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg. 2001;9:145–148.
- Egidius EHLA, Joop HMS, Mehran F, et. al. The Left Gastric Artery as an In-Situ Conduit in Coronary Artery Bypass Grafting. Ann Thorac Surg. 2001;71:1013–1014.
- Suma H, Isomura T. The right gastroepiploic artery graft. Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery. doi:10.1510/mmcts.2004.000802.
- Buxton BF, Chan AT, Dixit AS, et. al. Marshall RD, Raman JS. Ulnar Artery as a Coronary Bypass Graft. Ann Thorac Surg. 1998;65:1020–1024.
- Šimić O, Zambelli M, Zelić M, et. al. How to do it Thoracodorsal artery as a free graft for coronary artery bypass grafting. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 1999;16:94–96.
- Van Son JA, Smedts F, Korving J, et. al. Intercostal artery: histomorphometric study to assess its suitability as a coronary bypass graft. Ann Thorac Surg. 1993;56:1078–1081.
- John LCH, Chan CLH, Anderson DR. Potential Use of the Intercostal Artery as an In Situ Graft: A Cadaveric Study. Ann Thorac Surg. 1995;59:190–195.
- He GW, Yang Q, Yang CQ. Smooth Muscle and Endothelial Function of Arterial Grafts for Coronary Artery Bypass Surgery. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2002;29:717–720.
- Malikov S, Casanova D, Champsaur P, et. al. The Bypass Flap: An Innovative Technique of Distal Revascularization-Anatomical Study and Clinical Application. Annals of Vascular Surgery. 2004;18:535–543.
- Kawamura K, Yajima H, Kobata Y, et. al. Anatomy of Y-Shaped Configurations in the Subscapular Arterial System and Clinical Application to Harvesting Flow-Through Flaps. Plastic And Reconstructive Surgery. 2005;116:1082–1089.

21. Chen SL, Chen TM, Wang HJ. Free thoracodorsal artery perforator flap in extremity reconstruction: 12 cases. The British Association of Plastic Surgeons. 2004;57:525–530.
22. Mills NL, Dupin CL, Everson CT, et. al. The subscapular artery: an alternative conduit for coronary bypass. J Card Surg. 1993;8:66–71.
23. Watanabe G, Misaki T, Kotoh K, et. al. Left thoracodorsal artery as an inflow graft for minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116:524-5.
24. Yaginuma G, Sakurai M, Meguro T, et. al. Thoracodorsal artery as a free arterial graft for myocardial revascularization. Ann Thorac Surg. 2001;72:915–916.
25. Moro H, Ohzeki H, Hayashi JI, et. al. Evaluation of the thoracodorsal artery as an alternative conduit for coronary bypass. Thorac Cardiovasc Surg. 1997;45:277–279.
26. Yüksel M, Yüksel E. Anomalous Branching Order of the Superior and Lateral Thoracic Arteries. Clinical Anatomy. 1997;10:394–396.
27. Lipa JE, Chang DW. Lateral Thoracic Artery as a Vascular Variant in the Supply to the Free Serratus Anterior Flap. Journal Of Reconstructive Microsurgery. 2001;17:413-415.
28. Mac Quillan A, Horlock N, Grobbelaar A, et. al. Arterial and Venous Anatomical Features of the Pectoralis Minor Muscle Flap Pedicle. Plastic And Reconstructive Surgery. 2004;113:872–876.
29. Yuan SM, Shinfeld A, Kachal E, et. al. The Alternatives of Autologous Arterial Grafts for Coronary Bypass Surgery. Acta Cardiol Sin. 2006;22:121–133.
30. Rowsell AR, Davies DM, Eisenberg N, et. al. The anatomy of the subscapular-thoracodorsal arterial system: study of 100 cadaver dissections. Br J Plast Surg. 1984;37:574-576.
31. Malikov S, Magnan DCPE, Champsaur ABP. Anatomical bases of the bypass-flap: study of the thoracodorsal axis. Surg Radiol Anat. 2005;27:86–93.
32. Seitz A, Papp S, Papp C, et. al. The Anatomy of the Angular Brach of the Thoracodorsal Artery. Cell Tissues Organs. 1999;164:227-236.
33. http://www.medicine.ankara.edu.tr/cerrahi_tip/kvc/modules/show.php?page=CABG_conduit (2007-04-24).
34. Taşdemir K, Emiroğulları ÖN, Kunt A et. al. Yaşlılarda koroner arter cerrahisi. Ank Üni Tıp Fak Mecm 1997;50:149-151.
35. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 2. Cilt. 4. baskı. Ankara, Güneş Kitapevi Ltd. Şti., 2006:19–20, 46–47, 48–49.
36. Netter FH. The Netter Collection of Medical Illustrations, Musculoskeletal System. East Hanover, Novartis, 1997;8:26.

Diyabetik Kardiyomiyopati ve Prolil Hidroksilazlar

Diabetic Cardiomyopathy and Prolyl Hydroxylases

Fırat Akat¹, Hakan Fıçıcılar¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Diyabetik kardiyomiyopati (DKMP), diyabet hastalarında koroner arter hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız olarak gelişen ventriküler disfonksiyon olarak ifade edilmektedir. Kalp dokusunda görülen, intersitisyel fibrozis, miyosit hipertrofisi ve artmış kontraktıl protein glikozilasyonu DKMP'de görülen kardiyak patolojilere örnek teşkil eder. Sistolik disfonksiyon DKMP'de genellikle geç ve belirgin diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda görülen bir bulgudur.

DKMP'nin birçok başlıktan oluşan oldukça karmaşık bir patofizyolojisi vardır. Bu derlemede prolil hidroksilazların da içerisinde bulunduğu HIF-VEGF-anjiyogenez aksındaki bozulmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Diyabette hipoksiye verilen HIF yanıtının bozulduğu ve bu değişimin DKMP'nin patogenezinde önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir.

Prolil hidroksilazlar (PHD'ler), moleküler oksijeni kofaktör olarak kullanan, oksijen varlığında HIF- α (hipoksi ile indüklenen faktör- α) altbirimini degrade eden enzim yapılı moleküllerdir. Hücrel oksijen homeostazında ve hipoksiye verilen HIF cevabında önemli bir yere sahiptirler. Hipoksik koşullarda PHD enzimi inaktif hale gelir ve degradasyondan kurtulan HIF-1 α , β alt birimi ile birleşerek HIF-1 molekülünü oluşturur. Bu olaya "HIF stabilizasyonu" adı verilir. Stabilize olan HIF-1 molekülü hücredeki birçok proteinin transkripsiyonunu modifiye eder. HIF'in alt hedeflerinin aktivasyonu hücrenin enerji ve oksijen tüketimini azaltır ve hücreye oksijen arzını artırır, böylece hipoksik sürecin en az hasarla atlatılması sağlanır.

HIF aktivasyonu sonucu açığa çıkan genomik profilin DKMP'de koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir. HIF sistemini aktive etmek için HIF overekspresyonu yapılan genetik modeller, hipoksi uygulaması, PHD inhibitörleri ve PHD geninin susturulması gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Literatürde diyabetin PHDlere olan etkisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Diyabette PHD merkezli araştırmaların artması diyabette önleyici ve tedavi edici stratejilerin geliştirilmesi açısından önemli bilgiler üretilmesine açık bir alandır.

Anahtar Sözcükler: *Diyabetik Kardiyomiyopati, Prolil hidroksilazlar, Hipoksi, HIF*

Diabetic cardiomyopathy (DCMP) is described as ventricular dysfunction seen in diabetic patients which manifests itself without any coronary artery disease and hypertension. One may observe interstitial fibrosis, myocyte hypertrophy and contractile protein glycation in DCMP. Diastolic dysfunction is the earliest and most of the time only symptom of DCMP. Generally systolic dysfunction is a late symptom which is seen in patients who have significant diastolic dysfunction.

DCMP has a very complex pathophysiology which can be indexed in many titles. We focused on HIF-VEGF-Angiogenesis axis which contains prolyl hydroxylases. In diabetes HIF response to hypoxia is blunted and it is known that this alteration is an important contributor to DCMP prognosis.

Prolyl hydroxylases are enzymatic molecules (PHDs) which, uses molecular oxygen as cofactor and if oxygen is abundant they degrade HIF- α (hypoxia induced factor- α) subunit. They have an important role in cellular oxygen homeostasis and HIF response to hypoxia. In hypoxic conditions, PHD becomes inactive that saves HIF-1 α from degradation and HIF-1 α unites with β subunit to form HIF-1 molecule. This phenomenon is named as "HIF stabilisation". Stabilised HIF-1 molecule modifies lots of protein's transcription rate in the cell. Activation of HIF's downstream targets, lowers the energy and oxygen consumption and increases the delivery of oxygen to the cell which protects the cell from hypoxic damage.

The genomic profile generated with HIF activation has cardioprotective effect in DCMP. HIF overexpressing genetic models, hypoxia application, PHD inhibitors and PHD silencing methods is used to activate HIF system.

There are limited number of studies in literature about the effect of diabetes on PHDs. Increment of PHD-based research in diabetes may help the production of valuable knowledge about preventive and therapeutical strategies in diabetes.

Key Words: *Diabetic Cardiomyopathy, Prolyl hydroxylases, Hypoxia, HIF*

Geliş Tarihi : 06.02.2017 • Kabul Tarihi: 20.03.2017

İletişim

Dr.Bio.Fırat Akat

E-posta: akatfirat@gmail.com

Tel: 0 312 595 82 72

Faks:0312 310 63 70

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/Ankara

Diabetes mellitus kalıtsal ve çevresel etkenlerin bileşimi ile insülin eksikliği ve/veya insülinin periferik dokularda etkinliğinin bozulması sonucu oluşan, kan glukoz düzeyinin yüksekliği (hiperglisemi) ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabet hastalığı tip I (insüline bağımlı) ve tip II (insülin bağımsız) olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır (1). Tip I diyabet, pankreatik beta hücrelerinin harabiyet sonucu insülin üretmemesi ile ortaya çıkan ve sonuçta tam insülin yetersizliğinin oluşması ile karakterize bir hastalıktır. Diyabetli hastalar arasında tip I diyabetlilerin oranı %10 olarak belirtilmektedir (2). Tip II diyabet ise insülinin etkisine karşı direnç gelişmesi ile karakterize ve sonuçta insülin sentezi ve salgılanmasının azalması ya da tamamen ortadan kalkmasına yol açabilen bir hastalıktır. Dünyada 2015 yılı itibari ile diyabetli birey sayısı 415 milyon iken bu sayının 2040 yılında bu sayının 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun raporuna göre dünyada her 11 yetişkinden birisi diyabetlidir, diyabet ve diyabete bağlı hastalıklar dünya sağlık harcamalarının %12'sini oluşturmaktadır (3).

Diyabetik kardiyomyopati (DKMP) diyabetin neden olduğu kalp damar bozukluklarından bağımsız bir patolojidir. Diyabetik kardiyomyopati diyabet hastalığının miyokarda "hücre selüleri" olarak nitelendirilmekte ve ayrı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (4). İlk kez 1972 yılında Rubler ve ark. (5) tarafından tanımlanan DKMP, diyabet hastalarında koroner arter hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız olarak gelişen ventriküler disfonksiyon olarak ifade edilmektedir. Diyabetli bireylerde kardiyomyosit hasarına neden olan üç temel metabolik bozukluk hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperinsülinemidir. Bu koşulların kalpte meydana getirdiği yapısal ve fonksiyonel değişimler aşağıda özetlenmiştir:

1.1. Yapısal Değişimler

Çok sayıda katılımcı ile yapılan Strong Heart Study'de diyabetik bireyler ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve diyabetiklerde sağlıklılara kıyasla sol ventrikül kütlelerinin, duvar kalınlığının ve arteriyel sertliğin vücut kütle indeksi ve kan basıncı parametrelerinden bağımsız olarak artmış olduğu tespit edilmiştir (6). Yine Framingham Heart Study çalışmasında, sol ventrikül kütlelerinin ve duvar kalınlığının diyabetli bireylerdeki artışı gösterilmiş, kadınlarda bu artışın daha belirgin olduğu vurgulanmıştır. Ek olarak bu değişimlerin glukoz intoleransı ve obezitenin derecesi ile orantılı olduğu belirtilmiştir (7). Diyabetik bireylerden alınan biyopsi materyallerinin incelenmesi sonucunda kalp dokusunda intersitisyel fibrozis, miyosit hipertrofisi ve artmış kontraktıl protein glikozilasyonu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin diyabetiklerde görülen azalmış diastolik kompliyans ve ventriküler hipertrofi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (8-10).

1.2. Fonksiyonel Değişimler

Diyastolik disfonksiyon diyabetik kardiyomyopatinin en erken fonksiyonel bulgusudur. Diyastolik disfonksiyon, kalp döngüsünün diastol periyodunda gerçekleşen olayların yavaşlaması ve diastolik sürecin uzaması olarak tanımlanabilir. Sol ventrikül gevşeme hızındaki azalma standart ekokardiyografi ve Doppler ekokardiyografi yöntemi kullanılarak gösterilebilir. Ancak diyastolik disfonksiyon sadece aktif gevşeme süreçlerinde meydana gelen bozulmadan değil aynı zamanda sol ventrikülün pasif sertliğinin artışından da kaynaklanır. Sistolik disfonksiyon diyabetik kardiyomyopatide genellikle geç ve belirgin diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda görülen bir bulgudur. Sistolik disfonksiyon kalbin kanı fırlatma yeteneğinde meydana gelen azalmayı tanımlar. Temel bulgusu sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalmadır (11).

Diyabetik kalpte sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ilk kez Regan ve

ark.(12)'nin kardiyak kateterizasyon yöntemi kullanarak yaptıkları çalışma ile gösterilmiştir. Araştırmacılar; koroner arter hastalığı olmayan, normotansif ve herhangi başka bir kalp hastalığı geçirmemiş diyabetik hastalarda sol ventrikül diastol sonu basıncında artış ve diastol sonu hacminde azalma bulmuşlardır. Diyabetik bireylerde aynı zamanda kardiyak rezerv azalması da gözlemlenir. Bu durum egzersize verilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu yanıtında azalma ile karakterizedir (13).

1.3. Patofizyoloji

Her ne kadar diyabetik kardiyomyopatinin patofizyolojik mekanizmaları tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamış ise de, meydana gelen kardiyak değişikliklerin nedenlerine ilişkin çok sayıda faktör önerilmektedir. Sinerjik bir şekilde çalışarak diyabetik kardiyomyopatiye neden olan bu faktörler: a) Artmış reaktif oksijen türevleri ve ileri glikozilasyon son ürünleri b) Değişen substrat kullanımı ve miyokardiyal lipotoksikite c) Renin-angiotensin-aldosteron aksındaki bozulmalar d) Bakır metabolizmasında meydana gelen değişimler e) Kardiyak otonomik nöropati f) Protein Kinaz C (PKC) yolunda meydana gelen değişimler g) Endotelial hücre disfonksiyonu h) Hipoksi ile indüklenen faktör (HIF)-Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-anjyogenez aksındaki bozulmalar şeklinde sıralanabilir. Bu derlemede prolin hidrosilazların da içerisinde bulunduğu HIF-VEGF-anjyogenez aksındaki bozulmalar üzerinde yoğunlaşmıştır (14-16).

Anjyogenez, endotelial hücre migrasyon ve proliferasyonu, ekstrasellüler matris yıkımı, perisit ve makrofajların birikimi, düz kas proliferasyonu ve migrasyonu ve yeni damar oluşumu aşamalarını içerir (17). Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) gibi birçok büyüme faktörü iskemiye verilen anjyogenik cevapta rol alırlar (18).

Diyabette neovaskülarizasyonda görülen bozulma; retina (retinopati) ve glomerüllerde aşırı artmış anjiyogenez şeklinde gerçekleşebildiği gibi, yara iyileşme bozukluğunda olduğu gibi azalmış anjiyogenez şeklinde de gerçekleşebilir. Diyabette kemik iliğinden endotelial progenitör hücrelerin salınımında azalma ve hücrelerin fonksiyonel açıdan defektli olması yanında, miyokartta azalmış VEGF ve VEGF reseptörü düzeylerinin varlığı diyabetik kalpteki damarlanma bozukluğunun altında yatan başlıca unsurlar olarak görülmektedir (19). Diyabetik hayvanlarda miyokardiyal VEGF ve her iki VEGF reseptörünün (VEGFR-1 ve VEGFR-2) mRNA'sının %40-70 oranında azaldığı gösterilmiştir (20). Bu bilgiye paralel olarak, sağlıklı bireylerin ventriküllerinde VEGF ve VEGFR-2 ekspresyonunun diyabetik hastalardan iki kat fazla olduğu bildirilmiştir. VEGF ve reseptörlerinin azalışı diyabetik koşullarda miyokardiyumdaki yetersiz kollateral oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (21). Ayrıca diyabetik hayvanlarda miyokardiyumun aksine, retina ve glomerüllerde VEGF ve reseptörlerinde gösterilen artış bu dokulardaki kapiller geçirgenlik artışını ve artmış neovaskülarizasyonu açıklamaktadır (22).

VEGF ve anjiyogenezin temel düzenleyicisi HIF (Hipoksi ile indüklenen faktör) molekülüdür. Literatürde HIF molekülünün diyabette azaldığı, diyabetik dokuda hipoksiye verilen HIF yanıtının bozulduğu ve bu değişimlerin diyabetik kardiyomyopatinin patogenezinde önemli bir yer tuttuğuna dair çok sayıda yayına rastlamak mümkündür (23-25). Diyabetlilerde hipoksiye bağlı HIF cevabındaki azalma ile ilgili çeşitli moleküler mekanizmalar önerilse de bu konu henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. Diyabette miktarı ve etkinliği artan metilglioksalın HIF-1 α 'yı modifiye ederek heterodimer oluşumunu azalttığını ortaya konulmuştur (26). Aynı çalışma grubu daha yakın tarihli çalışmalarında metilglioksalın p300 molekülünü de modifiye ederek HIF ile olan etkileşimini bozduğunu göstermişlerdir (27). Bento ve ark. metilglioksalın HIF yolağına olan etkisini metilglioksalın HSP40 ve HSP70 proteinleri ile HIF-1 α arasındaki bağlanmayı arttırmak

suretiyle gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir (28). HIF cevabındaki azalmayı açıklamak için, reaktif oksijen türevleri (ROS) ile HIF yolağı arasında ilişki kuran çalışmalara da rastlamak mümkündür. Aşırı ROS üretimi durumunda moleküler oksijenin nitrik oksit ile etkileşime girmesi sonucunda oluşan peroksinitrit, Elektron Transport Zinciri (ETZ) kompleks I aktivitesini tamamen baskılar ve demir ve 2-oksoglutaratın sitosole çıkışına neden olur. Prolin hidrosilazların aktivitesini arttıran bu etkinin HIF-1 α yıkımını arttırdığı bildirilmiştir (29). Hipergliseminin HIF yolağına bir diğer etkisi de von Hippel Lindau proteini (pVHL) üzerinden olmaktadır. Botusan ve ark (30), hiperglisemik koşullarda VHL stabilitesinin bozulduğunu ortaya koymuşlardır.

2. Hüresel Oksijen Homeostazi ve Prolin Hidrosilazlar

Oksidatif fosforilasyon yapan canlılar için kesintisiz oksijen desteği oldukça yaşamsaldır. Bu nedenle organizma, hipoksi koşulu için hüresel düzeyde çeşitli adaptasyon stratejilerine sahiptir.

2.1. Hüresel Oksijen Homeostazi

Hipoksinin hüresel düzeydeki etkilerinin açığa çıkmasındaki temel aracı molekül HIF (Hypoxia Inducible Factor) molekülüdür. İlk kez Semenza ve Wang'ın 1992 yılında yaptığı öncü çalışma ile Hep38 insan hepatoma hücrelerinin nükleuslarında keşfedilmiştir (31). Keşfedilen molekülün hipoksi ile düzeyinin arttığı ve eritropoietin'in gen bölgesini aktive ettiği gösterilmiş, "Hypoxia-induced-enhancer" olarak isimlendirilmiştir. Aynı araştırmacıların takip eden yayınlarında Hipoksi ile İndüklenen Faktör (HIF) olarak adlandırılmıştır (32).

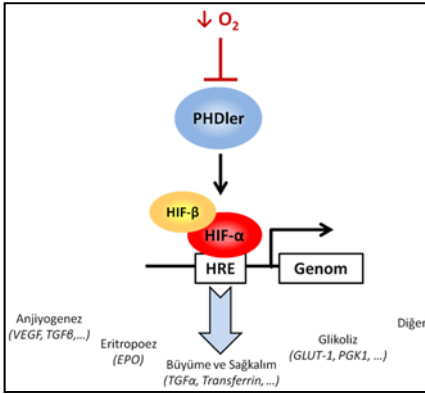
HIF molekülü α (O_2 labil, O_2 sensitif) ve β (O_2 bağımsız) altbirimlerinden oluşan heterodimer yapısında bir transkripsiyon faktörüdür. HIF α 'nın üç adet izoformu vardır. Bunlar HIF-1 α , HIF-2 α ve HIF-3 α 'dır. HIF-1 β , hücrede hipoksiden bağımsız ve yoğun olarak

eksprese edilirken HIF-1 α oksijen varlığında PHD'ler tarafından hızla degrade edilir, bu nedenle HIF molekülünün oluşumunda HIF-1 α miktarı hız kısıtlayıcı basamaktır (33).

Normoksik koşullarda HIF-1 α 'nın üzerinde bulunan oksijen-bağımlı degradasyon (ODD) bölümündeki iki spesifik prolin rezidüsü PHD'ler tarafından hidrosilleştir. Von Hippel Lindau tümör baskılayıcı geninin ürünü (pVHL) isimli protein bu hidrosiprolin rezidülerine bağlanır (34-36). Bu bağlanma asetil transferaz enzimini etkileyerek aynı bölgenin lizin rezidülerinin asetillenmesine yol açar (37). pVHL-ODD bağlanması ve takip eden modifikasyonlar molekülün ubiquitin-ligaz kompleksi ile ilişki kurarak ubiquitinlenmesine yol açar. Çoklu ubiquitinlenme 26S ribozomlar için bir etiket oluşturarak HIF- α 'nın proteozomal degradasyonuna neden olur (38,39).

Hipoksik koşullarda oksijeni bir kofaktör olarak kullanan PHD enzimi inaktif hale gelir ve degradasyondan kurtulan HIF-1 α , β alt birimi ile birleşerek HIF-1 molekülünü oluşturur. Bu olaya "HIF stabilizasyonu" adı verilir. Stabilize olan HIF-1 molekülü genomda bulunan HRE (hypoxia response element) bölgeleri üzerinde etkili olarak hücredeki birçok proteinin transkripsiyonunu modifiye eder (40). HIF- α tek başına memeli hücrelerindeki proteinlerin %2'sinden fazlasını kontrol eder. HIF'in alt hedeflerinin aktivasyonu hücrenin enerji ve oksijen tüketimini azaltır ve hücreye oksijen arzını artırır, böylece hipoksik sürecin en az hasarla atlatılması sağlanır (Şekil 1).

HIF-1 α ile oksijen konsantrasyonu arasındaki ilişki birçok deneysel çalışma ile incelenmiştir. Semenza ve ark. (41)'nin yaptıkları çalışmada oksijen konsantrasyonunun %20'den %0,5'e düşmesinin HIF-1 α ve HIF-1 β alt birimlerinin bağlanma hızını üstel olarak arttırdığı ortaya konulmuştur. Aktivitesi oksijen basıncı ile düzenlenen PHD enzimi, bu özelliği sayesinde hücrede adeta bir "oksijen sensörü" olarak görev yapmaktadır



Şekil 1: PHD'lerin hüresel oksijen homeostazındaki yeri

2.2. Prolil Hidroksilazlar

Prolil hidroksilazlar (PHD'ler), demir ve 2-oksoglutarat bağımlı dioksijenazlar grubunda yer alan, moleküler oksijeni kofaktör olarak kullanan, oksijen varlığında HIF- α (hipoksi ile indüklenen faktör- α) altbirimini degrade eden enzim yapılı moleküllerdir. Hüresel oksijen homeostazında ve hipoksiye verilen HIF cevabında önemli bir yere sahiptirler (42).

Prolil-4 hidroksilaz (PHD) içeren enzimler, ilk kez *Caenorhabditis elegans* adlı canlıdan 2001 yılında izole edilmiş ve egg-laying abnormal 9 (EGL-9) olarak isimlendirilmiştir (43). Prolil hidroksilazların, insanda üç adet izoformu bulunur. Karmaşık isimlendirme sistemleri olmakla birlikte genellikle PHD1, PHD2 ve PHD3 olarak isimlendirilirler (Bkz Tablo 1). Dördüncü PHD izoformu olarak PHD ile ilişkili protein (PH-4) tanımlanmış olmakla birlikte fonksiyonu ile ilgili bilgiler henüz çok yeterli değildir (44).

Tablo 1: Prolil hidroksilaz izoformlarının değişik isimlendirme sistemlerindeki karşılıkları

PHD (Prolil-4 Hidroksilaz Domain)	EGLN (egl Nine Homolog)	HPH (HIF Prolil Hidroksilaz)
PHD1	EGLN2	HPH3
PHD2	EGLN1	HPH2
PHD3	EGLN3	HPH1

PHD1, PHD2 ve PHD3 değişik düzeylerde olmakla beraber tüm dokularda bulunur (42). Willam ve ark. (45)'nin çalışması ile kalpte her üç izoformun da varlığı gösterilmiştir.

Kalpte en yoğun bulunan izoform PHD2'dir, onu sırayla PHD3 ve PHD1 izler. Yapılan çalışmalar PHD1'in büyük oranda nükleusta PHD2'nin ise sitoplazmada bulunduğunu göstermekte, ayrıca sitoplazma nükleus arasında geçişin mümkün olduğunu ortaya koymaktadır. PHD3'ün sitoplazma ve nükleusa dağılımının eşit olduğu kabul edilmektedir (46). PHD'ler hem nükleusta hem de sitoplazmada katalitik aktivite gösterebilirler (47).

PHD izoformları C-terminal katalitik uçlarında yüksek bir homoloji göstermekle birlikte N-terminal ucundaki farklılıklar sayesinde özgünlük kazanırlar. Bu özgünlükler Tablo 2'de özetlenmiştir (48).

PHD1, hücrede sürekli ve yoğun olarak eksprese edilir ve diğer iki formun aksine hipoksi ile indüklenmez. En yoğun testiste bulunan PHD1'in iki adet alternatif transkripsiyon varyantı bulunmaktadır (49). PHD1, hücre siklusunu regülörlerinden birisi olan Siklin D1 isimli proteini degrade edebilme özelliği sayesinde hücre proliferasyonunda da etkilidir (50).

Hem PHD2, hem de PHD3 hipoksi ile indüklenebilir özelliktedir (51,52). PHD2, çoğu hücre tipinde hem ekspresyon hem de katalitik aktivite açısından ana izoformdur (46). Özellikle normoksida çok düşük seviyelerde eksprese edilen PHD3'ün, hipoksi ile birlikte ifadesi katlanarak artmaktadır (53). PHD3'ün de iki adet alternatif transkripsiyon varyantı bulunmaktadır (54). PHD3'ün nöral gelişim, bağışıklık, hücre migrasyonu ve apoptoziste de etkili olduğu ve kas dokusu dışındaki aktin moleküllerinin prolin rezidülerini hidroksillemek suretiyle filamentöz aktin oluşumunu artırarak hücre motilitesini etkilediği bilinmektedir (55,56). Hidroksilaz aktivitesinin yanı sıra, PHD3 birçok sinyal yolağında iskele proteini (scaffolding protein) olarak görev yapmaktadır (57,58).

PHD enzimlerinin substratı, HIF molekülünün alfa alt birimidir. PHD2 diğer izoformlara göre çok yüksek katalitik aktiviteye sahiptir, onu PHD3 ve

PHD1 izler. Ancak bazı çalışmalar PHD2 ve PHD3'ün eşit düzeyde aktiviteye sahip olduğunu PHD1'in ise bu iki izoforma göre düşük aktivite gösterdiğini bildirmektedir (59,60).

PHD'ler HIF molekülünün HIF-1 α ve HIF-2 α altbirimlerine değişen düzeyde affinite gösterir. PHD1 her iki izoforma eşit düzeyde affinite gösterirken, PHD2, HIF-1 α 'ya, PHD3'ün ise HIF-2 α 'ya daha yüksek affinite gösterdiği olarak PHD3'ün HIF-1 α 'yı, PHD2 ve PHD1'den farklı bir sekanstan hidroksilediği bilinmektedir (Bkz. Tablo 2) (53,61)

Tablo 2: PHD izoformlarının çeşitli özellikleri (Katschinski ve ark.'dan değiştirilerek alınmıştır) (49)

	PHD1	PHD2	PHD3
Moleküler ağırlık (kDa)	44	46	27
Alternatif transkripsiyon varyantı	Var (40kDa ve 43kDa)	Yok	Var (17kDa ve 24kDa)
Hipoksi ile indüklenebilirlik	Hayır	Evet	Evet
Ağırlıklı olarak tercih ettiği HIF izoformu	Eşit	HIF-1 α	HIF-2 α
Kesim (Splicing) varyantı	Var	Yok	Var

3. PHD-HIF Yolağının Kalpte Koruyucu Etkisi

HIF aktivasyonu sonucu açığa çıkan genomik profilin kalbi koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle HIF sisteminin hipoksi veya hipoksi dışı yollarla aktive edilmesi bir kalp koruma stratejisi olarak kabul edilmektedir (62).

HIF-1 molekülünün kalbi koruyucu etkisi ilk kez 2003 yılında Cai ve ark. (63,64) tarafından gösterilmiştir. Cai ve ark. (63,64) çalışmalarında aralıklı olarak uygulanan hipoksinin iskemi/reperfüzyon sonrası toparlanma cevabında artışa neden olduğunu göstermiş ve HIF-KO (HIF-Knock Out) ratlarda bu etkinin görülmemesinden yola çıkarak hipoksinin kalbi koruyucu etkisinin HIF molekülü üzerinden gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmadan hareketle kalpte HIF stabilizasyonunun artırılması önemli bir koruyucu strateji olarak görülmeye başlanmıştır.

tır. HIF stabilizasyonu için kullanılan yöntemleri iki başlıkta incelemek mümkündür: HIF overekspresyonu yapılan genetik modeller ve PHD merkezli stratejiler. HIF overekspresyonu ile yapılan çalışmalara Kido ve ark. (65)'nin 2005 yılında transgenik fareler ile yaptıkları çalışma örnek verilebilir. Araştırmacılar HIF-1 α overekspresyonu olan grupta MI (miyokard infarktüsü) sonrası infarkt alanın kontrol grubuna göre önemli ölçüde küçüldüğünü, MI'yı takip eden 4. haftada kalp fonksiyonlarının kontrole göre önemli düzeyde iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir. Date ve ark. (66) adenovirus üzerinden HIF-1 α overekspresyonu yaptıkları hücre kültürü çalışmalarında, kardiyomyosit kültür hücrelerine iskemi reperfüzyon protokolü uygulamışlar HIF-1 α overekspresyonu yapılan grupta hasanın daha az olduğunu göstermişlerdir.

PHD merkezli stratejilerden ilki hipoksi uygulamasıdır. İlk kez Shizukuda ve ark. (67) köpek kalbini hipoksik kan ile perfüze ederek hipoksik önkoşullama yapmış, bu sayede iskemi/reperfüzyona karşı koruyucu etki elde etmişlerdir. Hipoksik önkoşullamanın iskemik atakta meydana getirdiği koruyucu etki takip eden birçok hayvan çalışması ile gösterilmiş ve hipoksik önkoşullamanın potansiyel bir non-farmakolojik tedavi yöntemi olduğu ileri sürülmüştür (68). PHD'nin kofaktörü olan moleküler oksijenin ortamdan uzaklaştırılması prensibine dayanan hipoksi uygulaması hem düşük maliyetli olması hem de HIF yolğunun doğal uyararı olması nedeniyle araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Literatürde çok sayıda farklı hipoksi protokolünün varlığına karşın kalbi koruma amaçlı olarak genellikle aralıklı hipoksi protokolleri tercih edilmektedir (62).

Literatürde diyabetik kalpte aralıklı hipoksi uygulamasının koruyucu etkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Diyabetik sıçanlara aralıklı hipoksi uygulaması yapılan Faramoushi ve ark. (69)'na ait çalışmada, diyabetik sıçanlar 8 hafta boyunca, 3400 metre yükseltiye karşılık gelen hipoksiye ma-

ruz bırakılmış, diyabetin yol açtığı kardiyak fibrozisin aralıklı hipoksi uygulaması ile azaldığı rapor edilmiştir. Diyabetik kalpte aralıklı hipoksi uygulaması yapan bir diğer çalışmada diyabetik hayvanlara uygulanan ılımlı şiddetteki aralıklı hipoksinin kalp fonksiyonlarında diyabetin yol açtığı bozulmayı engellediği saptanmıştır (70).

HIF stabilizasyonunu arttırmayı hedefleyen PHD merkezli bir diğer strateji PHD'lerin inhibisyonuna dayanmaktadır. Bu süreçte 2-oksoglutarat analogları, demir şelatörleri (deferroksamin gibi), kobalt klorür (CoCl₂), dimetilgliksal (DMOG), GSK360A gibi farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Xi ve ark. (71) iskemi/reperfüzyon uygulamasını takiben miyokardiyal infarkt alanının CoCl₂ uygulanan grupta küçüldüğünü ancak post-iskemik kardiyak fonksiyonunun değişmediğini bildirmişlerdir. Ockaili ve ark. (72) DMOG uygulamasıyla yaptıkları PHD inhibisyonu ile miyokardiyal infarkt alanında küçülme ve antiinflamatuar etki göstermişlerdir. Bao ve ark. (73) GSK360A isimli PHD inhibitörünün iskemi/reperfüzyon sonrasındaki toparlanma cevabında iyileşmeye neden olduğunu, infarkt alanını küçülttüğünü ve infarkt alanındaki damarlanmayı arttırdığını göstermişlerdir. Tan ve ark. (74) demir şelatörü deferroksamin uygulaması ile PHD inhibisyonu sağladıkları çalışmalarında HIF-1 α 'nın upregülasyonu ile birlikte, iskemi reperfüzyona maruz kalan kardiyomyositlerin pozitif inotropik ajanlara verdikleri kasılma cevabının arttığını, kalsiyum homeostazının iyileştiğini bildirmişlerdir. PHD inhibisyonu sağlayan bir diğer yöntem PHD gen ifadesinin susturulmasıdır. Prolin hidroksilaz genlerinin susturulmasının (siRNA ile) HIF-1 stabilizasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Natarajan ve ark. siRNA kullanarak PHD2 geninin ifadesini baskılayıp HIF-1 stabilizasyonu sağladıkları çalışmalarında HIF-1 stabilizasyonunun iNOS mRNA ekspresyonunu arttırdığını göstermişler ve PHD susturma işlemi yapılan kalplerin kontrole göre iskemi reperfüzyon hasarına daha dayanıklı olduğunu da ortaya koymuşlardır (75)

4. PHD'ler ve Diyabetik Kardiyomiyopati

Literatürde diyabetik kalpte PHD düzeylerini inceleyen 2 çalışmaya rastlanmıştır. Thirunavukkarasu ve ark. (76) tarafından ratlarda Tip I diyabette PHD düzeylerinin incelendiği ve PHD protein düzeylerinin MI uygulamasından sonra gruplar arasında karşılaştırıldığı çalışmada bazal PHD değerlerine dair bir veri bulunmamaktadır. MI (daha önce açık yazılmıştır) protokolü sonrasında diyabetik hayvanların PHD düzeylerinin non-diyabetiklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Xia ve ark. 4 haftalık yüksek yağlı diyetin ardından düşük doz STZ enjeksiyonu ile oluşturdukları tip II diyabetin zararlı etkilerini PHD3 geninin susturulması (silencing) yoluyla önlemeye çalıştıkları araştırmada, diyabetik ratlarda sol ventrikül PHD3 düzeylerinin kontrole göre önemli düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmada 12 haftalık diyabetin kalp fonksiyonlarında bozulmaya, apoptozis ve fibroziste artışa neden olduğu; PHD3'ün susturulmasının diyabetin neden olduğu tüm bu bozukluklarda restorasyona yol açtığı görülmüştür. Sonuçlar PHD3 inhibisyonunun kalbi koruyucu etkisine işaret etmektedir. Ek olarak, H9c2 kardiyomiyoblast hücreleri ile yaptıkları çalışmada kültür ortamının hiperglisemik hale getirilmesinin reaktif oksijen türevleri (ROS) üretimini ve PHD3 ekspresyonunu arttırdığını; antioksidan etkinliği bilinen N-Asetilsistein maddesinin kültür ortamına eklenmesi ile birlikte hem ROS üretimi hem de PHD3 ekspresyonunda azalma gerçekleştiği bildirilmiştir (77).

5. Sonuç

Damarlanma bozukluğu diyabetik kalpteki yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan en azından kısmen sorumludur. DKMP'de hipoksiye verilen HIF cevabının bozulması ile ilgili çok sayıda araştırma olmakla birlikte altta yatan moleküler mekanizma tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. Önerilen moleküler mekanizmalar içinde PHD'nin önemli bir role sahip olduğu anlaşılmaktadır. Diyabette PHD merkezli araştırmaların artması diyabette önleyici ve tedavi edici stratejilerin geliştirilmesi açısından önemli bilgiler üretilmesine açık bir alandır.

KAYNAKLAR

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. William's Textbook of Endocrinology, 13th edition., Philadelphia: Elsevier/Saunders. 2016; 1371–1435.
2. Lambert P, Bingley PJ. What is Type 1 Diabetes? *Medicine* 2002; 30: 1–5.
3. IDF (International Diabetes Federation). International Diabetes Atlas 2015; ISBN: 978-2-930229-81-2.
4. Murarka S, Mohaved MR. Diabetic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure* 2010; 16(12): 971-979.
5. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30(6): 595-602.
6. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101: 2271-2276.
7. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
8. Das AK, Das JP, Chandrasekar S. Specific heart muscle disease in diabetes mellitus functional structural correlation. *Int J Cardiol* 1987; 17: 299-302.
9. Nunoda S, Genda A, Sugihara N, et al. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* 1985; 1: 43-47.
10. Syrový I, Hodný Z. Nonenzymatic glycosylation of myosin: effects of diabetes and ageing. *Gen Physiol Biophys* 1992; 11: 301-307.
11. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms diagnosis and treatment. *Clinical Science* 2004; 107: 539-557.
12. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 884-899.
13. Mildenerberger RR Bar-Shlomo B, Druck MN, et al. Clinically unrecognized dysfunction in young diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 234-238.
14. Yılmaz S, Canpolat U, Aydoğdu S, et al. Diabetic Cardiomyopathy; Summary of 41 Years. *Korean Circ J* 2015; 45(4):266-272.
15. Trachanas K, Sideris S, Aggeli C, et al. Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Treatment. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 411-421.
16. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, et al. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacology & Therapeutics* 2014; 142: 375–415.
17. Joffe II, Travers KE, Perreault-Micale CL, et al. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-induced, non-insulin-dependent diabetic rat. *J Am Coll Cardio* 1999; 34: 2111-2119.
18. Kanagy NL. Vascular effects of intermittent hypoxia. *ILAR J* 2009; 50(3): 282-288.
19. Hoit BD, Castro C, Bultron G, et al. Noninvasive evaluation of cardiac dysfunction by echocardiography in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Card Fail* 1999; 5: 324-333.
20. Lahaye SLD, Delamarche AG, Malardé L, et al. Intense exercise training induces adaptation in expression and responsiveness of cardiac β -adrenoceptors in diabetic rats. *Cardiovascular Diabetology* 2010; 9: 72-81.
21. Yu J, Fei J, Azad J, et al. Myocardial Protection by *Salvia miltiorrhiza* Injection in Streptozotocin induced Diabetic Rats through Attenuation of Expression of Thrombospondin-1 and Transforming Growth Factor- β 1. *The Journal Of International Medical Research* 2012; 40: 1016-1024.
22. Cao J, Vecoli C, Neglia D, et al. Cobalt-Protoporphyrin Improves Heart Function by Blunting Oxidative Stress and Restoring NO Synthase Equilibrium in an Animal Model of Experimental Diabetes. *Front Physiol* 2012; 3: 1-9.
23. Bento CF, Pereira P. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 and the loss of the cellular response to hypoxia in diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 1946–1956.
24. Catrina SB. Impaired hypoxia-inducible factor (HIF) regulation by hyperglycemia. *J Mol Med* 2014; 92: 1025–1034.
25. Xiao H, Gu Z, Wang G, et al. The Possible Mechanisms Underlying the Impairment of HIF-1 α Pathway Signaling in Hyperglycemia and the Beneficial Effects of Certain Therapies. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1412-1421.
26. Ceradini DJ, Yao D, Grogan RH et al. Decreasing intracellular superoxide corrects defective ischemia-induced new vessel formation in diabetic mice. *J Biol Chem* 2008; 283:10930–10938.
27. Thangarajah H, Yao D, Chang EI et al. The molecular basis for impaired hypoxia-induced VEGF expression in diabetic tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:13505–13510.
28. Bento CF, Fernandes R, Ramalho J et al. The chaperone-dependent ubiquitin ligase CHIP targets HIF-1 α for degradation in the presence of methylglyoxal. *PLoS ONE* 2010; 5:e15062
29. Kozhukhar AV, Yasinska IM, Sumbayev VV. Nitric oxide inhibits HIF-1 alpha protein accumulation under hypoxic conditions: implication of 2-oxoglutarate and iron. *Biochimie* 2006; 88: 411–418.
30. Botusan IR, Sunkari VG, Savu O, et al. Stabilization of HIF-1 α is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105:19426-19431.
31. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 5447–5454.
32. Semenza GL, Wang GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem* 1993; 268(29): 21513-8.
33. Jiang Bh, Semenza GI, Bauer C, et al. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension. *Am J Physiol* 1996; 271: 1172–1180.
34. Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science* 2001; 292: 464–468.

35. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001; 292: 468–472.
36. Salceda S, Caro J. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox induced changes. *J Biol Chem* 1997; 272: 22642–22647.
37. Jeong JW, Bae MK, Ahn MY, et al. Regulation and destabilization of HIF-1 α by ARD1-mediated acetylation. *Cell* 2002; 111: 709–720.
38. Tanimoto K, Makino Y, Pereira T, et al. Mechanism of regulation of the hypoxia-inducible factor-1 α by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *EMBO J* 2000; 19: 4298–4309.
39. Cockman ME, Masson N, Mole DR, et al. Hypoxia inducible factor- α binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *J Biol Chem* 2000; 275: 25733–25741.
40. Rabinowitz MH. Inhibition of Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Domain Oxygen Sensors: Tricking the Body into Mounting Orchestrated Survival and Repair Responses. *J Med Chem* 2013; 56: 9369–9402.
41. Semenza GL, Agani F, Booth G, et al. Structural and functional analysis of hypoxia-inducible factor 1. *Kidney Int* 1997; 51: 553–555.
42. Berra E, Ginouvès A, Pouyssegur J. The hypoxia-inducible-factor hydroxylases bring fresh air into hypoxia signalling. *EMBO Reports* 2006; 7(1): 41–45.
43. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, et al. C. Elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell* 2001; 107: 43–54.
44. Oehme F, Ellinghaus P, Kolkhof P, et al. Overexpression of PH-4, a novel putative proline 4-hydroxylase, modulates activity of hypoxia inducible transcription factors. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 343–349.
45. Willam C, Maxwell PH, Nichols L, et al. HIF prolyl hydroxylases in the rat; organ distribution and changes in expression following hypoxia and coronary artery ligation. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 68–77.
46. Berra E, Benizri E, Ginouvès A, et al. HIF prolyl-hydroxylase 2 is the key oxygen sensor setting low steady-state levels of HIF-1 α in normoxia. *EMBO J* 2003; 22: 4082–4090.
47. Berra E, Roux D, Richard DE, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) escapes O₂-driven proteasomal degradation irrespective of its subcellular localization: nucleus or cytoplasm. *EMBO Reports* 2001; 2(7): 615–620.
48. Katschinski DM. In vivo functions of the prolyl-4-hydroxylase domain oxygen sensors: direct route to the treatment of anaemia and the protection of ischaemic tissues. *Acta Physiol* 2009; 195: 407–414.
49. Tian YM, Mole DR, Ratcliffe PJ, et al. Characterization of different isoforms of the HIF prolyl hydroxylase PHD1 generated by alternative initiation. *Biochem J* 2006; 397: 179–186.
50. Zhang Q, Gu J, Li L, et al. Control of cyclin D1 and breast tumorigenesis by the EglN2 prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 2009; 16: 413–424.
51. Metzén E, Stiehl DP, Doege K, et al. Regulation of the prolyl hydroxylase domain protein 2 (phd2/egln-1) gene: identification of a functional hypoxia-responsive element. *Biochem J* 2005; 387: 711–717.
52. Stiehl DP, Wirthner R, Kõditz J, et al. Increased prolyl 4-hydroxylase domain proteins compensate for decreased oxygen levels. Evidence for an autoregulatory oxygen-sensing system. *J Biol Chem* 2006; 281: 23482–23491.
53. Appelhoff RJ, Tian YM, Raval RR, et al. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. *J Biol Chem* 2004; 279: 38458–38465.
54. Cervera AM, Apostolova N, Luna-Crespo F, et al. An alternatively spliced transcript of the PHD3 gene retains prolyl hydroxylase activity. *Cancer Lett* 2006; 233: 131–138.
55. Place TL, Domann FE. Prolyl-hydroxylase 3: Evolving roles for an ancient signaling protein. *Hypoxia* 2013; 2013: 13–17.
56. Luo W, Lin B, Wang Y, et al. PHD3-mediated prolyl hydroxylation of nonmuscle actin impairs polymerization and cell motility. *Mol. Biol. Cell* 2014; 25: 2788–2796.
57. Luo W, Hu H, Chang R, et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell* 2011; 145: 732–744.
58. Garvalov BK, Foss F, Henze AT, et al. PHD3 regulates EGFR internalization and signalling in tumours. *Nat Commun* 2014; 5: 5577.
59. Huang J, Zhao Q, Mooney SM, et al. Sequence determinants in hypoxia-inducible factor-1 α for hydroxylation by the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3. *J Biol Chem* 2002; 277: 39792–39800.
60. Tuckerman JR, Zhao Y, Hewitson KS, et al. Determination and comparison of specific activity of the HIF-prolyl hydroxylases. *FEBS Lett* 2004; 576(1-2): 145–150.
61. Chan DA, Sutphin PD, Yen SE et al. Coordinate regulation of the oxygen-dependent degradation domains of hypoxia-inducible factor 1 α . *Mol Cell Biol* 2005; 25: 6415–6426.
62. Tekin D, Dursun AD, Xi L. Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) and cardioprotection. 2010; *Acta Pharmacologica Sinica* 31: 1085–1094.
63. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2003; 108: 79–85.
64. Cai Z, Zhong H, Bosch-Marce M et al. Complete loss of ischaemic preconditioning-induced cardioprotection in mice with partial deficiency of HIF-1 α . *Cardiovasc Res* 2008; 77(3): 463–470.
65. Kido M, Du L, Sullivan CC, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1- α Reduces Infarction and Attenuates Progression of Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction in the Mouse. *JACC* 2005; 46(11): 2116–2124.
66. Date T, Mochizuki S, Belanger AJ, et al. Expression of constitutively stable hybrid hypoxia-inducible factor-1 α protects cultured rat cardiomyocytes against simulated ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: 314–20.

67. Shizukuda Y, Mallet Rt, Lee SC, et al. Hypoxic preconditioning of ischaemic canine myocardium. *Cardiovasc Res* 1992; 26(5): 534–542.
68. Verges S, Chacaroun S, Ribout-Godin D, et al. Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality. *Front Pediatr* 2015; 3(58): 1-14.
69. Faramoushi M, Sasan RA, Sarraf VS, et al. Cardiac fibrosis and down regulation of GLUT4 in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by chronic exposures to intermittent altitude. *J Cardiovasc Thorac Res* 2016; 8(1): 26-33.
70. Akat F. Deneysel Tıp I Diyabette Aralıklı Hipoksinin Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Danışman: Prof.Dr. Hakan FIÇICILAR. 2016; 10132926 nolu Fizyoloji Doktora Tezi.
71. Xi L, Taher M, Yin C, et al. Cobalt chloride induces delayed cardiac preconditioning in mice through selective activation of HIF-1alpha and AP-1 and iNOS signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 2369–2375.
72. Ockaili R, Natarajan R, Salloum F, et al. HIF-1 activation attenuates postischemic myocardial injury: role for heme oxygenase-1 in modulating microvascular chemokine generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: 542–548.
73. Bao W, Qin P, Needle S, et al. Chronic inhibition of hypoxia-inducible factor (hif) prolyl 4-hydroxylase improves ventricular performance, remodeling and vascularity following myocardial infarction in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56(2): 147-155.
74. Tan T, Luciano JA, Scholz PM, et al. Hypoxia inducible factor-1 improves the actions of positive inotropic agents in stunned cardiac myocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 904–11.
75. Natarajan R, Salloum FN, Fisher BJ, et al. Hypoxia inducible factor-1 activation by prolyl 4-hydroxylase-2 gene silencing attenuates myocardial ischemia reperfusion injury. *Circ Res* 2006; 98: 133–40.
76. Thirunavukkarasu M, Selvaraju V, Dunna NR, et al. Simvastatin treatment inhibits hypoxia inducible factor 1-alpha-(HIF-1alpha)-prolyl-4- hydroxylase 3 (PHD-3) and increases angiogenesis after myocardial infarction in streptozotocin-induced diabetic rat. *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 2474–2480.
77. Xia Y, Gong L, Liu H, et al. Inhibition of prolyl hydroxylase 3 ameliorates cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2015; 403: 21–29.

Akut Miyeloid Lösemide Kromozomal Anomaliler: Tek Merkezden 417 Olgunun Sitogenetik Sonuçları*

Chromosomal Anomalies in Acute Myeloid Leukemia: Cytogenetic Results of -417 Cases From a Single Center

Nüket Yürür-Kutlay¹, Timur Tuncalı¹, Halil Gürhan Karabulut¹, Faika Sadeghi², İbrahim Akalın², Burcu Sağlam², Hatice Ilgın Ruhi¹, Arzu Vicdan¹, Ajlan Tükün³

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

² Çalışmanın yapıldığı dönemde anabilim dalında doktora ya da uzmanlık öğrencisi.

³ Emekli olan öğretim üyesi, çalışmanın yapıldığı dönemde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi

* The European Human Genetics Conference 2007'de "Cytogenetics in AML results of 589 patients" başlığı ile poster olarak sunulmuştur. Makale, yeni veriler ışığında güncellenerek hazırlanmıştır.

Amaç: Lösemi hastalarının tanısında ve izleminde sitogenetik belirteçlerin önemli rolü vardır. Lösemiler içinde akut miyelositer lösemi (AML) hastalarında, sitogenetik sonuçlar göreceli olarak daha karmaşıktır. AML hastalarında 150'den fazla, yapısal ve sayısal, tekrarlayan kromozomal değişiklik bildirilmiştir. Geniş hasta serilerinin sitogenetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi, AML gelişimi konusundaki genetik bilgilerin artmasını, prognostik ya da diagnostik yeni belirteçler bulunmasını sağlayacaktır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezinde arşivlenen, AML tanılı 417 hastanın periferik kan/kemik iliği örneklerinden standart protokole uygun olarak yapılan hücre kültürlerinden elde edilen sitogenetik analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu serinin incelenmesi sonucunda, AML için bilinen; t(15;17), t(16;16), t(8;21), del(11)q, monozomi 7 ve trizomi 8 gibi yapısal ve sayısal değişikliklerin yanı sıra yeni bir delesyon ve 13 farklı kromozomal yeniden düzenlenme ilk olarak gösterilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda tanımlı sayısal ve yapısal değişikliklerin dağılımı ile yeni bulunan kromozomal düzenlenmelerin AML gelişimi üzerine olabilecek etkileri tartışılmıştır. Saptadığımız kırık noktaları çeşitli malignitelerde tanımlanan farklı yeni düzenlenmelerde daha önce raporlanmıştır. Ancak bu seride belirlenen değişikliklerde, farklı kombinasyonlar ve buna bağlı olarak önceden saptanmamış gen füzyonlarının olduğu görülmektedir. Belirlenen kırık noktalarından bazılarında hematopoetik veya lenfoid doku maligniteleri ile ilişkilendirilmiş ya da olası ilişkili tanımlı genler bulunurken, bazılarında henüz bir gen tanımlanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: *Acute Myeloid Leukemia, AML, Kromozomal Yeni Düzenlenmeler*

Aim: Cytogenetic markers have important roles in the diagnosis and follow up of leukemia patients. In AML patients cytogenetic results are relatively more complicated compared to other leukemias. Over 150 recurrent numerical and structural chromosomal changes have been reported in AML. Evaluation of cytogenetic analysis results of large patient series will help the genetic knowledge about AML formation to accumulate and also to define novel prognostic or diagnostic markers.

Material and Method: In this study, cytogenetic analysis results obtained in accordance with standard cell culture protocol of peripheral blood or bone marrow samples of 417 patients diagnosed with AML archived in the Ankara University Medicine Faculty, Center for Genetic Diseases and Diagnosis were evaluated retrospectively.

Results: After a detailed review of this series, a novel deletion and 13 different chromosomal rearrangements were shown for the first time along with known numerical and structural alterations for AML like t(15;17), t(16;16), t(8;21), del(11)(q), monosomy 7 and trisomy 8.

Conclusion: In this paper, distribution of defined numerical and structural rearrangements and possible association of novel cytogenetic alterations with AML development were discussed. The break points we detected have been previously reported in different rearrangements of various malignancies. However, the arrangements detected in our series are with different combinations and lead to novel gene fusions. There are genes known to be associated or potentially associated with hematopoietic or lymphoid tissue malignancies in some of the break points detected, yet there are no defined genes for some.

Key Words: *Acute Myeloid Leukemia, AML, Chromosomal Rearrangements*

Geliş Tarihi: 26.01.2017 • Kabul Tarihi: 09.02.2017

İletişim

Yrd.Doç.Dr.Nüket Yürür-Kutlay

E-posta:Nuket.Kutlay@medicine.ankara.edu.tr
Tel:0 312 595 80 55

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Morfoloji Binası, 06100 Sıhhiye Ankara

Geçtiğimiz dört dekad boyunca, kanserin genetik temelini açıklamak için yapılan birçok çalışma bulunmasına karşın, bu alandaki çalışmalar günümüzde de hala sürdürülmektedir. Bu çalışmaların temelini, tümör hücresine özgü, tekrarlayan yapısal kromozomal anomalilerin tanımlanması, bu değişikliklerde etkilenen genlerin belirlenmesi, bu genlerin kodladığı proteinlerin etkilerinin ya da bu değişikliklerin klinikle ilişkisinin açıklanması oluşturmaktadır. Akut miyeloid lösemide (AML) tanı ve izlem sürecinde sitogenetiğin rolü oldukça tanımlıdır. Belirli diagnostik ve prognostik belirteçler vardır (1, 2). Bununla birlikte, kronik miyelositer lösemiden (KML) farklı olarak, AML sitogenetik açıdan hala karmaşık yapısını sürdürmektedir. Veritabanlarında, 150'den fazla klonal sayısal ve yapısal kromozomal anomali yer bulmuştur (3, 4). Farklı klonal sitogenetik anomalilerle karşılaşılması, AML gelişim sürecini anlamaya hala katkı sağlayabilecek yeni genlerin ve ilgili yolların olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle geniş lösemi serilerinin incelenmesi yeni verileri toplamada yol gösterici olmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Serimizde, 1998-2006 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi veri tabanında kayıtları tutulan ve sitogenetik analizi yapılabilen AML tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların heparinize periferik kan/kemik iliği örneklerinde, "Chromosome kit M/P" ve "senkronizasyon kiti" kullanılarak, standart protokole uygun olarak hücre kültürü ve G-bantlama yapılmıştı (5). Klonalite gösteren yapısal ve sayısal kromozomal anomaliler, "International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)"e uygun olarak raporlanmıştır.

Bulgular

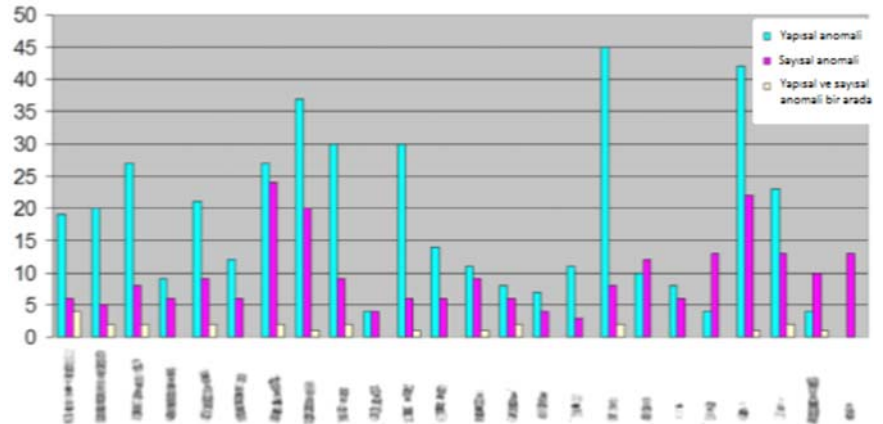
Polikliniğimize, 1998-2006 tarihleri arasında AML tanısı ile gönderilen 589 hasta materyalinden 417'sinde sitogenetik

analiz yapılabildiği. Kalan 172 hastanın metafaz kalitesi yeterli olmadığı için ayrıntılı sitogenetik değerlendirme yapılamamıştı. Bu nedenle değerlendirmeye alınmadı. Değerlendirilen hasta örneklerinde 243 anormal klon (%58,27) belirlenip raporlandırılmıştı.

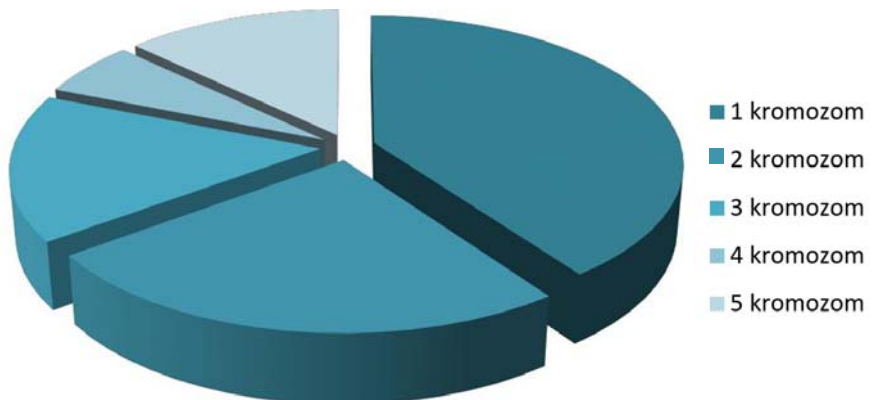
Sayısal ve yapısal ve klonal değişiklikler değerlendirildiğinde, en fazla 21, 17, 8 ve 7 numaralı kromozomların etkilendiği belirlendi (Şekil 1). Anormal sitogenetik sonuçlar, etkilenen kromozom sayısına göre incelendiğinde; tek kromozomdaki değişikliklerin en fazla (%40) olduğu belirlendi (Şekil 2).

Literatür ile uyumlu olarak, en sık tekrarlayan tanımlı yapısal değişikliğin t(8;21), sayısal değişikliğin ise monozomi 7 olduğu görüldü (Şekil 3). Bunların dışında AML'de bilinen; t(15;17), t(16;16), del(11)(q23), trizomi 8 gibi yapısal ve sayısal değişiklikler de bulundu (1, 2, 3, 4).

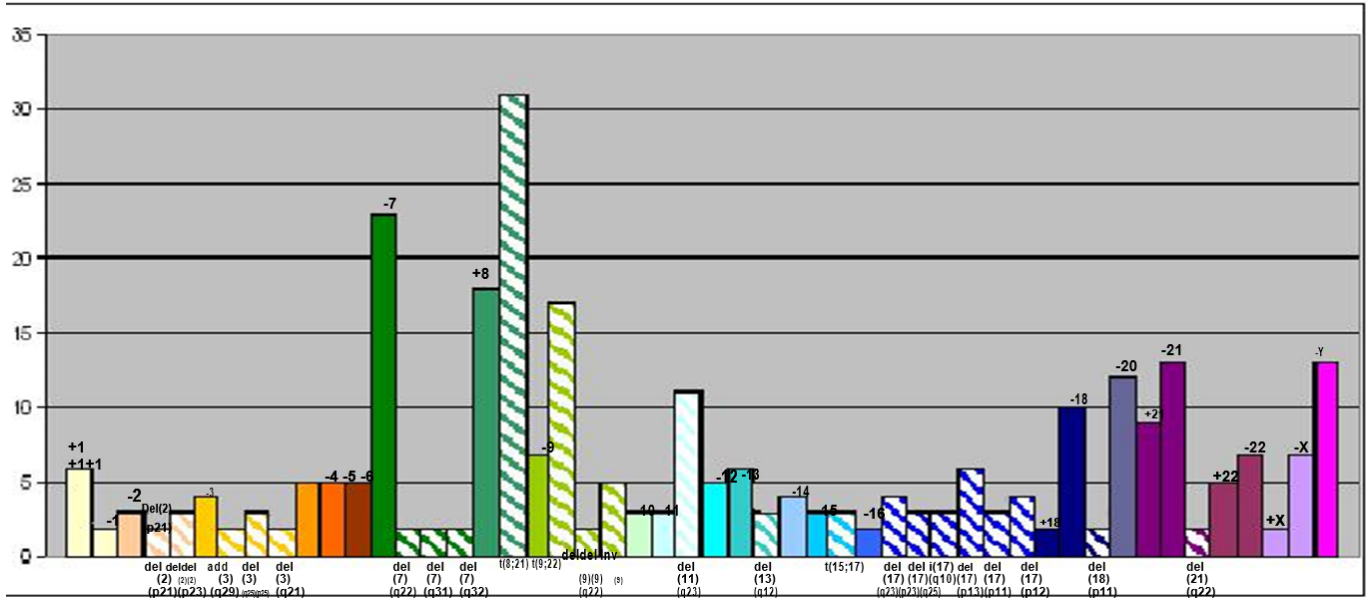
Toplam 14 kromozomal yeni düzenlenme ilk olarak serimizde tanımlanmıştı (Tablo-1). Dört tanesi karmaşık, toplam 13 translokasyon ve bir delesyon belirlenmişti. Karmaşık değişikliklerden ikisi dört kırıklı yeni düzenlenme olup; t(8;19;22;21)(q22;q13;q13;q22) (Şekil 4) ve t(3;5;21;8)(p21;p13;q22;q22) (Şekil 5) biçiminde raporlandırılmıştı. Kalan iki karmaşık değişiklik üç kırıklı kromozomal yeni düzenlemelerdi; t(2;19;10)(q21;p13;p11) (Şekil 6) ve t(15;17;21)(q24;q23;q21). Dokuz basit translokasyon (t(1;11)(q32.1;q13.1), t(2;5)(q24.2;p13.3), t(3;5)(q21;q33), t(3;18)(p13;q23) (Şekil 7), t(3;18)(q21;q23), t(8;19)(q22;q13), t(9;17)(p11;p13), t(16;17)(p13;q21), t(8;18)(p23;q21.1)) ve bir delesyon (del(2)(q37)) da ilk olarak serimizde belirlendi (3, 4).



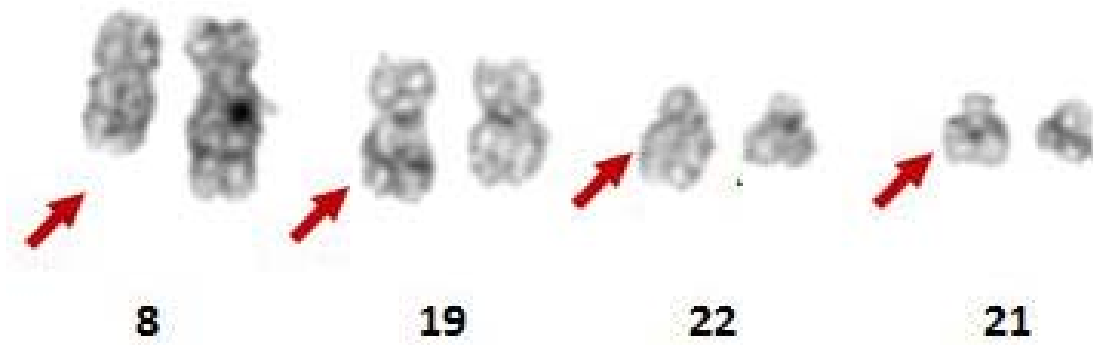
Şekil 1: Sayısal ve yapısal anomalilerin kromozomal dağılımı



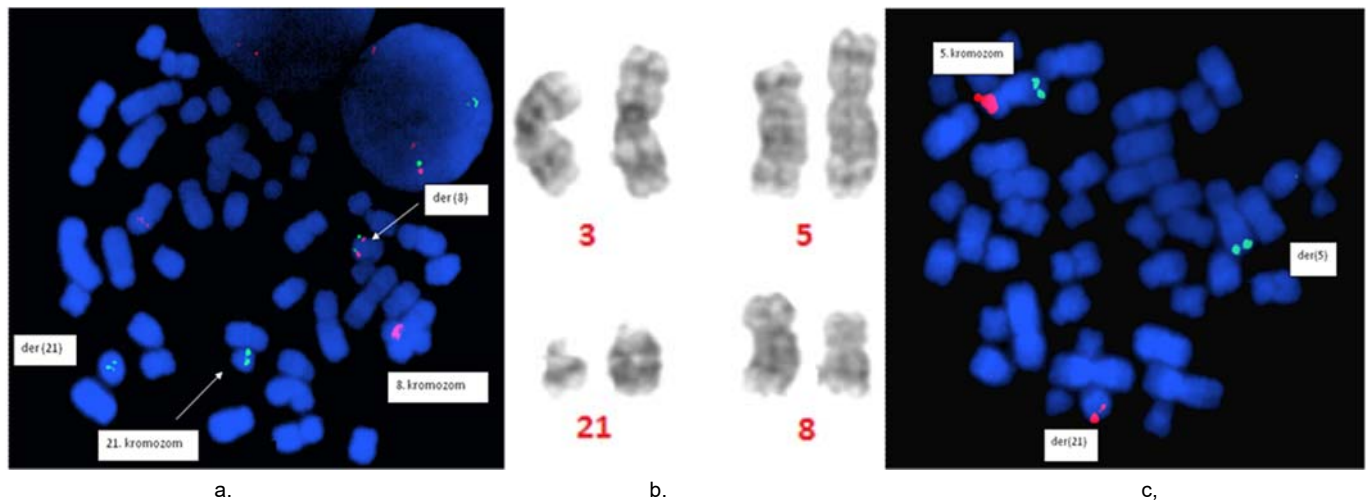
Şekil 2: Etkilenen kromozom sayısına göre anomalilerin dağılımı



Şekil 3: Tekrarlayan sayısal (düz renkte) ve yapısal (çizgili) kromozomal değişiklikler



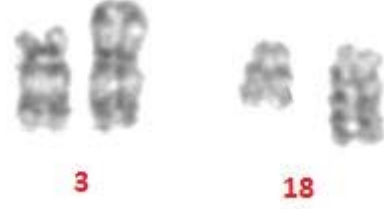
Şekil 4: t(8;19;22;21)(q22;q13;q13;q22)



Şekil 5: t(3;5;21;8)(p21;p13;q22;q22), a. LSI AML1/ETO DC/DF ile FISH, b. Parsiyelkaryotip, c. Cri-du-Chat Regionu probe ile FISH



Şekil 6: t(2;19;10)(q21;p13;p11)



Şekil 7: t(3;18)(p13;q23)

Tartışma

Serimizdeki 589 AML hastasında, ayrıntılı sitogenetik değerlendirme yapılabilir metafaz elde etme oranımız %71'dir. Bu oran, lösemi hastalarındaki sitogenetik analiz başarı sınırları içinde gerçekleşmiştir.

AML sınıflamasında 2016 yılında yapılan düzenlemelerde, t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22) ya da t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q24.1;q21.1), t(9;11)(p21.3;q23.3), t(6;9)(p23;q34.1), inv(3)(q21.3;q26.2) ya da t(3;3)(q21.3;q26.2), t(9;22)(q34;q11.2) prognozla ilişkilendirilmiş tekrarlayan sitogenetik değişiklikler olarak bildirilmiştir (1, 2). Serimizde t(8;21)(q22;q22) t(15;17)(q24.1;q21.1) ve t(9;22)(q34;q11.2) birden fazla hastada tanımlanırken, inv(16)(p13.1q22) yalnız bir hastada sitogenetik olarak raporlanmıştır. t(8;21)(q22;q22) pozitif AML, tüm AML grupları için %5-10 olarak bildirilmiştir (6). Serimizde en sık saptanan yapısal değişiklikler (%7). t(9;11)(p21.3;q23.3), t(6;9)(p23;q34.1) ve inv(3)(q21.3;q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2) erişkin AML hastalarında %1-2 oranında saptanmaktadır (3). inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22); ise %5-10 sıklıkta raporlanmıştır. GTG bantlamada 550 ve üzerinde çözünürlüğün olması, t(9;11)

(p21.3;q23.3), t(6;9)(p23;q34.1), inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22) ve inv(3)(q21.3;q26.2) değişikliklerinin tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır. Daha düşük çözünürlükte bu değişikliklerden şüphelenilse bile farklı yöntemlerle doğrulanması gerekebilir. Bu düzeyde metafazın lösemi hastalarında elde edilmesinin oldukça zor olması, serimizde bu translokasyonların beklenen oranda belirlenmemiş olmalarını açıklayabilir.

2016 güncellemesinde WHO sınıflandırmasında "miyelodisplastik değişikliklerle giden AML" olarak bir alt grup oluşturulmuştur. Sayısal kromozomal değişiklikler içinde bulunan monozomi 7 ve trizomi 8, bu grup içinde olup, en sık görülen değişikliklerdir (1, 2). Monozomi 7/del(7)(q); miyeloid bozukluklarda genel olarak %10 olarak verilmektedir (3). Serimizde %7 oranında, monozomi 7/del(7)(q) görülmüş olup, bu oran birden fazla olguda saptanan 7q delesyonlarını içermektedir. AML hastalarında trizomi 8 görülme sıklığı tek düzensizlik olarak %6, diğer düzensizlikler birlikte olduğunda %16'dır (3). Bizim serimizde trizomi 8 raporlanma oranı yaklaşık %4 olup, en

sık saptanan ikinci kromozomal sayısal değişikliklerdir.

Serimizde en fazla 21, 17, 8 ve 7 numaralı kromozomlarda yapısal veya sayısal klonal değişiklikler belirlendi. Sık değişiklik saptanan bu kromozomların, 2016 WHO sınıflandırmasında yer alan alt gruplar ve AML'de en sık görülen yapısal ve sayısal değişikliklerle uyumlu olduğu görülmektedir.

Hasta grubumuzda ilk olarak tanımlanan yeniden düzenlenmelerdeki kırık noktaları, birçok farklı sistemle ilişkili malignitelerde daha önce raporlanmıştır. Ancak bu olgularda farklı füzyonlar oluşmaktadır. Kırık noktalarının çoğunda hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler de bulunmaktadır (Tablo1). Ama bazı kırık noktalarında klinik ilişkinin kurulabileceği genler ya hiç tanımlanmamıştır ya da ilk veri olarak sunulmaktadır. Kırık noktaları ile ilişkili olarak, kırık saptadığımız lokuslara yerleşik, hematopoetik ve lenfoid doku kaynaklı malignitelerle ilişkilendirilmiş genler aşağıda (Tablo 1'deki sıra ile) verilmiştir. Bu genler saptadığımız yeni düzenlemeler sonucu oluşacak füzyonlarda bulunabilir.

Tablo1. Yeni düzenlenmelerdeki kırık noktalarının, hematolojik kanserler ile ilişkisi

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni-düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenlenme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler*
t(8;19;22;21) (q22;q13;q13;q22)	8q22	del(8)(q22), del(8)(q22q23), del(8)(q22q24) dup(8)(p21q22), dup(8)(p23q22), dup(8)(q12q22), dup(8)(q21q22), dup(8)(q22) ins(21;8) (q22;q22), ins(8;21)(q22;q22), ins(8)(q22), inv(8)(p21q22), inv(8)(q22q23) t(1;8;21)(p13;q22;q22), t(1;8;21)(p36;q22;q22), t(1;8), t(2;8), t(3;8), t(4;8), t(5;8), t(6;8), t(7;8), t(8;8), t(8;9), t(8;10), t(8;11;21), t(8;11), t(8;12), t(8;13), t(8;14), t(8;16), t(8;17), t(8;18), t(8;19), t(8;20), t(8;21), t(8;22), t(X;8)	ALL AML M0,M1, M2, M7 Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi Burkit lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma MM MDS KML	<i>RUNX1T1,</i> <i>STK3,</i> <i>BAALC</i>
	19q13	del(19)(q13), der(14)t(14;19), der(19)t(17;19), der(19)t(1;19), der(19)t(7;19), dup(19)(q13), dup(19)(p13q13), dup(19)(q12q13), ins(19)(q13), inv(19)(p13q13), r(19)(p13q13), t(1;19), t(2;19), t(3;19), t(4;19), t(5;19), t(6;19), t(7;19), t(8;19), t(9;19), t(10;19), t(11;19), t(12;19), t(13;19), t(14;19), t(15;19), t(16;19), t(17;19), t(19;19), t(19;20), t(19;21), t(19;22), t(X;19)	ALL AML M0, M1, M2, M4 Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler Lenfoma Nodal marginalzon B hücreli lenfoma MM KML KLL B-Hücreli lenfoma	<i>ACTN4,</i> <i>CEBPA,</i> <i>PLAUR,</i> <i>TFPT,</i> <i>NAPA,</i> <i>BAX</i>
	22q13	del(22)(q13), der(22)t(1;22), der(22)t(3;22), der(22)t(17;22), dup(22)(q13), ins(11;22), ins(22)(q13), inv(22)(q13), t(1;22), t(2;22), t(3;22), t(5;22), t(6;22), t(7;22), t(8;22), t(9;22), t(10;22), t(11;22), t(12;22), t(13;22), t(15;22), t(17;22), t(19;22), t(20;22), t(21;22), t(22;22), t(X;22)	ALL AML M1, M2, M4, M5, M7 Diffüz büyük B hücreli lenfoma MM KML KLL	<i>EP300,</i> <i>MKL1,</i>

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenlenme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler*
t(8;19;22;21) (q22;q13;q13;q22)	21q22	del(21)(q21q22), del(22), der(21)r(21)dup(21)(q22), der(21)t(12;21), der(21)t(8;21), der(8)t(8;21), dup(21)(p21q22), dup(21)(q21q22), dup(21)(q22), idic(21), ins(12;21), ins(21;11), ins(21;20), ins(21;22), ins(21;8), inv(21)(q22), t(1;21), t(2;21), t(3;21), t(4;21), t(5;21), t(6;21), t(7;21), t(8;21), t(9;21), t(10;21), t(11;21), t(12;21), t(13;21), t(14;21), t(15;21), t(16;21), t(17;21), t(18;21), t(19;21), t(20;21), t(21;21), t(21;22), t(X;21)	ALL B-ALL AML M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7 T-Hücreli lenfoma/lösemi MM MDS MPH KML KLL	RUNX1, OLIG2, ERG
t(3;5;21;8) (p21;p13;q22;q22)	3p21	del(3)(p21), der(1)t(1;3), der(3)t(3;5), dup(3)(p21), ins(3)(p21), inv(3)(p21), t(1;3), t(2;3), t(3;3), t(3;5), t(3;6), t(3;8), t(3;9), t(3;10), t(3;11), t(3;12), t(3;16), t(3;17), t(3;18), t(3;19), t(3;20), t(3;22)	ALL AML M0,M1,M2,M4,M5,M6, Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Mantle hücreli lenfoma MDS MPH KML KLL	TCTA, NCKIPSD, MAP4,
	5p13	del(5)(p13), dup(5)(p13), ins(5)(p13), inv(5)(p13), t(1;5), t(2;5), t(3;5), t(4;5), t(5;5) t(5;7), t(5;8), t(5;10), t(5;11), t(5;12), t(5;20)	ALL AML, M2, M5, M7 Burkit lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma Hairycell leukemia KLL	IL7R,
	21q22	Yukarıda tanımlandı		
	8q22	Yukarıda tanımlandı		
t(2;19;10)(q22;p13;p12)	2q22	del(2)(q22), dup(2)(q22), dup(2)(q22q24), ins(2)(q22), inv(2)(q22q21), inv(2)(q22q22), inv(2)(q22q23), inv(2)(q22q24), inv(2)(q22q33), t(1;2), t(2;2), t(2;3), t(2;4), t(2;5) t(2;6), t(2;8), t(2;9) t(2;10), t(2;11), t(2;12), t(2;13), t(2;15), t(2;18), t(2;19), t(2;20), t(2;21), t(2;22), t(X;2)	ALL AML Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma KLL	-

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni-düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenlenme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler*
t(2;19;10)(q22;p13;p12)	19p13	del(19)(p13), der(19)add(19)(p13), der(19)t(1;19), der(19)t(1;19), der(19)t(17;19), dup(19)(p13), ins(19)(p13), inv(19)(p13), inv(19)(p13q13), t(1;19), t(2;19), t(3;19), t(4;19), t(5;19), t(6;19), t(7;19), t(8;19), t(9;19), t(10;19), t(11;19), t(12;19), t(13;19), t(14;19), t(15;19), t(16;19), t(17;19), t(18;19), t(19;19), t(X;19)	ALL AML M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7 B-ALL T-ALL Burkit lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma MM MDS KML KLL	TCF3, LYL1, VAV1, ELL, MLLT1, ZBTB7A,
	10p12	del(10)(p12), der(10)t(10;11), dup(10)(p12), dup(10)(p12p11), ins(10;11)(p12;q23q13), ins(10)(p12), inv(10)(p12), inv(10)(p12q11), t(10;10), t(10;11), t(10;12), t(10;14), t(10;17), t(10;18), t(10;19), t(10;20), t(10;21), t(X;10)	ALL AML M0,M1,M2,M4,M5, M7 T-ALL Diffüz büyük B hücreli lenfoma KLL	MLLT10, BMI1, ABI1
t(15;17;21) (q24;q23;q21)	15q24	del(15)(q24), del(15)(q23q24), del(15)(q22q24), del(15)(q24q25) dup(15)(q22q24), dup(15)(q24), dup(15)(q23q24), dup(15)(q24), ins(15)(q24), t(1;15), t(2;15), t(3;15), t(4;15), t(6;15), t(7;15), t(8;15), t(9;15), t(10;15), t(11;15), t(12;15), t(13;15), t(14;15), t(15;15), t(15;16), t(15;17), t(15;21)	ALL AML M1,M3, B-ALL Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma KML KLL	PML
	17q23	del(17)(q23), del(17)(q21q23), del(17)(q22q23), del(17)(q23q25) dup(17)(q21q23), dup(17)(q23q25), dup(17)(q23), ins(17)(q23), ins(17)(q23q25), t(1;17), t(2;17), t(3;17), t(6;17), t(7;17), t(8;17), t(9;17), t(10;17), t(11;17), t(12;17), t(14;17), t(15;17), t(17;17), t(17;18), t(17;19), t(17;20), t(17;21), t(17;22), t(X;17)	ALL AML M1,M2, M7 Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Non-Hodgkin lenfoma MPH KML KLL	CLTC
	21q21	del(21)(q21), del(21)(q21q22), dup(21)(q21), dup(21)(q21q22), ins(21)(q21), inv(21)(q21), inv(21)(q21q22), t(1;21), t(2;21), t(3;21), t(4;21), t(5;21), t(6;21), t(7;21), t(8;21), t(9;21), t(10;21), t(11;21), t(12;21), t(13;21), t(14;21), t(15;21), t(16;21), t(17;21), t(18;21), t(19;21), t(20;21), t(21;21)	ALL AML M2,M4, Diffüz büyük B hücreli lenfoma MDS KML KLL	-

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni-düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenleme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler*
t(1;11)(q32.1;q13.1)	1q32.1	del(1)(q32), del(1)(q31q32), del(1)(q24q32), del(1)(q23q32), del(1)(q32q41), del(1)(q32q42), del(1)(q32q44), dup(1)(q32), dup(1)(q12q32), dup(1)(q21q32), dup(1)(q23q32), dup(1)(q25q32), dup(1)(q31q32), dup(1)(q32q42), ins(1)(q32), inv(1)(q32), inv(1)(q32q41), inv(1)(q32q42), t(1;1), t(1;2), t(1;3), t(1;4), t(1;5), t(1;6), t(1;7), t(1;8), t(1;9), t(1;10), t(1;11), t(1;12), t(1;13), t(1;14), t(1;15), t(1;17), t(1;18), t(1;19), t(1;20), t(1;21), t(1;22)	ALL AML M0,M2,M5,M7 Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi Burkit lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Hodgkin hastalığı Mantle hücreli lenfoma Matur B hücre neoplazisi MM MDS KML KLL	-
	11q13.1	del(11)(q13), del(11)(q12q13), del(11)(q13q14), del(11)(q13q21), del(11)(q13q22), del(11)(q13q23), del(11)(q13q24), der(11)add(11)(q13)hsr(11)(q13), der(11)t(11;14), dup(11)(q13), dup(11)(q12q13), ins(10;11)(p12;q23q13), ins(11)(q13), ins(11;22)(q13;q11q13), inv(11)(q13), inv(11)(q13q14), inv(11)(q13q23), t(1;11), t(2;11), t(5;11), t(6;11), t(7;11), t(8;11), t(9;11), t(10;11), t(11;11), t(11;12), t(11;14), t(11;15), t(11;16), t(11;17), t(11;19), t(11;20), t(11;21), t(11;22)	AML,M1,M2,M3,M4,M5,M6,M7 AML, ALL B-ALL B-KLL,KLL Burkit lenfoma KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Hairycellleukemia MDS, MPH Mantle hücreli lenfoma Matur B hücre neoplazisi MM	CCND1, NUMA1, MACROD1, RELA
t(2;5)(q24.2;p13.3)	2q24.2	del(2)(q24), del(2)(q24q31), dup(2)(q24), dup(2)(q24q33), ins(2)(q24), inv(2)(q24), inv(2)(q24q31), inv(2)(q24q32), t(2;2), t(2;14), t(2;16)	Foliküler lenfoma Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi	-
	5p13.3	Yukarıda tanımlandı		
t(3;5)(q21;q33)	3q21	del(3)(q21), del(3)(q21q24), del(3)(q21q25), del(3)(q21q26), der(1)t(1;3), dup(3)(q21), ins(3)(q21), inv(3)(q21q26), t(1;3), t(2;3), t(3;3), t(3;5), t(3;11), t(3;12), t(3;13), t(3;14), t(3;15), t(3;17), t(3;20), t(3;21), t(3;22), t(3;8)	AML,M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 ALL Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi KLL B-ALL Burkitlenfoma KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma MDS MPH MM	GATA2, TFG(?)

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni-düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenlenme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler* PDGFRB, ITK
t(3;5)(q21;q33)	5q33	del(5)(q11q33), del(5)(q12q33), del(5)(q13q33), del(5)(q14q33), del(5)(q15q33), del(5)(q22q33), del(5)(q23q33), del(5)(q31q33), del(5)(q32q33), del(5)(q33), del(5)(q33q34), del(5)(q33q35), dup(5)(q13), dup(5)(q11q33), dup(5)(q32q33), ins(5)(q13), inv(5)(q13q33), inv(5)(q33q34), inv(5)(q33q35), t(2;5), t(4;5), t(5;5), t(5;6), t(5;7), t(5;9), t(5;10), t(5;11), t(5;12), t(5;14), t(5;15), t(5;17)	5q- sendromu AML, M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 ALL B-ALL KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma MDS MPH MM	
t(3;18)(p13;q23)	3p13	del(3)(p13), del(3)(p13p21), dup(3)(p13), ins(3)(p13), inv(3)(p13), inv(3)(p12p13), inv(3)(p13q25), t(1;3), t(2;3), t(3;3), t(3;5), t(3;9), t(3;19)	AML, M1, M2, ALL B-ALL KML KLL Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Nodal marginal zon B hücreli lenfoma MDS MM	FOXP1,
	18q23	del(18)(q11q23), del(18)(q12q23), del(18)(q21q23), del(18)(q22q23), del(18)(q23), dup(18)(q11q23), dup(18)(q12q23), dup(18)(q22q23), dup(18)(q23), inv(18)(q23), t(18;18), t(18;19)	AML, ALL B-ALL Foliküler lenfoma Mantle hücreli lenfoma MM Diffüz büyük B hücreli lenfoma Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi	-
t(3;18)(q21;q23)	3q21	Yukarıda tanımlandı		
	18q23	Yukarıda tanımlandı		
t(8;19)(q22;q13)	8q22	Yukarıda tanımlandı		
	19q13	Yukarıda tanımlandı		
t(9;17)(p11;p13)	9p11	del(9)(p11), dup(9)(p11), inv(9)(p11q23)	ALL AML, M1, M2, M4 KML KLL Diffüz büyük B hücreli lenfoma MM T-Hücreli lenfoma/lösemi	-
	17p13	del(17)(p11p13), del(17)(p13), der(17)t(11;17)(q13;p13), der(17)t(1;17)(q21;p13), dup(17)(p13), inv(17)(p13), t(1;17), t(2;17), t(3;17), t(5;17), t(7;17), t(8;17), t(9;17), t(10;17), t(11;17), t(12;17), t(14;17), t(16;17), t(17;17), t(17;19), t(17;20), t(17;21), t(17;22), t(X;17)	AML, M0, M1, M2, M3, M4, M5, ALL KLL KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler Lenfoma MDS, Mantle hücreli lenfoma MM T-Hücreli lenfoma/lösemi	GAS7(?)

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenlenme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler*
t(16;17)(p13;q21)	16p13	del(16)(p13), der(16)t(1;16)(q12;p13), der(16)t(1;16)(q21;p13), dup(16)(p13), ins(16)(p13), inv(16)(p13), inv(16)(p13q22), inv(16)(p13q24), t(1;16), t(2;16), t(3;16), t(4;16), t(5;16), t(7;16), t(8;16), t(9;16), t(10;16), t(11;16), t(12;16), t(14;16), t(15;16), t(16;16), t(16;19), t(16;20), t(16;22)	AML,M1,M2,M3,M4,M5,M6,M7 ALL KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler Lenfoma MDS MPH Mantle hücreli lenfoma MM T-Hücreli lenfoma/lösemi	CREBBP, CIITA, GLIS2, MYH11
	17q21	del(17)(q21), del(17)(q21q22), del(17)(q21q23), del(17)(q21q24), del(17)(q21q25), dup(17)(q12q21), dup(17)(q21), ins(15;17)(q22;q21q21) inv(17)(q21), t(1;17), t(2;17), t(3;17), t(4;17), t(5;17), t(6;17), t(7;17), t(8;17), t(9;17), t(10;17), t(11;17), t(12;17), t(3;17), t(14;17), t(15;17), t(17;17), t(17;19), t(17;20), t(17;21), t(17;22), t(X;17)	AML,M1,M2,M3,M4,M5,M6,M7 ALL B-ALL KLL KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma MDS MPH T-ALL	RARA, STAT5B, IGF2BP,
t(8;18)(p23;q21.1)	8p23	del(8)(p23), dup(8)(p23p11), ins(8)(p23), inv(8)(p23), inv(8)(p23.2q11.2), inv(8)(p23.q24) t(1;8), t(8;11), t(8;8)	Diffüz büyük B hücreli lenfoma MM	-
	18q21.1	del(18)(q21), dup(18)(q21), ins(18)(q21), t(1;18), t(2;18), t(3;18), t(5;18), t(11;18), t(14;18), t(18;18), t(18;21), t(18;22)	AML, M2, M4, M5, M6, ALL B-ALL Diffüz büyük B hücreli lenfoma Burkitlenfoma KLL KML Ekstra nodal marginalzon B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Hodgkin hastalığı Mantle hücreli lenfoma MM NonHodgkin lenfoma	-
del(2)(q37)	2q37	der(2)t(1;2)(q12;q37), t(1;2), t(2;2), t(2;5), t(2;9), t(2;11), t(2;12), t(2;13), t(2;15), t(2;16), t(2;17), t(2;22)	AML,M2 ALL B-ALL KLL KML MM Burkitlenfoma T-Hücreli lenfoma/lösemi	SEPT2(?)

*Tanımlı genleri içermektedir, ilk-veri olup henüz gen tanımlanmış adaylar bulunmamaktadır (3, 4).

AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfosit lösemi, B-ALL: B hücreli ALL, T-ALL: T hücreli ALL, MM: multiple miyelom, KLL: kronik lenfosit lösemi, KML: kronik miyelosit lösemi, MDS: miyelodisplastik send-rom, MPH: miyeloproliferatif hastalık

Kromozom 8q22 Bandı;

Yeni tanımladığımız karmaşık yeni düzenlenmelerden t(8;19;22;21) (q22; q13; q13;q22) (Şekil 4) ve t(3;5;21;8) (p21;p13;q22;q22) (Şekil 5) dört kromozomun parça değişimi ile oluşmuştur. İlginç olarak her ikisinde de der(8)t(8;21)(q22;q22) bulunmaktadır. 8q22 bölgesi hematolojik malignitelerde sık olarak translokasyona giren bir bölgedir (6). AML'de sık görülen t(8;21)(q22;q22), sonucunda oluşan RUNX1/RUNX1T1 füzyon proteinini klinikle ilişkilendirilmişken, resiprokal ürünün elde edilemediği belirtilmektedir (3, 6). Sonuç olarak her iki yeni düzenlenmemizde de bulunma olasılığı olan **RUNX1T1/RUNX1** füzyonunun patolojik bulgu ile ilişkilendirilmesi çok olanaklı değildir. Aynı bölgede yer alan **BAALC** geninin lösemilerde aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (3). BAALC hematopoetik dokuda erken progenitor hücrede (CD34+) normal olarak ifade olmaktadır (3). 8q22 bölgesinde yer alan, Hippo yoluyla ilişkili "mammalian STE20-like protein kinase 2" (**MST2**) geni de AML'de ETV6 füzyon eşi olarak raporlanmıştır (7). Serimizde ilk olarak tanımladığımız t(8;19)(q22;q13) yeni düzenlenmesinde de 8q22 kırık bölgesi olarak raporlanmıştır. Bu translokasyondaki resiprokal bölge, t(8;19;22;21) (q22; q13; q13;q22) çoklu translokasyonunda görülen der(19)t(8;19)(q22;q13) ile aynıdır.

Kromozom 19q13 Bandı;

Çeşitli kanserlerin yanı sıra pek çok hematopoetik ve lenfoid doku kaynaklı malignitede 19q13 bandını içeren yeni düzenlenmeler tanımlanmıştır. Bu lokusta yerleşik; **ACTN4**, **CEBPA**, **PLAUR**, **TFPT**, **NAPA**, **BAX** genleri hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiştir. **ACTN4** (actinin, alpha 4), çok yönlü bir protein olup, hücre iskeletinin organizasyonu ve hücre hareketi, transkripsiyonun düzenlenmesi, apoptoz, kltrin aracılı endositoz gibi birçok işlevsel rolü bildirilmiştir. Pankreas, meme, kolorektal ve akciğer kanserleri gibi birçok kanserde aday onkogen olarak tanımlanmaktadır (3). ALL'de ve AML'de **MLL-ACTN4** füzyonu bilinmektedir (8). 19q13.1'de yerleşik olan **CEBPA** (CCAAT/enhancer binding protein

(C/EBP), alpha) geninin **IGH** ile füzyonu sonucundaki aşırı ifadesi ALL'de raporlanmıştır (9). C/EBPA, hematopoetik kök hücreden, miyeloid hücre farklılaşmasında anahtar rol oynamaktadır (3). AML olgularında % 7-15 sıklığında **CEBPA** mutasyonu olduğu bildirilmiştir (3, 10). **PLAUR** (plasminogen activator, urokinase receptor) geni ve protein ürünü (uPAR; urokinase-type plasminogen activator receptor) kolorektal, meme ve gastrointestinal kanserler olmak üzere birçok kanserde çalışmakta ve potansiyel belirteç olabileceği düşünülmektedir (4). uPAR'ın başta akut lösemiler ve multiple miyelom olmak üzere pek çok hematolojik bozuklukta gözleendiği, düzeyinin bu hastalıklar için diagnostik ve prognostik anlamının olabileceği bildirilmektedir (11). **TFPT** (TCF3/E2a fusion partner) geninin yer aldığı kromozomal yeni düzenlenmeler çocukluk çağı lösemilerinde özellikle ALL olgularında bildirilmiştir (12). Son olarak 19q13'de yerleşik **NAPA** (N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein, alpha) ve **BAX** (BCL2 associated X protein) genleri ile hematolojik maligniteler ile ilişkilendirilebilir. **NAPA/BCL5** füzyonu, folliküler lenfomada tanımlanmıştır (13). Pediatrik ALL hastalarında, BAX düzeyi ile prognoz ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (14).

Kromozom 22q13 Bandı;

Serimizde 22q13 bölgesini içeren tek bir kromozomal değişiklik tanımlanmıştır; t(8;19;22;21) (q22;q13;q13;q22). Bu kırık noktada farklı yeniden düzenlenmeler, miyelositer ve lenfositler lösemiler, multiple miyelom ve lenfomalarda gösterilmiştir. Bu lokusta hematolojik malignitelerle ilişkilendirilebilecek iki gen tanımlıdır. Bunlardan ilki, **EP300** (E1A binding protein p300) geni olup, bir transkripsiyonel koaktivatör (p300) kodlar. P300, insanda birçok dokuda bulunmaktadır. İnsanda hematolojik malignitelerin yanı sıra hemen hemen her kanserde EP300 mutasyonunun olduğu belirtilmektedir (3). Tedaviye bağlı lösemilerde ve miyeloid neoplazilerde **MLL/EP300** füzyonu [t(11;22)(q23;q13)] gösterilmiştir (15). AML'li üç olguda t(8;22)(p11;q13)

(**MOZ/EP300** füzyonu) raporlanmıştır (16). Bu lokustaki ikinci gen, **MKL1** (megakaryoblastic leukemia translocation1) olup, ürününün kromatin organizasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Akut megakaryositik lösemide bu genin füzyonu [t(1;22)(p13;q13)] tanımlanmıştır (3).

Kromozom 21q22 Bandı;

Serimizde bu kırık noktayı dört kırıklı karmaşık yeniden düzenlenmelerin ikisinde de saptanmıştır (Tablo1). Bu kırık noktada tanımlanan genlerden **RUNX1** [runt-related transcription factor 1 (akut miyeloid leukemia 1; **AML1**)] iyi prognostik belirteç olarak ALL'de t(12;21)(p13;q22) ve AML'de t(8;21)(q22;q22) yeni düzenlenmelerinde yer alır ve sırasıyla, **RUNX1/ETV6**, **RUNX1/RUNX1T1** füzyonlarını oluşturur. **RUNX1**'in C/EBF ile birlikte oluşturduğu heterodimer, hematopoez ile ilişkili birçok gende transkripsiyon faktörü (aktivatörü) olarak rol alır. **RUNX1**'in içinde olduğu, tekrarlayan translokasyonlara bakıldığında 39 farklı eş tanımlanmıştır (3). Bu kırık noktada tanımlı diğer bir gen olan **ERG** [v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene like (avian)], ETS ailesinin bir üyesi olup kodladığı proteinin, mitogenik sinyal yolağının alt basamaklarında düzenleyici görevi olduğu bilinmektedir. AML'de, t(16;21)(p11;q22) sonucu oluşan **FUS/ERG** füzyonu kötü prognozla ilişkilidir (17). Erişkin ALL hastalarında ERG'nin aşırı ifadesinin, risk faktörü olduğu gösterilmiştir. 21q22'de hematolojik malignitelerle ilişkilendirilebilecek son gen; **OLIG2** (oligodendrocyte lineage transcription factor) olup, OLIG2 proteini işlevsel olarak doğrudan hematopoetik sistemle ilişkili değildir. Ancak T-hücreli lenfomada, t(14;21)(q11.2;q22) sonucunda T-hücre reseptörü promotör bölgesinin OLIG2'nin üst kısmına yerleştiği bildirilmiştir (18).

Kromozom 3p21 Bandı;

Bu lokusu içeren tek bir yeni düzenlenme tanımlanmıştır; t(3;5;21;8)(p21;p13;q22;q22). 3p21 bandında hematopoetik ve lenfoid doku kaynaklı malignite-

lerle ilişkilendirilebilecek tanımlı üç gen bulunmakta: *TCTA*, *NCKIPSD*, *MAP4*. *TCTA* (T-cell leukemia translocation-associated gene), t(1;3) sonucunda *TAL1* geninin füzyon eşi olarak, T-hücreli ALL'de tanımlanmış. Doğrudan bir füzyon proteinine neden olmamakla birlikte, olası bir promotor değişikliği etkisi olabileceği bildirilmektedir (19). *NCKIPSD* (NCK interacting protein with SH3 domain), tedavi ilişkili AML gelişen bir hastada görülen t(3;11) sonucu oluşan MLL füzyonu ile tanımlanmıştır (20). Yeni nesil dizileme ile aynı genin KML hastasında farklı bir füzyonu da gösterilmiştir (3). *MAP4* (microtubule-associated protein 4) geninin kodladığı protein, nöron hariç birçok dokuda gösterilmiştir. Diffüz büyük B hücreli non Hodgkin lenfomada gösterilen, der(18)t(3;18) yeni düzenlenmesi sonucunda *MALT1/MAP4* füzyonu oluşmaktadır. MALT1 lenfomalarda görülen diğer füzyonlardan farklı olarak bu füzyonda MALT1, NF-κB yolu için gerekli olan bölgesini kaybetmiştir. Bu füzyonda MALT1'in yeniden işlevini kazanmasını açıklayacak farklı bir mekanizma olması gerektiği ileri sürülmektedir (21). Sonuç olarak 3p21 bandında bugüne kadar tanımlanan bu üç gen, füzyon eşleri nedeniyle malignitelerle ilişkilendirilebilir. Doğrudan bir etkileri tanımlanmamıştır.

Kromozom 5p13 Bandı;

Serimizde tanımlanan iki yeni translokasyonda [t(3;5;21;8) (p21;p13;q22;q22) , t(2;5)(q24.2;p13.3)] da bu kırık noktası vardır. Bununla birlikte bu bantta lösemi gelişimi ile ilişkilendirilebilecek tek tanımlı gen *IL7R* (interleukin t receptor)'dir. Kodladığı IL-7Rα, T-hücre gelişiminde rol alır. T-hücrede, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR gibi hücre içi sinyal yollarını, IL7/IL7R aracılığı ile aktive olur (3, 22). Çocukluk çağı T-ALL'de %9-10 sıklıkta fonksiyon kazandıran mutasyonu gösterilmektedir (3). Ancak herhangi bir kromozomal yeni düzenlenmeye bağlı bir füzyon ürünü tanımlı değildir.

Kromozom 19p13 Bandı;

Malignitelerde, yeni düzenlenmelerin sık olarak görüldüğü bir bölgedir. Ancak serimizde bu kırık noktasiyla ilişkili yalnızca t(2;19;10)(q21;p13;p11) tanımlanmıştır. Hematopoetik ve lenfoid doku kaynaklı maligniteler açısından değerlendirildiğinde sık raporlanan genlere burada değinilecektir. *TCF3* [transcription factor3 (E2A immunoglobulin enhancer binding factor E12/E47)], geni tarafından kodlanan iki farklı transkripsiyon faktörü gelişim sürecinde birçok dokuda ifade bulmaktadır (3). B-hücre hematopoezinin normal olarak yapılabilmesi için gereklidir. B-ALL'lerde gösterilmiş farklı yeni düzenlenmelerin ürünü olan füzyon eşleri (*ZNF384*, *PBX1*, *HLLF*, *TFPT*) bildirilmiştir (3, 23). *LYL1* (lymphoblastic leukemia derived sequence 1) geni ilk olarak T-ALL'de t(7;19) ile tanımlanmıştır (24). *LYL1*'in, hematopoetik kök hücre işlevi ve B-hücre farklılaşması için gerekli olduğu bildirilmiştir. Son çalışmalarda, miyelosit kaynaklı birçok lösemide, normal kemik iliğinden çok yüksek düzeyde ekprese olduğu gösterilmiştir. 19p13 de yerleşik *MLL1* (myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia; translocated to,1), *ELL* (eleven nineteen lysin rich leukemia gene), *VAV1* (vav 1 oncogene), *SH3GL1* (extra eleven nineteen leukemia fusion gene) genleri lösemilerde *MLL* füzyon eşi olarak raporlanmıştır (3). Transkripsiyonel represör bir protein kodlayan *ZBTB7A* (zinc finger and BTB domain containing 7A) geni de bu bantta yerleşiktir. *ZBTB7A* aşırı ifadesi, birçok lenfoma grubunun yanı sıra T-hücre maligniteleri ile de ilişkilendirilmiştir (3).

Kromozom 10p12 Bandı;

Üç kromozomun translokasyonu olarak tanımlanan, t(2;19;10)(q21;p13;p11) yeni düzenlenmesinde, bu bölge, tek olgu olarak raporlanmıştır. *MLL10* (myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia; translocated to, 10), *MLL* füzyon eşi olarak AML'de tanımlanmış (25). *MLL* yanı sıra 11. kromozomda iki farklı gen (*CLP1*, *PICALM*) ile füzyonu

gösterilmiş (3). *ABI1* (Abl-Interactor 1) de bu lokusta yerleşik olup tek bir AML olgusunda *MLL* ile füzyonu gösterilmiştir (26). *BMI1* (BMI1 polycomb ring finger oncogene) geninin ürünü olan BMI1, fetal ve erişkin hematopoetik kök hücrede bulunmaktadır. Mantle hücreli lenfoma, MDS (miyelo displastik sendrom), KML ve AML başta olmak üzere birçok hematolojik malignitede aşırı miktarda olduğu gösterilmiştir (3).

Kromozom 15q24 Bandı;

Bu lokusta yerleşik *PML* (promyelocytic leukemia), ile *RARα*'nın yaptığı füzyon akut promyelositik lösemi için tanı koydurucudur. Serimizde tanımladığımız t(15;17;21)(q24;q23;q21) translokasyonunda 17. kromozomdaki kırık noktası ve olası füzyon farklıdır. *PML*'nin çeşitli hücre işlevleri vardır. Hematopoetik kök hücre için gereklidir (27). Birçok kanserde 65'den fazla somatik mutasyonu tanımlanmıştır. Ayrıca B-ALL'de t(9;15); *PAX/PML* füzyonu raporlanmıştır (3).

Kromozom 17q23 Bandı;

Bu bantta lösemilerle doğrudan ilişkilendirilebilecek tanımlı bir gen bulunmamaktadır. Ancak anaplastik büyük hücreli lenfomada raporlanmış t(2;17) sonucu *ALK/CLTC* füzyonu olduğu bildirilmiştir. 17q23'de yerleşik *CLTC* (clathrin heavy polypeptide) geni tarafından kodlanan klatriin sitoplamik vesikül kılıfını oluşturan ana proteindir (3). Bu kromozomal bölge ile ilişkili olarak serimizde tanımlanan tek yeni düzenlenme, t(15;17;21) (q24;q23;q21) translokasyonudur. 17q23 bölgesinde lösemilerle ilişkilendirilmiş tek gen olması ve füzyon eşi olan 21q21 bölgesinde ise ilişkili tanımlı gen bulunmaması nedeniyle füzyon proteini hakkında bir yorum yapmak çok olanaklı değildir.

Kromozom 11q13 Bandı;

Serimizde ilk olarak tanımlanan t(1;11) (q32.1;q13) yeni düzenlenmesi incelendiğinde; 1q32 bandında hematolojik malignitelerle ilişkilendirilebilecek

herhangi bir gen bulunmadığı, 11q13 bölgesinde ise beş aday genin olabileceği görülür. **CCND1** (B-cell leukemia/lymphoma 1) geninin proteini, hücre döngüsünde G1/S geçişini düzenler. Başta mantle hücreli lenfoma olmak üzere B hücre malignitelerinde t(11;14) translokasyonu sonucunda CCND1 aşırı ifadesi görülmektedir. Lösemilerde **CCND1**'in farklı füzyonları da raporlanmıştır (28). **NUMA1** (nuclear mitotic apparatus protein 1) tarafından eksprese edilen NuMa, mikrotübülorganizasyonunda yer alır. t(11;17)(q13;q21) sonucu oluşan NuMA-RARA füzyonu, bir AML hastasında tanımlanmıştır (29). **RELA** (v-rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A) geni ile füzyon oluşturan translokasyonlar lenfoproliferatif bozuklukta ve akut eritroid lösemide nadiren bildirilmiştir (3). **MACROD1** (MACRO domain containing 1) de çok nadir olarak hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş bir gen dir. **RUNX1** ile oluşturduğu füzyon bir MDS hastasında raporlanmıştır (30).

Kromozom 3q21 Bandı;

Bu bandı içeren, t(3;5)(q21;q33) ve t(3;18)(q21;q23) olmak üzere iki translokasyon tanımlanmıştır. 3q21 bandında hedef gösterilebilecek iki genden söz edilebilir: **GATA2** (GATA binding protein 2), hematopoezde etkili bir transkripsiyon aktivatörüdür. Pediatrik akut megakaryoblastik lösemide **GATA2** füzyonu tanımlanmıştır (31). Ayrıca akut promiyelositik lösemi ve MDS patogenezi ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır (3). **TFG** geni (TRK-fused gene), anaplastik büyük hücreli lenfomada t(2;3) sonucunda **ALK** geni ile füzyona girmektedir. Proteininin işlevi tam olarak bilinmemektedir (3).

Kromozom 5q33 Bandı;

Bu lokusta kırık bölgesinde hematopoetik veya lenfoid doku maligniteleri ile ilişkilendirilebilecek iki gen bulunmaktadır. **PDGFRB** (platelet-derived growth factor receptor beta polypeptide), tirozinkinaz aktivitesi olan bir reseptördür. Birçok lösemide farklı füzyonları tanımlanmış olup, bugüne kadar 23 füzyon

eşi raporlanmıştır (3, 32). Kronik miyeloproliferatif bozukluğu olan bir hastada t(1;3;5) (p36;p21;q33) raporlanmıştır. Ancak bu hastanın prognozu ya da **PDGFRB** füzyon eşi belirtilmemiştir (33). Bu yayındaki der(5), bizim serimizde tanımladığımız t(3;5)(q21;q33) sonucu oluşan der(5) ile sitogenetik düzeyde aynıdır. **ITK**(IL2-inducible T-cell kinase), TCR sinyal yolunda çalışır ve T-helper hücre farklılaşmasında rol alır. Tanımlanamayan periferik T hücre lenfomalarında %17 sıklıkla, t(5;9), **ITK/SYK** füzyonu raporlanmıştır (34).

Kromozom 3p13 Bandı;

3p13 bandını içeren farklı anomaliler birçok hematopoetik ve lenfoid doku malignitesinde raporlanmakla birlikte (Tablo 1) burada yalnız bir aday gen bulunmaktadır. **FOXP1** (Forkhead box P1), bir transkripsiyonel represördür. B-hücre gelişimi ve makrofaj farklılaşmasında rol alır. ALL olgularında **PAX5-FOXP1** ve **FOXP1-ABL1** füzyonları gösterilmiş (3, 35). Serimizde de bu kırık noktası, tek bir translokasyonda, t(3;18)(p13;q23), belirlenmiştir.

Kromozom 17p13 Bandı;

Lösemilerde çok nadir olarak 17p13 de yerleşik **GAS7** (growth arrest-specific 7) geninin **MLL** ile füzyonu bildirilmiştir (3). Aslında **GAS7** ağırlıklı olarak sinir sisteminde ifade bulmaktadır. Lösemilerde tanımlanması füzyon oluşturduğu protein ile ilişkili olabilir. Ancak bu kırık noktasını tanımladığımız tek değişiklik olan t(9;17)(p11;p13) yeni düzenlenmesinde, translokasyona giren öteki bölgede (9p11) de aday bir gen olmadığı görülmüştür.

Kromozom 16p13 Bandı;

Lösemilerde sık görülen kırık noktalarındandır. Ancak olgularımız arasında bu bandı içeren bir yeni düzenlenme [t(16;17)(p13;q21)] belirlenmiştir. **CREBBP** (CREB binding protein, CBP) geninin **AML4**'de, **MOZ/CBP** ve **MYST4/CBP** olmak üzere farklı iki füzyonu tanımlanmış olup her iki füzyon da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (36, 37). Tüm

embriyonik dokularda ifade bulan **CREBBP**, cAMP yanıtı genlerin aktivasyon artışı ile ilişkilidir. **CIITA** (MHC class II transactivator), bir transkripsiyonel koaktivatör kodlar. Lenfoid kanserlerde tekrarlayan füzyon eşi olarak raporlanmıştır (3, 38). **GLIS2** (GLIS family zinc finger 2) normalde hematopoetik hücrede ifade bulmaz. Akut megakaryoblastik lösemide tanımlanan inv(16)(p13q24) sonucunda oluşan **CBFA2T3/GLIS2** füzyonu **GLIS2**'nin blastta ekspresyonuna yol açmaktadır (31). **MYH11** (myosin heavy chain), kas kontraksiyonu ile ilişkili bir proteindir. **MYH11** geninin; AML ve MDS hastalarında tanımlanan inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22) yeni düzenlenmeleri **CBFB-MYH11** füzyonunu oluşturur. Bu füzyonlar sonucunda aktif **CBFB** miktarının azalması klinik ile ilişkilendirilmiştir (3).

Kromozom 17q21 Bandı;

RARA (Retinoic acid receptor, alpha), hematopoetik hücre farklılaşması ve olgunlaşmasında etkili, ligament bağımlı bir transkripsiyon faktörü kodlar. Hematolojik malignitelerde raporlanmış birçok füzyon eşi vardır (4, 39). Ancak serimizde görülen t(16;17)(p13;q21) bunlar arasında bulunmamaktadır. **STAT5b**, **STAT** ailesinin bir üyesidir. Bir transkripsiyon faktörü olan **STAT5b**, AML ve KML proliferasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca **STAT5b/RAR α** füzyonu akut promiyelositik lösemide alt grup olarak tanımlanmıştır. **IGF2BP1** (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 1) geninin, B-ALL'de **IGH**ile translokasyonu gösterilmiştir (3, 40).

Kromozom 2q37 Bandı;

2q37 lokusunda hematolojik malignitelerle ilişkilendirilebilecek olası bir gen tanımlıdır. **SEPT2** (septin2) geninin AML'de, **MLL/SEPT2** [t(2;11)] füzyonu gösterilmiştir. Ancak lösemilerdeki ekspresyon düzeyi ile bir ilişki kurulmamıştır. **SEPT2**, sitokinez ile ilişkili bir proteindir (3). Bu genin, serimizde tanımlanan del(2)(q37) sonucunda kaybı, hatalı hücre bölünmesi ve malignitelerle ilişkilendirilebilir.

SONUÇ

Serimizde tanımlanan yeni düzenlenmelerde yer alan, ancak hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri ile ilişkili olabilecek bir genin henüz tanımlanmamış olduğu kırık noktaları

(2q22, 21q21, 1q32.1, 2q24.2, 18q23,, 9p11, 8p23, 18q21.1, 13q32) yeni aday genlerin ve ilişkili yolakların tanımlanması için hedef bölgeler olarak düşünülmelidir. Özellikle birden fazla hastada tekrarını gösterdiğimiz değişikliklerde (Tablo 1, Şekil 3) bu daha

da önem kazanmaktadır. Serimizde ilk olarak tanımlanan yeni düzenlemelerdeki kırık noktalarının yanı sıra tanımlı bölgelerin de daha ayrıntılı çalışılması, hematopoetik ve lenfoid doku malignitelerinin gelişimi ile ilişkili yeni bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016;6:e441. doi: 10.1038/bcj.2016.50
- Kansal R. Acute myeloid leukemia in the era of precision medicine: recent advances in diagnostic classification and risk stratification. *Cancer Biol Med* 2016;13: 41-54. doi: 10.28092/j.issn.2095-3941.2016.0001.
- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. <http://atlasgeneticsoncology.org/>
- National Cancer Institute. Cancer Genome Anatomy Project. Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer. <https://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/AbnCytSearchForm>
- Czepulkowski B. Basic techniques for the preparation and analysis of chromosomes from bone marrow and leukemic blood. In: Rooney DE Ed. *Human Cytogenetics Malignancy and Acquired Abnormalities*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2001. p:1-26.
- Specchia G, Albano F, Anelli L, *et al*. Insertions generating the 5'RUNX1/3'CBFA2T1 gene in acute myeloid leukemia cases show variable breakpoints. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004 ;41(1):86-91.
- Ogawa S, Yokoyama Y, Suzukawa K, *et al*. Identification of a fusion gene composed of a Hippo pathway gene MST2 and a common translocation partner ETV6 in a recurrent translocation t(8;12) (q22;p13) in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2015; 94(8): 1431-3. doi: 10.1007/s00277-015-2391-2. Epub 2015 May 3.
- Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, *et al*. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia* 2013; 27(11): 2165-76. doi: 10.1038/leu.2013.135. Epub 2013 Apr 30
- Chapiro E, Russell L, Radford-Weiss I, *et al*. Overexpression of CEBPA resulting from the translocation t(14;19)(q32;q13) of human precursor B acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108: 3560-3. Epub 2006 Jul 27.
- Lin LI, Chen CY, Lin DT, *et al*. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells *Clin Cancer Res*. 2005;11:1372-9 PMID 15746035
- Bene MC, Castoldi G, Knapp W, *et al*. CD87 (urokinase-type plasminogen activator receptor), function and pathology in hematological disorders: a review. *Leukemia*. 2004;18: 394-400. (REVIEW) PMID 14671631
- Brambillasca F, Mosna G, Colombo M, *et al*. Identification of a novel molecular partner of the E2A gene in childhood leukemia. *Leukemia* 1999;13: 369-75.
- Akasaka T, Lossos IS, Levy R. BCL6 gene translocation in follicular lymphoma: a harbinger of eventual transformation to diffuse aggressive lymphoma. *Blood* 2003;102:1443-8. Epub 2003 May 8.
- Kaparou M, Choumerianou D, Perdikiogianni C, *et al*. Enhanced levels of the apoptotic BAX/BCL-2 ratio in children with acute lymphoblastic leukemia and high-risk features. *Genet Mol Biol*. 2013; 36: 7-11. doi: 10.1590/S1415-47572013005000003. Epub 2013 Mar 4.
- Duhoux FP, De Wilde S, Amey G, *et al*. Novel variant form of t(11;22)(q23;q13)/MLL-EP300 fusion transcript in the evolution of an acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. *Leuk Res*. 2011;35: e18-
- doi: 10.1016/j.leukres.2010.09.024. Epub 2010 Oct 25. PMID 20980053
- Kitabayashi I, Aikawa Y, Yokoyama A, *et al*. Fusion of MOZ and p300 histone acetyltransferases in acute monocytic leukemia with a t(8;22)(p11;q13) chromosome translocation. *Leukemia*. 2001 Jan;15:89-94. PMID 11243405
- Kim J, Park TS, Song J, *et al*. Detection of FUS-ERG chimeric transcript in two cases of acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11.2;q22) with unusual characteristics. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009; 194:111-8. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2009.06.010.
- Wang J, Jani-Sait SN, Escalon EA, *et al*. The t(14;21)(q11.2;q22) chromosomal translocation associated with T-cell acute lymphoblastic leukemia activates the BHLHB1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 3497-502.
- Aplan PD, Johnson BE, Russell E, Chervinsky DS, Kirsch IR. Cloning and characterization of TCTA, a gene located at the site of a t(1;3) translocation. *Cancer Res*. 1995; 55:1917-21.
- Sano K, Hayakawa A, Piao JH, Kosaka Y, Nakamura H. Novel SH3 protein encoded by the AF3p21 gene is fused to the mixed lineage leukemia protein in a therapy-related leukemia with t(3;11)(p21;q23). *Blood*. 2000 Feb 1;95:1066-8.
- Murga Penas EM, Kawadler H, Siebert R, *et al*. A novel fusion of the MALT1 gene and the microtubule-associated protein 4 (MAP4) gene occurs in diffuse large B-cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 Sep;45:863-73.
- Dadi HK, Roifman CM. Activation of phosphatidylinositol-3 kinase by ligation of the interleukin-7 receptor on human thymocytes *J Clin Invest*. 1993 Sep;92: 1559-63.

23. Hunger SP. Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood*. 1996; 87:1211-24.
24. Homminga I, Vuerhard MJ, Langerak AW, et al. Characterization of a pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia patient with simultaneous LYL1 and LMO2 rearrangements. *Haematologica*. 2012; 97: 258-61. doi: 10.3324/haematol.2011.051722. Epub 2011 Nov 4.
25. Tirado CA, Lager J, Rosoff PM, et al. A case of infantile acute lymphoblastic leukemia presenting with rearrangement of MLL at 11q23 and apparent insertion or translocation at 10p12. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004; 154: 57-9
26. Taki T, Shibuya N, Taniwaki M, et al. ABI-1, a human homolog to mouse Abl-interactor 1, fuses the MLL gene in acute myeloid leukemia with t(10;11)(p11.2;q23). *Blood* 1998; 92:1125-30.
27. Ito K, Bernardi R, Morotti A, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature*. 2008 Jun 19;453(7198):1072-8. doi: 10.1038/nature07016. Epub 2008 May 11.
28. Matutes E, Carrara P, Coignet L, et al. FISH analysis for BCL-1 rearrangements and trisomy 12 helps the diagnosis of atypical B cell leukaemias. *Leukemia* 1999; 13: 1721-6.29.Wells RA, Catzavelos C, Kamel-Reid S. Fusion of retinoic acid receptor alpha to NuMA, the nuclear mitotic apparatus protein, by a variant translocation in acute promyelocytic leukaemia. *Nature genetics*. 1997 ; 17 (1) : 109-113
30. Imagama S, Abe A, Suzuki M, et al. LRP16 is fused to RUNX1 in monocytic leukemia cell line with t(11;21)(q13;q22). *Eur J Haematol*. 2007; 79: 25-31. Epub 2007 May 28
31. Gruber TA, Larson Gedman A, Zhang J, et al. An Inv(16)(p13.3q24.3)-encoded CBFA2T3-GLIS2 fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2012; 22: 683-97. doi:10.1016/j.ccr.2012.10.007.
32. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2012; 22:153-66. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.005.
33. Baxter EJ, Kulkarni S, Vizmanos JL, et al. Novel translocations that disrupt the platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFRB) gene in BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol*. 2003;120:251-6.
34. Streubel B, Vinatzer U, Willheim M, Raderer M, Chott A. Novel t(5;9)(q33;q22) fuses ITK to SYK in unspecified peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2006; 20: 313-8.
35. Ernst T, Score J, Deininger M, et al. Identification of FOXP1 and SNX2 as novel ABL1 fusion partners in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011;153(1): 43-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08457.x. Epub 2011 Feb 1.
36. Chaffanet M, Mozziconacci MJ, Fernandez F, et al. A case of inv(8)(p11q24) associated with acute myeloid leukemia involves the MOZ and CBP genes in a masked t(8;16). *GenesChromosomes Cancer* 1999; 26: 161-5.
37. Murati A, Adélaïde J, Mozziconacci MJ, et al. Variant MYST4-CBP gene fusion in a t(10;16) acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2004; 125: 601-604.
38. Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature* 2011; 471(7338): 377-81. doi: 10.1038/nature09754. Epub 2011 Mar 2.
39. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999 ; 93: 3167-3215
40. Gu G, Sederberg MC, Drachenberg MR, South ST. IGF2BP1: a novel IGH translocation partner in B acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet* 2014; 207: 332-4. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.07.002. Epub 2014 Jul 23

Central Retinal Vein Occlusion Following Intravenous Immunoglobulin Treatment in a Patient with Pemphigus Vulgaris

Intravenöz Immunoglobulin Tedavisi Sonrası Santral Retinal Ven Oklüzyonu Gelişen Bir Pemfigus Vulgaris Hastası

Müzeyyen Gönül¹, Damla Atacan¹, Müge Pınar Özdal², Aysun Şanal Doğan³

¹ Sağlık Bilimleri University, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Dermatology Clinic, Ankara, Turkey
² Sağlık Bilimleri University, Ulucanlar Eye Training and Research Hospital, Ophthalmology Clinic, Ankara, Turkey
³ Sağlık Bilimleri University, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ophthalmology Clinic, Ankara, Turkey

A 68-year-old male has been treated with prednisolone and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapies with the diagnosis of pemphigus vulgaris. When he applied to receive the fifth session of IVIG therapy, he complained about visual loss. On the ophthalmologic examination, left central retinal vein occlusion (CRVO) was determined. There was no other detected underlying cause for CRVO and it was thought that central retinal vein thrombosis might be due to IVIG therapy.

IVIG treatment is generally accepted reliable for pemphigus vulgaris. However, it can rarely cause serious side effects like thrombosis. In literature, there are a few cases of central retinal vein occlusion due to IVIG therapy and none of these have dermatological disease as their etiology.

Key Words: *Central Retinal Vein Occlusion, Intravenous Immunoglobulin, Pemphigus Vulgaris*

Pemfigus vulgaris tanısı almış olan 68 yaşındaki erkek hastaya prednizolon ve intravenöz immunoglobulin (IVIG) tedavisi uygulandı. Hastada 5. IVIG tedavi seansı sonrasında görme azlığı şikayeti gelişti. Oftalmolojik muayenede sol santral retinal ven oklüzyonu (SRVO) tanısı koyuldu. Hastada SRVO açıklayacak başka sebebin bulunamaması üzerine, IVIG tedavisinin santral retinal vende tromboza neden olabileceği düşünüldü.

IVIG tedavisi pemphigus vulgariste kabul gören bir tedavidir. Ancak nadir de olsa tromboz gibi istenmeyen ciddi yan etkilere sebep olabilir. Literatürde, IVIG tedavisine bağlı birkaç SRVO vakası tanımlanmakla beraber hiçbirinde etiyojoli dermatolojik bir hastalık değildir.

Anahtar Sözcükler: *Santral Retinal Ven Oklüzyonu, Intravenöz Immunoglobulin, Pemfigus Vulgaris*

Pemphigus vulgaris is a life-threatening autoimmune bullous disease. Adjuvant treatments are needed because of serious side effects of traditional treatments such as high-dose, long-term systemic steroids or because of no response to treatment. Intravenous immunoglobulin treatment (IVIG) is generally accepted reliable. But it can cause rarely serious side effects like thrombosis (1). To our knowledge, there are a few central retinal vein occlusion (CRVO) cases in the literature due to IVIG treatment. We present a case of CRVO following intravenous immunoglobulin treatment for pemphigus vulgaris.

mg/day) and azathiopurine (150 mg/day) with the diagnosis of pemphigus vulgaris one year ago. But, azathiopurine was stopped by the gastroenterology department because of the increase of the liver enzymes. The patient had pain and tremor on the legs and steroid myopathy was diagnosed by neurological examination. Also, after a short time, the patient started to complain about an intense back pain and multiple compression fractures were diagnosed by radiological examination. The patient was treated with stabilization corset and bed rest. Because of complications related to the steroids, as an adjuvant therapy, we have initiated IVIG treatment, 400 mg/kg/day, with 5 days/month cycles after repeating laboratory tests and the actual steroid

Received: January 10, 2017 • Accepted: May 30, 2016

Corresponding Author:

Aysun Şanal Doğan, MD, Photography

E-mail: asanaldogan@gmail.com
GSM: +90 505 375 29 85

Sağlık Bilimleri University, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ophthalmology Clinic, Ankara, Turkey

Case report

A 68-year-old male has been treated with prednisolone (onset dose was 120

therapy has been decreased gradually. When the patient applied us to receive fifth session of IVIG, he has been taking 10 mg prednisolon every other day and had the complaint of visual loss at the left eye. This complaint occurred 2 weeks after 4th session. On ophthalmological examination, the vision of left eye was 0.05, biomicroscopic findings were normal. Dilated fundus examination revealed dilated and tortuous retinal veins with patchy retinal hemorrhages, a few cotton wool spots and optic disc edema (Figure 1). Intraocular pressure was normal and left CRVO diagnosis was made. Fundus fluorescein angiography and optical coherence tomography confirmed the diagnosis (Figure 2,3). On general physical examination, blood pressure was 130/80 mmHg and heart rate 72/min and rhythmic. Patient had no smoking, hypertension, cardiovascular disease history. The tests for complete blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum glucose level, hepatic, renal and thyroid functions, lipid profile, blood coagulation profile, antinuclear antikör (ANA), protein C and S activities, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, serum protein and immune electrophoresis, homocystein level were all in normal limits. Also, chest radiography, ecocardiography, abdominal ultrasonography and carotid doppler ultrasonography examination revealed no pathology. It was thought that central retinal vein thrombosis might be due to intravenous immunoglobulin therapy. Intravitreal dexamethasone implant was applied by ophthalmology department and the patient was taken under a follow-up period. Because the patient has been still in remission for pemphigus vulgaris about 8 months with IVIG and low-dose systemic steroid and has no other predisposing factor for thrombosis, IVIG therapy has been continued by the permission of ophthalmology department. 5th application was made 1 month after the intravitreal dexamethasone implant therapy and no other IVIG related complication including thrombosis was

determined for 10 months follow-up. Pemphigus vulgaris lesions of the patient is in remission and IVIG therapy has been already administered with 8 weekly periods.



Figure 1: Fundus photography of the left eye showing central retinal vein occlusion with hemorrhages and cotton-wool spots



Figure 2: Fundus fluorescein angiography of the left eye with non-ischemic central retinal vein occlusion

Discussion

IVIG is a concentrated human Intravenous immunoglobulin treatment obtained from the donor plasma. The mechanism of effect is not well-known. It is considered to have an immunomodulator role in the autoimmune bullous diseases like pemphigus vulgaris (2). Although considered safe, even in high dose, IVIG can cause thromboembolic events such as stroke, myocardial infarctus, deep vein thrombosis and/or pulmonary thrombosis, peripheral arterial occlusion, spinal arterial

occlusion and retinal infarct, superficial vein thrombosis, central retinal vein thrombosis and transvers sinus vein thrombosis (2-6). To date, as far as we know, there are 5 cases in the literature that CRVO is developed with IVIG treatment and none of these cases have dermatological disease (2-6). Table 1 shows the summary of these cases.

We think that thrombosis is related with IVIG treatment because he has been taking steroid treatment more than one year and CRVO developed while the patient was having steroid dose as low as 10 mg, every other day. Also, the patient has no thrombosis causing pathologies such as hypertension, hyperlipidemia, coronary artery disease. He has no smoking history. And no diseases related to CRVO such as hypergammaglobulinemia, cryoglobulinemia and hyperhomocysteinemia are obtained by the laboratory tests. In our case, three weeks after the fourth administration of IVIG visual loss developed, this period was consistent with the literature.

The mechanism of thrombosis due to IVIG treatment is not well understood. One of the possible mechanisms is the increase in viscosity which is dose-dependent and related to duration of treatment (7). Also it is proposed that IVIG treatment can cause thrombotic occlusions by causing changes in the profiles of cytokine and vasoactive substances. Human immunoglobulins with dose dependent mechanisms can cause a decrease in nitric oxide production which is triggered by thrombin. Nitric oxide prevents thrombotic aggregation and play an important role in vascular hemostasis by making vasodilatation (8). Furthermore in-vivo studies have shown correlation between IVIG adverse reactions and elevated levels of IL-6, a proinflammatory cytokine, and thromboxane, a vasoactive substance (9). Suchlike alterations in the profile of cytokines and vasoactive substances may have triggered the thrombotic adverse reaction.

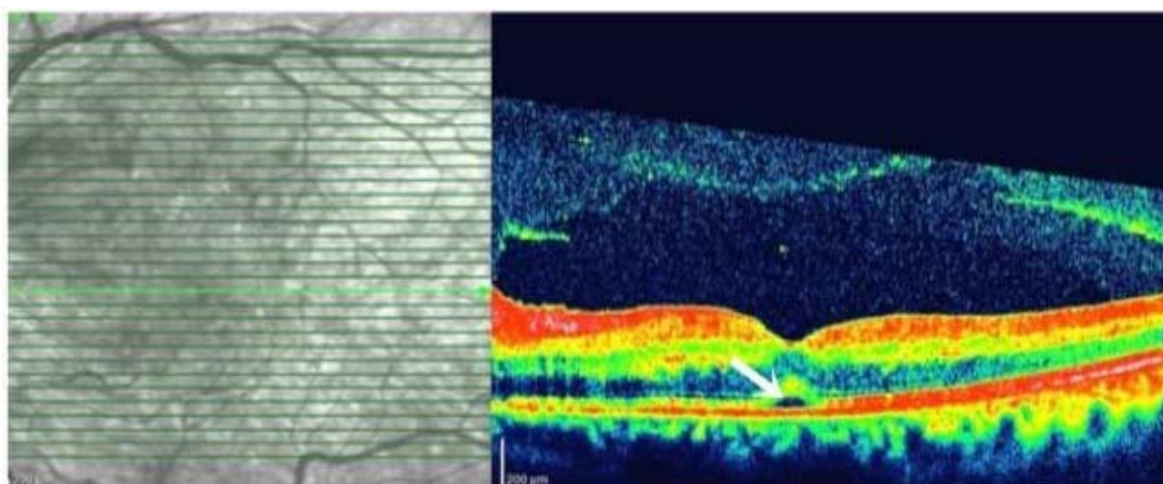


Figure 3: Optical coherence tomography revealed minimal subfoveal fluid collection.

Table 1: Summary of the IVIG related CRVO cases in the literature

	Age, sex	Diagnose for IVIG used	IVIG dosage	Time for CRVO occurred	Precipitating comorbidity/risk factor	Concomitant medications	Viscosity
Case 1	17, male	Acute lymphoblastic leukemia in remission for 7 months	500mg/kg/day for 14 days	2 weeks after starting IVIG	High IgG level (4,96g/dl) and total protein level (10.9g/dl)	Ganciclovir, foscarnet, cyclosporine, norfloxacin, cotrimazole, metoclopramide, atenolol, and loperamide.	High (2.1)(Normal values<1.70)
Case 2	40, female	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	400mg/kg/day, for 5 days, monthly	3 weeks after the third day case administration	Raised cholesterol	High dose oral prednisolone and azathioprine	Normal (1.64)
Case 3	57, male	Multifocal motor neuropathy	1g/kg/day, for 2 days, every five weeks	5 days after the fourth session	Hypertension under control	Losartan potassium-hydrochlorothiazide 50/12.5	----
Case 4	27, female	Guillain Barré syndrome	400mg/kg/day, for 5 days, monthly	14 days after starting IVIG	---	---	---
Case 5	31, male	Cystic fibrosis	400mg/kg/day, for 5 days, monthly	9 months after starting IVIG	Hypertension under control, high triglycerid levels, hyper homocysteinemia hyper gamma globulinemia and cryoglobulinemia	----	----
Present case	68, male	Pemphigus vulgaris	400 mg/kg/day, for 5 days, monthly	After fourth session	----	Low dose oral prednisolon	----

Some risk factors such as raised cholesterol and triglycerid levels, hyperhomocysteinemia, hypertension, hypergamaglobulinemia, cryoglobulinemia and high total protein level have been reported in the cases of CRVO due to IVIG therapy (3-5). Our case did not have any predisposing pathology for CRVO but exposure of long term corticosteroid therapy may be a facilitator for development of IVIG induced CRVO in our patient.

We aimed to draw attention to thromboembolic side effects of IVIG treatment with this case report. Especially in patients who have to use high dose systemic steroids, as in

pemphigus vulgaris, thromboembolic complications must be kept in mind during IVIG treatment. Also in patients who have pathologies that trigger thrombosis, more attention is needed before the treatment. Especially, the patients who have emerging eye symptoms during the treatment must be evaluated for the possibility of CRVO.

Learning points:

- Adjuvant treatments are needed for pemphigus vulgaris because of serious side effects of traditional treatments such as high-dose, long- term systemic

steroids or because of no response to treatment.

- Intravenous immunoglobulin treatment is alternative therapy option generally accepted reliable.
- However, intravenous immunoglobulin treatment can cause rarely serious side effects like thrombosis.
- Central retinal vein occlusion due to intravenous immunoglobulin treatment is extremely rare.
- Especially, the patients who have emerging eye symptoms during the treatment must be evaluated for the possibility of central retinal vein occlusion

REFERENCES

1. Schiavo AL, Puca RV, Ruocco V, Ruocco E: Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2010; 28:337-343.
2. Oh KT, Boldt HC, Danis RP: Iatrogenic central retinal vein occlusion and hyperviscosity associated with high-dose intravenous immunoglobulin administration. *Am J Ophthalmol*. 1997 ;124:416-418.
3. Harkness KA, Goulding P: Central retinal vein occlusion complicating treatment with intravenous immunoglobulin. *Eye(Lond)*. 2000; 14:662-663.
4. Palacio GL, Gabbai AA, Muccioli C, et al. *Images in Medicine*. Occlusion of the central vein of the retina after treatment with intravenous human immunoglobulin. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50:246.
5. Nawasiwatte BMTP, Somaratne SC, Fernando A, et al. Retinal vein occlusion following intravenous immunoglobulin treatment. *Ceylon Medical Journal*. 2012; 57:170-171.
6. Gelman R, Dimango EA, Schiff WM: Sequential bilateral central retinal vein occlusions in a cystic fibrosis patient with hyperhomocysteinemia and hypergammaglobulinemia. *Retin Cases Brief Rep*. 2013; 7:362-367.
7. Lee KY, Lee HS, Hong JH, et al. High-dose intravenous immunoglobulin downregulates the activated levels of inflammatory indices except erythrocyte sedimentation rate in acute stage of Kawasaki Disease. *J Trop Pediatr*. 2005; 51:98-101.
8. Schussler O, Lantoine F, Devynck MA, et al. Human immunoglobulins inhibit thrombin-induced Ca movements and nitric oxide production in endothelial cells. *J Biol Chem*. 1996; 271:26473-26476.
9. Bagdasarian A, Tonetta S, Harel W, et al. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances. *Vox Sang*. 1998; 74: 74-82.

Spontan İntrakraniyal Hipotansiyon: Kranial ve Spinal MRG Bulguları

Spontaneous Intracranial Hypotension: Brain and Spinal MRI Findings

Mehtap Çavuşoğlu¹, Semra Duran¹, Deniz Sözmen Cılız¹, Hatice Gül Hatipoğlu Çetin¹, Arzu Özsoy¹, Bülent Sakman¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

Amaç: Spontan intrakraniyal hipotansiyon, nadir görülen bir sendrom olup, düşük beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı ile ilişkili ortostatik baş ağrısı ile karakterizedir. Bu çalışmanın amacı, spontan intrakraniyal hipotansiyonun kranial ve spinal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının kliniğimize başvuran hastalar eşliğinde incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2013- Haziran 2014 tarihleri arasında kliniğimizde tanı alan 5 (4 kadın, 1 erkek) spontan intrakraniyal hipotansiyon olgusu çalışmaya dahil edildi. Hastaların geliş semptomları, kranial MRG bulguları ve bir hastanın ek olarak spinal MRG bulguları incelendi.

Bulgular: Hastaların tümü ortostatik baş ağrısı ile başvurdu. Diğer semptomlar arasında vertigo, mide bulantısı ve tinnitus bulunmakta idi. Kontrastlı kranial MRG incelemesinde, tüm hastalarda pakimeningeal kontrast tutulumu, venöz yapılarda anjorjman, subdural hematoma, hipofizer hiperemi saptandı. Bir hastada bu bulgulara ek olarak, bilateral amigdala ve parahippocampal girusta inferiora doğru herniasyon mevcuttu. Diğer bir hastada ise spinal MRG'de ekstradural sıvı koleksiyonu ve venöz yapılarda belirginleşme saptandı.

Sonuç: Ortostatik baş ağrısı tarifleyen olgularda ayırıcı tanıda spontan intrakraniyal hipotansiyon düşünülmelidir. MRG tipik bulguların gösterilmesinde ve tanının doğrulanmasında invaziv olmayan altın standart görüntüleme yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: ***Intrakraniyal Hipotansiyon; Kranial MRG; Spinal MRG***

Aim: Spontaneous intracranial hypotension is a rare syndrome, characterized by orthostatic headache associated with a low cerebrospinal fluid pressure. The aim of this study is to examine the brain and spinal magnetic resonance imaging (MRI) findings of spontaneous intracranial hypotension among the cases presenting in our clinic.

Material and Methods: 5 cases (4 females and 1 male) diagnosed with spontaneous intracranial hypotension in our clinic between February 1 st, 2013 and June 30th, 2014 were included in this study. The presenting symptoms, findings brain MRI of all patients and also spinal MRI of one patient were recorded.

Results: All patients presented with orthostatic headache. The other associated symptoms were vertigo, nausea and tinnitus. Gadolinium- enhanced cranial MRI disclosed enhancement of the pachymeninges, engorgement of venous structures, subdural hematoma, pituitary hyperemia in all patients. Downward herniation of bilateral amigdala and parahippocampal gyrus was observed in one of our patients. In another patient spinal MRI showed extradural fluid collection and venous engorgement.

Conclusion: Spontaneous intracranial hypotension should be suspected in cases with orthostatic headache complaint. MRI is the non- invasive gold- standard imaging method in recognizing the typical findings and validation of the diagnosis.

Key words: ***Intrakraniyal Hipotansiyon; Brain MRI; Spinal MRI***

Spontan intrakraniyal hipotansiyon (SİH) herhangi bir ciddi travma, cerrahi girişim, lomber ponksiyon olmaksızın ortaya çıkan, beyin omurilik sıvısının (BOS) spontan kaçmasına bağlı gelişen ve ortostatik baş ağrısı ile karakterize bir sendromdur. İlk defa 1938 yılında Schaltenbrand tarafından tanımlanmıştır (1,2). Baş ağrısı tipik olarak kişi ayağa kalktığı anda artar ve yatar pozisyona ge-

çince kaybolur. Spontan intrakraniyal hipotansiyonda BOS basıncı düşüktür (<60 mmH²O). Baş ağrısına ek olarak görülebilecek semptomlar; bulantı, kusma, diplopi, kranial nöropatiler, vertigo, tinnitus, fotofobi, nistagmus ve işitme bozukluklarıdır. Spontan intrakraniyal hipotansiyon insidansı 5/100.00 olup, kadınlarda daha sık (2:1) görülmektedir (3,4). Spontan intrakraniyal hipotansiyon tanısında klinik bulgular,

Geliş Tarihi : 08.09.2016 • Kabul Tarihi: 18.11.2016

İletişim

Dr. Mehtap Çavuşoğlu

E-posta: mehtapcavusoglu2@gmail.com

Cep: 0 505 610 78 02

Faks: 0 312 311 43 40

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü Talatpaşa Bulvarı No: 5 06100 Altındağ- Ankara

özellikle ortostatik karakterde baş ağrısı önemli rol oynamaktadır. Ancak tanının doğrulanmasında ve baş ağrısına neden olabilecek diğer patolojilerin ekartasyonu açısından magnetik rezonans görüntüleme (MRG) büyük önem taşımaktadır. Tipik kranial MRG bulguları diffüz pakimeningeal kalınlaşma, subdural sıvı birikimleri ve beyin aksının aşağıya doğru yer değiştirmesi sonucu tonsiller herniasyondur (4,5).

Bu çalışmada SİH tanılı beş hastanın kranial ve spinal MRG bulgularının literatür bilgileri eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, Helsinki Bildirge'sine uygun olarak yapılmıştır. Şubat 2013- Haziran 2014 tarihleri arasındaki arşimiz gözden geçirilmiştir. Beş hastaya spontan intrakranial hipotansiyon tanısı konulmuştur (dört kadın, bir erkek; yaş aralığı, 35-42; ortalama, 37.8). Tüm hastalara kontrastlı kranial MRG incelemesi yapılmıştır. İncelemeler 1.5 Tesla Optima 450W, General Electrics ile gerçekleştirilmiştir. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu öncesi ve sonrası spin eko T1W (TR: 500 ms; TE: 9.6 ms; kesit kalınlığı: 5 mm; kesit arası boşluk: 1.5 mm; FOV: 24x18 cm; matriks: 320x192; NEX: 2) ve fast-recovery fast spin eko T2W (TR: 4.240 ms; TE: 98.1 ms; kesit kalınlığı: 5

mm; kesit arası boşluk: 1.5 mm; FOV: 24x 18 cm; matriks: 352 x 224; NEX: 2) ve fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR: 8.402 ms; TE: 95.5 ms; kesit kalınlığı: 5 mm; kesit arası boşluk: 1.5 mm, matriks: 288 x 192) görüntüler elde edilmiştir. Bir hastada kranial MRG incelemesine ek olarak servikal, torakal ve lumbal spinal MRG incelemesi yapılmıştır. Bu hastada sagittal spin eko T1W (TR: 500 ms; TE: 7 ms; kesit kalınlığı: 3 mm; kesit arası boşluk: 1 mm; matrix: 352x224; NEX: 3), sagittal ve aksiyal planda spin eko T2W (TR: 3000 ms; TE: 100 ms; kesit kalınlığı: 4 mm; kesit arası boşluk: 1 mm; matrix: 352x224; NEX: 4) görüntüler alınmıştır. Görüntüler, SİH tanısı için tipik MRG bulguları olan pakimeningeal kontrast tutulumu, subdural sıvı toplanması, venöz yapılar da belirginleşme, hipofizer hiperemi ve beyin dokusunun sarkması, aşağı doğru yer değiştirmesi açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular

Hastaların hepsinde başvuru şikayetleri arasında baş ağrısı vardı. Hastalar baş ağrısının ayağa kalkınca şiddetlendiğini, yatınca azaldığını ifade etmekteydi. Diğer semptom ve klinik bulgular arasında baş dönmesi (n= 3), mide bulantısı (n= 2), tinnitus (n= 1), diplopi (n=1), 6. kranial sinir (n=1) ve 7. kranial sinir paralizisi (n=1) bulunmaktaydı. Hastaların ikisine lomber ponksiyon

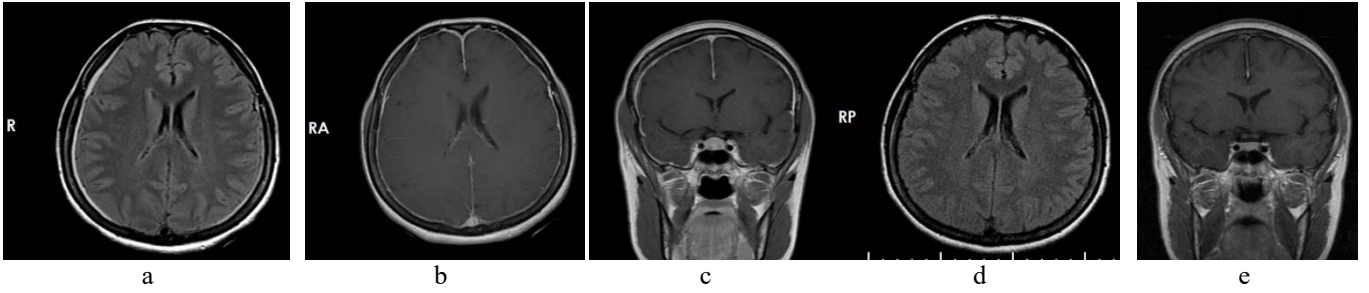
yapıldı ve BOS basıncı < 60 mmH²O bulundu. Hastaların hepsine kontrastlı kranial MRG incelemesi yapıldı ve bilateral serebral hemisferde subdural koleksiyon, dural ve tentoriyal belirgin kontrast tutulumu, hipofizer hiperemi ve venöz yapılar da belirginleşme saptandı (Şekil 1). Hastaların birinde bilateral amigdala ve parahipokampal girusta inferiora doğru herniasyon ve solda prepointin sistem düzeyine doğru uzanım izlendi. Bu düzeyde 5. kranial sinir sisternal segmenti basılı görünümdeydi (Şekil 2) ve hastada trigeminal nevralji gelişmişti. Bu hastada aynı zamanda bilateral girus rektus inferiora doğru, suprasellar sisterne herniasyon göstermekteydi. Hastalarımızdan birine servikotorakolomber MRG incelemesi yapılmış olup, bu düzeylerde ekstradural sıvı koleksiyonu ve venöz angorjman saptanmıştır (Şekil 3). Hastaya yatak istirahati, hidrasyon ile birlikte prednol 40mg/gün başlandı ve üç ay sonra yapılan kontrol kranial MRG incelemesinde subdural koleksiyonların ve dural kontrast tutulumunun kaybolduğu, spinal MRG tetkikinde ise ekstradural sıvı koleksiyonunda regresyon saptanmıştır. Hastalara ait klinik ve MRG bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Hastalarımızın hepsi konservatif tedavi uygulanarak takibe alınmış olup, cerrahi girişim gerekli görülmemiştir.

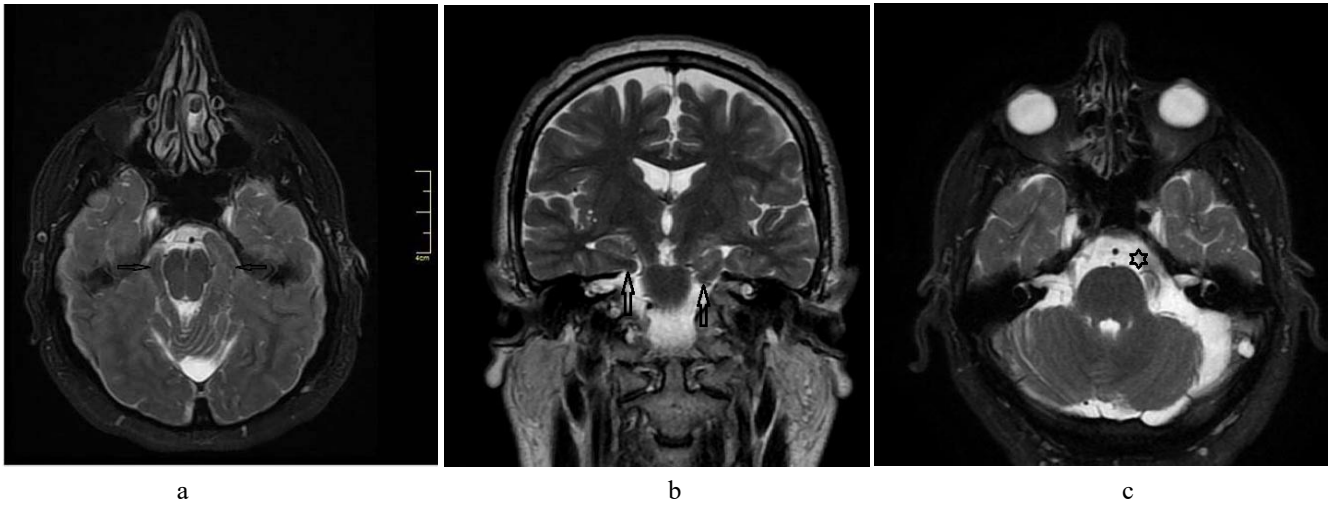
Tablo 1: SİH tanılı beş hastanın klinik ve MRG bulguları

NO	CİNSİYET	YAŞ	KLİNİK BULGULAR	BOS BASINCI	MRG BULGULARI
1.	Erkek	35	Ortostatik baş ağrısı Baş dönmesi Trigeminal nevralji	LP yapılmadı	Pakimeningeal kontrast tutulumu Subdural koleksiyon Hipofizer hiperemi Venöz yapılar da belirginleşme Bilateral amigdala ve parahipokampal girusta herniasyon
2.	Kadın	36	Ortostatik baş ağrısı Baş dönmesi Mide bulantısı	20 mmH ² O	Pakimeningeal kontrast tutulumu Subdural koleksiyon Hipofizer hiperemi Venöz yapılar da belirginleşme Spinal ekstradural koleksiyon, venöz angorjman
3.	Kadın	37	Ortostatik baş ağrısı Tinnitus Diplopi 6. kranial sinir paralizisi	10 mmH ² O	Pakimeningeal kontrast tutulumu Subdural koleksiyon Hipofizer hiperemi Venöz yapılar da belirginleşme
4.	Kadın	42	Ortostatik baş ağrısı Baş dönmesi 7. kranial sinir paralizisi	LP yapılmadı	Pakimeningeal kontrast tutulumu Subdural koleksiyon Hipofizer hiperemi Venöz yapılar da belirginleşme
5.	Kadın	39	Ortostatik baş ağrısı Mide bulantısı	LP yapılmadı	Pakimeningeal kontrast tutulumu Subdural koleksiyon Hipofizer hiperemi Venöz yapılar da belirginleşme

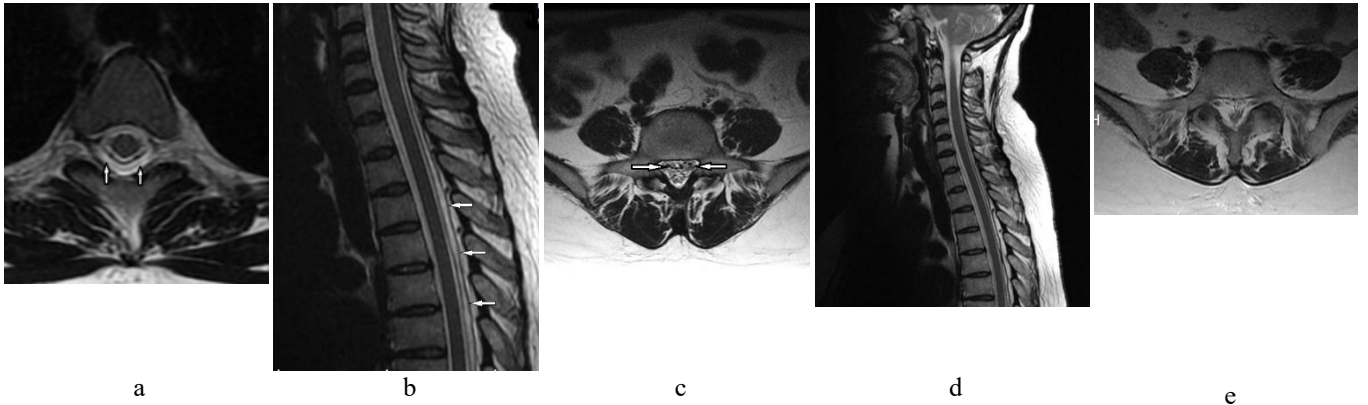
LP: Lomber ponksiyon



Şekil 1: a-e: a. Aksiyal FLAIR kesitte bilateral subdural kanama, b. Kontrastlı aksiyal ve c. Kontrastlı koronal T1A kesitlerde diffüz pakimeningeal (dural) kontrastlanma ve hipofizer hiperemi, Tedavi sonrası d. aksiyal FLAIR ve e. kontrastlı koronal T1A kesitlerde bulgularda belirgin regresyon izlenmektedir.



Şekil 2: a-c: a. Aksiyal T2A, b. Koronal T2A kesitlerde bilateral amigdala ve parahipokampal girusun inferiora doğru herniasyonu (oklar) ve c. Aksiyal T2A kesitte solda 5. kranial sinir basısı (yıldız) izlenmektedir.



Şekil 3: a-f: 39 yaşında spontan intrakranial hipotansiyon tanılı hastada spinal MRG bulguları. a. Sagittal T2A ve b. aksiyal T2A kesitlerde ekstradural sıvı koleksiyonu, c. Sagittal ve d. Aksiyal T2A kesitlerde venöz yapılarda belirginleşme (oklar). Tedavi sonrası e. sagittal ve f. Aksiyal T2A kesitlerde bulgularda gerileme izlenmektedir.

Tartışma

Spontan intrakranial hipotansiyon, BOS'un spontan kaçığına bağlı olarak ortaya çıkan ve ortostatik baş ağrısı ile

karakterize bir sendromdur. Ortostatik (pozisyonel) baş ağrısı, ağrının ayağı kalktıktan sonra 15 dakika içinde ortaya çıkması ya da kötüleşmesi ve yattıktan sonra 30 dakika içinde kaybolması ile karakterizedir (6). Bizim

olgularımızın hepsinde ortostatik baş ağrısı tanımlanmıştır. Spontan intrakranial hipotansiyon'da görülen diğer bulgular tinnitus, işitme kaybı, yüzde hipoestezi, baş dönmesi, bulantı-kusma ile boyunda sertlik ve ağrıdır (7-

9). Spontan intrakranial hipotansiyon'da baş ağrısının nedeni olarak, intrakranial veya üst servikal duranın traksiyonunun ağrıya duyarlı yapıları etkilemesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bunun yanında ağrıya duyarlı intrakranial venöz yapıların dilatasyonu da baş ağrısı oluşumunda rol oynayabilir (10). Spontan intrakranial hipotansiyon, kadınlarda daha sık görülmekte olup, K/E oranı 2/1 dir. Belirtiler genellikle orta-ileri yaşta başlar ve 40 yaşında insidansı en yüksek düzeye ulaşır (11-13). Bu çalışmadaki hastaların 4'ü kadın, 1'i erkektir. Yaş ortalamaları ise 37.8 idi.

Spontan intrakranial hipotansiyon, BOS kaçağı sonucu gelişen bir tablodur. BOS kaçağı en sık alt servikal ya da servikotorasik bileşke düzeyinde görülmektedir. Beyin omurilik sıvısı kaçağının bildirilen nedenleri arasında, servikal kemik spur, meningeal divertikül, spinal sinirin kök çıkışında ortaya çıkan yırtıkları ya da Tarlov kisti ve bazen de alta yatan bir konnektif doku hastalığı bulunmaktadır. Beyin omurilik sıvısı kaçağı sonucu beyin BOS içerisinde yüzebilirliği bozulur. Bunun sonucunda beyin sapı ve tonsiller aşağı doğru yer değiştirir (11-13). Monroe- Kellie kuralına göre intrakranial volüm her zaman sabittir. Bu teoriye göre intrakranial alan üç bölümden oluşur: serebral kan, BOS ve beyin dokusu. Bu hacimlerden herhangi birindeki azalma diğerinin volümünün artması ile sonuçlanır. Bu durumda, BOS volümünde azalma, intrakranial kan volümünde artma meydana gelir (14-17).

Spontan intrakranial hipotansiyon'un MRG bulguları Monroe- Kellie kuralı ile açıklanabilir. Bu bulgular; pakimeningeal kontrast tutulumu, subdural sıvı toplanması, venöz yapılar da belirginleşme ve konjesyon, hipofizer hiperemi ve beyin dokusunun sarkmasıdır. Pakimeningeal kontrast tutulumu, diffüz, lineer, kalın ve simetrikdir. Subdural alandaki ince duvarlı, dilate kan damarlarının patolojik kontrastlanması ile ortaya çıkmaktadır

(4,18). Spontan intrakranial hipotansiyon tanılı beş hastamızın hepsinde de pakimeningeal kontrast tutulumu mevcuttu. Haritanti ve arkadaşlarının (10) bildirdiği altı hastalık SIH serisinde, kadın/erkek oranı eşittir. Hastaların tümünde ortostatik hipotansiyon mevcuttur. Kontrastlı kranial MRG incelemesinde, en sık bulgu olan pakimeningeal kontrast tutulumu tüm hastalarda saptanmıştır. Ancak MRG ile %20 oranında pakimeningeal kontrast tutulumu gösterilmeyen hasta grubu bildirilmiştir (19,20). Karakurum Göksel'in (21) bildirdiği 15 olgudan oluşan intrakranial hipotansiyonlu olgu serisinin %15'inde pakimeningeal kontrast tutulumu gözlenmemiştir. Bu nedenle MRG sonucu normal olan hastalarda SIH ekarte edilemez.

Subdural sıvı toplanması, Monroe- Kellie kuralı ile açıklanabilir. BOS volümünün azalmasına bağlı olarak subdural/subaraknoid aralık genişler. Effüzyon büyüdüğünde sekonder kanamalar gelişebilir. Spontan intrakranial hipotansiyon'lu 3 hastamızın hepsinde subdural effüzyon saptanmıştır. Kranial ve spinal venlerde konjesyon gözlenebilir. Hipofizer hiperemi de venöz konjesyonla açıklanabilir (7,14,15).

SIH'lu hastaların %48'inde beyin dokusunun aşağı doğru sarkması bildirilmiştir. Bu hastalarda beyin sapında distorsiyon ve serebellar tonsiller herniasyon gelişebilir (3,4). SIH'lu 3 hastamızın birinde bilateral amigdala ve parahipokampal girusun inferior doğru herniasyon gösterdiği, bilateral girus rektusun suprasellar sisterne herniasyonu ve anterior serebral arterin A1 segmentinin inferior doğru yer değiştirdiği saptanmıştır.

Lomber ponksiyon ile SIH'lu hastalarda genellikle açılış basıncı < 60 mmH₂O'dur. Beyin omurilik sıvısı incelemesi normal olabilir ya da proteinde hafif artış, lenfositoz ya da ksantokromi görülebilir (4,13).

Miyelografi subaraknoid aralığa kontrast madde verilip, ince kesitler alınarak spinal bölgenin taranması esasına dayanır. Bu tanı yöntemi BOS kaçağının lokalizasyonu ve genişliği hakkında bilgi verir. BT-miyelografide kontrast madde verilerek tüm omuriliğin görüntülenmesi BOS kaçağının büyüklüğü ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir. MR-miyelografi daha ayrıntılı bir görüntüleme sağlar. Beyin omurilik sıvısının hafif ve tek sınır kökünde göllenmesi MRG ile daha iyi gösterilir. Radyonüklid sisternografi ya da BT miyelografi, sıklıkla dural fistülün direkt bulgularını gösterir. Tipik bulgusu böbrek ve mesanede kontrast maddenin erken saptanması, spinal aks boyunca yavaş birikim ve serebral konveksite üzerinde akımda duraklamadır. Beyin omurilik sıvısı kaçağı gösterilemeyen hastalarda, sızıntının mikroskopik dural yırtıktan olabileceği düşünülür (4,22,23). Spontan intrakranial hipotansiyon'lu hastaların çoğu iyi prognozludur, kendi kendini sınırlar ve yatak istirahati, agresif oral hidrasyon, kafein, glukokortikoidler ya da mineralokortikoidlere iyi cevap verirler (4,5,11). Eğer konzervatif tedaviye yanıt alınmazsa, en sık tercih edilen tedavi yöntemleri epidural serum salin infüzyonu ve epidural kan yamasıdır (3,4,24). Bizim hastalarımız, konzervatif tedaviye iyi yanıt vermiş olup, takiplerinde MRG bulgularının gerilediği saptanmıştır.

Spontan intrakranial hipotansiyon, çoğunlukla yanlış teşhis edilmekte ve bunun sonucu olarak tedavi geçikmekte ya da yanlış teşhis ve tedavi sonucunda gereksiz riskler alınmaktadır.

Başlangıç MRG incelemesinin normal olması, kötü prognoz habercisi olup, bu hastalarda BOS kaybının kompansatuvar mekanizmalarının çalışmadığının göstergesidir.

Spontan intrakranial hipotansiyon nadir görülen bir hastalık olsa da, baş ağrısı ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. Baş ağrısının ortostatik özellikte olması ya da eşlik eden kranial sinir defisiti, SIH şüphesini akla getirmeli

ve kontrastlı kranial ve spinal kanal MRG incelemesi planlanmalıdır.

Haritanti ve arkadaşlarının (10) bildirdiği 6 hastalık SİH serisinde, kadın/erkek oranı eşittir. Hastaların tümünde ortostatik hipotansiyon mevcuttur. Kontrastlı kranial MRG incelemesinde, en sık bulgu olan pakimeningeal kontrast tutulumu tüm hastalarda saptanmıştır. Güler ve arkadaşlarının (25) SİH'lu 13 hastalık serisinde ise kadın/erkek oranı 8/5 olarak saptanmıştır.

Spontan intrakranial hipotansiyon'lu hastalarda kranial sinir paralizileri görülebilir. En sık abducens sinir paralizisi

görülürken, optik, okülomotor ve trigeminal sinir paralizileri de saptanabilir. Bizim olgularımızdan birinde trigeminal sinir, birinde abducens ve bir hastada da fasial sinir paralizisi saptanmıştır.

Manyetik rezonans görüntüleme beyin sapında ve bazal ganglionlarda sinyal değişiklikleri gelişebilir. Spinal MRG'de epidural sıvı koleksiyonu görülebilir. Bizim hastalarımızdan birinde servikal, torakal ve lumbal düzeylerde epidural koleksiyon ile epidural mesafede venöz angorjman saptanmıştır.

Sonuç

Spontan intrakranial hipotansiyon nadir görülen, benign bir hastalık olup, öyküsünde travma ya da invaziv tedavi olmaksızın tipik ortostatik başağrısı ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. MRG tipik bulguların gösterilmesinde ve tanının doğrulanmasında invaziv olmayan altın standart görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle, hastalığın erken tanısında ve konzervatif tedavinin biran önce başlanmasında MRG'nin önemi tartışılmazdır.

KAYNAKLAR

1. Schievink WI, Tourje J. Intracranial hypotension without meningeal enhancement on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2000; 92; 3:475-477.
2. Grimaldi D, Mea E, Chiapparini L, et al. Spontaneous low cerebrospinal pressure: a mini review. *Neurol Sci.* 2004; 25: 135-137
3. Rahman M, Bidari SS, Quisling RG, et al. Spontaneous intracranial hypotension: dilemmas in diagnosis. *Neurosurgery.* 2011; 69:4-14.
4. Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA.* 2006; 17;295:2286-2296.
5. Schievink WI, Maya MM, Louy C. Cranial MRI predicts outcome of spontaneous intracranial hypotension. *Neurology.* 2005; 64:1282-1284.
6. Couch JR. Spontaneous Spontaneous intracranial hypotension: the syndrome and its complications. *Curr Treat Options Neurol.* 2008; 10:3-11.
7. Evan RW, Mokri B. Spontaneous intracranial hypotension resulting in coma. *Headache* 2002; 42: 159-160.
8. Hong M, Shah GV, Adams KM, et al. Spontaneous intracranial hipotension causing reversible frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58: 1285-1287.
9. Hız F, Karagol T, Eyiipgil T, et al. The Abducens Nerve Palsy Due to Spontan Intracranial Hypotension Syndrome. *Turkish Jpurnal of Neurology* 2007; 13: 345-350.
10. Haritanti A, Karacostas D, Drevelengas A, et al. Spontaneous intracranial hypotension: clinical and neuroimaging findings in six cases with literature review. *Eur J Radiol.* 2009; 69:253-259.
11. Gordon N. Spontaneous intracranial hypotension. *Dev Med Child Neurol.* 09;51:932-935.
12. Horton JC, Fishman RA. Neurovisual findings in the syndrome of spontaneous intracranial hypotension from dural cerebrospinal fluid leak. *Ophthalmology* 1994; 101; 244-251.
13. Schievink WI, Meyer FB, Atkinson JLD, et al. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *J Neurosurg.* 1996; 84: 598-605.
14. Chen HH, Huang CI, Hseu SS, et al. Bilateral subdural hematomas caused by spontaneous intracranial hypotension. *J Chin Med Assoc.* 2008; 71:147-151.
15. Ferrante E, Riva M, Gatti A, et al. Intracranial hypotension syndrome: neuroimaging in five spontaneous cases and etiopathogenetic correlations. *Clin Neurol Neurosurg.* 1998; 100:33-39
16. Whitely W, Al-Shahi R, Myles L, et al. Spontaneous intracranial hypotension causing confusion and coma. *Br J Neurosurg.* 2003; 17: 456-458.
17. Zada G, Solomon TC, Giannotta SL. A review of ocular manifestations in intracranial hypotension. *Neurosurg* 2007; 23 : 1-5.
18. Altınkaya N, Yıldırım T, Yerdelen D, ve ark. Primer ve sekonder İH: klinik izlem, MRG ve radyoizotop sisternografi bulguları. *Türk Norol Derg* 2010;16:78-85.
19. Schievink WI, Tourje J. Intracranial hypotension without meningeal enhancement on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2000; 92; 3:475-477.
20. Schoffer KI, Benstead TJ, Grant I. Spontaneous intracranial hypotension in the absence of magnetic resonance imaging abnormalities. *Can J Neurol. Sci.* 2002; 29 : 253-257.
21. Karakurum Göksel B. Spontaneous intracranial hypotension. *İst Tıp Fak Derg* 2013; 76:2
22. Medina JH, Abrams K, Falcone S, et al. Spinal imaging findings in spontaneous intracranial hypotension. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195:459-464.
23. Takashi K, Mima T. Cerebrospinal fluid leakage after radioisotope cisternography is not influenced by needle size at lumbar puncture in patients with intracranial hypotension. *Cerebrospinal Fluid Research* 2009; 6: 1-6.
24. Park ES, Kim E. Spontaneous intracranial hypotension: clinical presentation, imaging features and treatment. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 45:1-4.

Erişkinde Sturge Weber Sendromu Kranial MRG ve BT Bulguları ile Üç Olgu Sunumu

Adult Sturge Weber Syndrome : Cranial Mri and Ct Findings in Three Cases

Mehtap Çavuşoğlu¹, Semra Duran¹, Deniz Sözmen Ciliz¹, Gözde Tufan¹, Bülent Sakman¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

Sturge Weber Sendromu (SWS), yüzde Porto şarabı renginde anjiom, epilepsi ve glokom ile karakterize, ensefalotrigeminal anjiomatozis olarak da bilinen, nadir görülen bir nörokutanöz sendromdur. Mental retardasyon, baş ağrısı, davranış bozuklukları ve görme alanı defektleri sık görülen semptomlar arasındadır. Görüntüleme yöntemleri, semptomlara neden olan patolojilerin saptanmasında faydalıdır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) en sık kullanılan modaliteleridir. Manyetik Rezonans Görüntüleme, özellikle yakın zamandaki gelişmeler ile leptomeningeal anjiomatozis gibi nörolojik tutulumun değerlendirilmesinde en iyi yöntemdir. Bu yazıda SWS'lu üç yetişkin hastayı, BT ve MRG bulguları ile sunmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: **Sturge Weber Sendromu, Kranial BT, Kranial MRG**

Sturge Weber Syndrome (SWS), also known as encephalotrigeminal angiomas, is a rare neurocutaneous syndrome which is characterized by a classical clinical triad of Port-wine stain of the face, epilepsy and glaucoma. Other most common symptoms are mental retardation, headache, behavioral disorders and visual field defects. Neuroimaging provides important information for understanding the underlying pathology of symptoms. Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) are commonly used imaging modalities. Among them, MRI is the best modality for assesment of neurologic involvement such as leptomeningeal angiomas. Furthermore, recent advances in MRI allow assesment of subtle microstructural brain changes that cannot be detected on conventional MRI images. We report three adult patients with SWS with their CT and MRI findings.

Key words: **Sturge Weber Syndrome, Brain CT, Brain MRI**

Sturge Weber Sendromu (SWS), yüzde kapiller malformasyon (Porto şarabı renginde anjiom), beyinde kapiller venöz malformasyon (leptomeningeal anjiomatozis) ve oküler kapiller venöz malformasyonun eşlik ettiği glokom ile karakterize bir nörokutanöz sendromdur. Genellikle sporadik olarak ortaya çıkar ve cinsiyetler arası sıklık farkı yoktur. Hastaların büyük çoğunluğunda yaşamın ilk yıllarında epileptik nöbetler görülür. Bunun dışında mental retardasyon, spastik hemiparezi, baş ağrısı, davranış bozuklukları ve görme alanı defektleri de sık görülen semptomlardır (1).

SWS tanısı genellikle çocukluk çağında tipik klinik ve görüntüleme bulguları ile konulur. Ancak nörolojik bulgular başta olmak üzere, sendrom progresif seyir gösterebilir ve erişkin çağda geniş

klinik spektruma sahiptir. Literatürde çocukluk çağında klinik ve görüntüleme bulguları ile ilgili birçok çalışma mevcut olmasına rağmen SWS'li erişkinlere ait veriler sınırlıdır (1). Bu yazıda SWS tanılı üç erişkin hastayı kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları ile birlikte sunmayı amaçladık. Hastalardan bildirilmiştir hasta onamı alınmıştır.

Olgu 1

Epilepsi nedeni ile takipli ve anti-epileptik ilaç tedavisi alan 23 yaşında kadın hastanın, 2,5 yaşından beri sağ taraflı fokal epileptik nöbet ve baş ağrısı şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenede, yüzünün sol yarısında Porto şarabı renginde anjiom saptandı. Nöbet ve baş ağrısı

Geliş Tarihi : 08.09.2016 • Kabul Tarihi: 18.11.2016

İletişim

Dr. Mehtap Çavuşoğlu

E-posta: mehtapcavusoglu2@gmail.com

Cep: 0 505 610 78 02

Faks: 0 312 311 43 40

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji

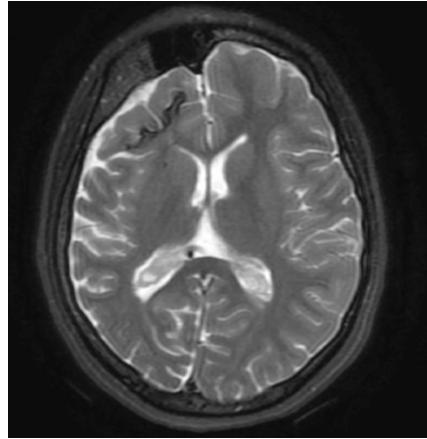
Bölümü Talatpaşa Bulvarı No: 5 Altındağ- Ankara 06100

etiolojisi açısından kliniğimizde kontrastlı kraniyal MRG (1.5 Tesla Excite, General Electrics, Milwaukee, Wisconsin, USA) ve kraniyal BT (Aquillion 16, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) ile tetkik edildi. Kraniyal BT tetkikinde pariyetal ve oksipital loblarda kalsifikasyonlar ve atrofi mevcuttu (Şekil 1). Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkikinde ise sol serebral hemisferde atrofiye eşlik eden sol koroid pleksusta büyüme saptandı. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrasında sol serebral hemisferde pariyetal ve oksipital loblarda belirgin olmak üzere leptomeningeal yoğun kontrast tutulumu izlendi. Solda internal serebral venler belirginleşmişti.



Şekil 1: Aksiyal BT kesitinde sol paryetookspitalde kalsifikasyon ve sol serebral hemisferde atrofi

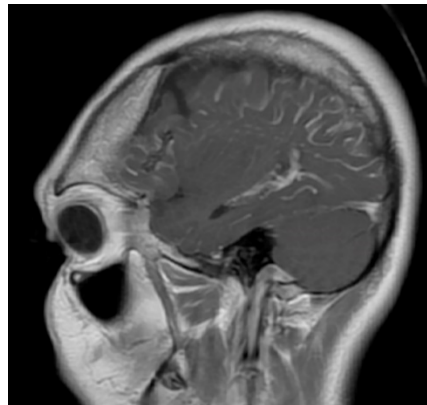
tetkikinde, sağ serebral hemisferde yaygın kalsifikasyonlar ve sağ kranium kemiklerinde kalınlaşma mevcuttu. İleri değerlendirme için yapılan kontrastlı kraniyal RG1.5 Tesla Excite, General Electrics, Milwaukee, Wisconsin, USA) tetkikinde ise sağ serebral hemisferde atrofi, kontrast madde enjeksiyonu sonrasında sağda yaygın leptomeningeal kontrast tutulumu ve internal serebral venlerde genişleme saptandı (Resim 2-3). Difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlanması saptanmadı. Her iki hemisferde normal görünümüne beyaz cevherden (NGBC) yapılan ölçümler sağ frontalde, oksipitalde ve parietelde sırası ile 865, 750, 886 $\times 10^{-6}$ mm^2/s ; solda ise sırasıyla 770, 845, 703 $\times 10^{-6}$ mm^2/s bulundu (Tablo 1).



Şekil 2: Aksiyal T2 ağırlıklı MRG kesitinde sağ serebral hemisferde atrofi ve frontal lobda kalsifikasyon ile uyumlu sinyalsiz alan

Olgu 2

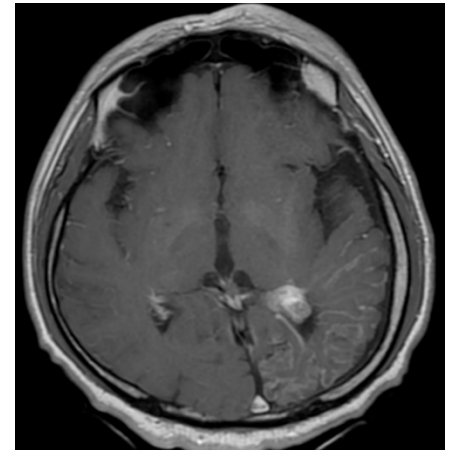
Epilepsi nedeni ile dış merkezde takipli 20 yaşındaki kadın hasta, baş ağrısı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Antiepileptik tedavi alan hastanın öyküsünden 4 yıldır nöbetsiz takipte olduğu öğrenildi. Fizik muayenede yüzün sağ yarısında, alın ve burun sırtını içeren kesimde kırmızı renkli anjiom saptandı. Yapılan elektroensefalografide sol temporoparietal hafif epileptiform anormallik saptandı. Hastaya kliniğimizde kontrastsız kraniyal BT (Aquillion 16, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) tetkiki yapıldı. Bilgisayarlı Tomografi



Şekil 3: Sagittal postkontrast T1 ağırlıklı MRG görüntüsünde sağ serebral hemisferde leptomeningeal anjiomatozis

Olgu 3

Sturge Weber Sendromu tanısı ile takipli 48 yaşında erkek hasta, sık nöbet geçirme şikayeti ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenede yüz sol üst yarısında kırmızı renkli anjiom saptandı. Görme bozukluğu şikayeti olan hastaya yapılan göz muayenesinde, solda konjunktival hiperemi, sekonder glaukom ve makular ödem sekeli mevcuttu. Nöbet sıklığı artan hastaya etiyojisi açısından kontrastlı kraniyal MRG 1.5 Tesla Excite, General Electrics, Milwaukee, Wisconsin, USA) tetkiki yapıldı. Kraniyal MRG'de sol temporookspital atrofi izlendi. Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında alınan görüntülerde, sol temporookspitalde leptomeningeal kontrast tutulumu ve aynı tarafta koroid pleksusta büyüme saptandı (Resim 4). Difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlanması saptanmadı. Her iki hemisferde NGBC'den yapılan ölçümler sağ frontalde, oksipitalde ve parietelde sırası ile 829, 750, 659 $\times 10^{-6}$ mm^2/s ; solda ise sırasıyla 948, 890, 890 $\times 10^{-6}$ mm^2/s bulundu (Tablo 1)



Şekil 4: Aksiyal postkontrast T1 ağırlıklı kesitte sol temporookspital leptomeningeal anjiomatozis ve ipsilateral koroid pleksusta asimmetrik büyüme

Tablo 1. Olguların NGBC ADC değerleri ve Schneider ve arkadaşlarının (10) bildirdikleri yaşa göre normal ADC değerleri

	Olgu 2	Olgu 3	Normal ADC Değeri (SS)
Sağ FBC	865	829	720 (50)
Sağ OBC	750	750	670 (50)
Sağ PBC	886	659	670 (50)
Sol FBC	770	948	720 (50)
Sol OBC	845	890	670 (50)
Sol PBC	703	780	670 (50)

ADC: Apparent Diffusion Coefficient,
SS: Standart Sapma FBC: Frontal Beyaz Cevher,
OBC: Oksipital Beyaz Cevher,
PBC: Parietal Beyaz Cevher.
NGBC: Normal Görünümlü Beyaz Cevher

Tartışma

Sturge Weber Sendromu, “ensefalotrigeminal anjiomatozis” olarak da bilinen, nadir görülen bir nörokutanöz sendromdur. Klasik klinik triadını yüzde Porto şarabı renginde doğum lekesi, epilepsi ve glom oluşturur. Görülme sıklığına ait toplum genelinde güvenilir bir veri bulunmamakla birlikte, 1:20000-50000 olarak bildirilmektedir (1).

Sturge Weber Sendromu’nda ciltte, beyinde ve gözde görülen vasküler patolojiler, embriyolojik vasküler pleksusun malformasyonundan kaynaklanır. Embriyoda posterior telensefalon, primitif göz vezikülü ve fasiyal cilt endodermine ait vasküler yatak birbiri ile yakın komşulukta olup bu düzeyde oluşan malformasyonun tipik SWS triadının oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir. Leptomeninkslerde görülen düşük akımlı anjiomatozise genellikle azalmış kortikal venöz drenaj ve genişlemiş transmedüller venler eşlik eder. Bozulmuş venöz akım, arteriyel beslenme bozukluğuna ve hipoksiye neden olur. Bu değişikliklerin olduğu alanlarda, tipik radyolojik görüntüleme bulgularını oluşturan doku kaybı ve “tren yolu rayı” belirtisi olarak adlandırılan kortikal distrofik kalsifikasyonlar gelişir (2).

Sturge Weber Sendrom’lu bireylerin hemen hemen tümü doğumda, yüzün üst kesiminde Porto şarabı renginde doğum lekesine sahiptir. Ancak ciltte

vasküler malformasyon ile doğan her bireyin SWS’ye sahip olmadığı aklıda tutulmalıdır (2). İlk olguda trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalına uyan kesimde; diğer iki olguda ise yalnızca oftalmik dala uyan kesimde Porto şarabı renginde anjiom saptanmıştır.

Vasküler malformasyonlar gözde konjunktiva, koroid ve sklerayı etkileyebilir. Glom, en sık görülen göz komplikasyonu olup SWS’li hastaların yaklaşık %30-70’ini etkiler (1). Üçüncü olguda konjunktival hiperemi ve glom olarak ortaya çıkan göz tutulumu mevcutken diğer olgularda göz bulguları yoktu. Sturge Weber Sendromu’nda görülen glomun patofizyolojisinde, vasküler malformasyon nedeni ile episkleral venöz basınç artışının rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Sturge Weber Sendromu’lu hastalarda temel nörolojik semptom epilepsidir ve hastaların büyük çoğunluğunda epileptik nöbetler görülür. Bunun yanında başağrısı, inme benzeri ataklar, hemiparezi, mental retardasyon ve öğrenme güçlükleri gibi nörolojik problemler de ortaya çıkabilir (4). Sunulan üç olguda da epilepsi öyküsü vardı. Bunun yanında birinci ve ikinci olgularda ek olarak baş ağrısı mevcuttu. Erişkin SWS’li hastalarda baş ağrısı görülme oranı çocuklara kıyasla daha siktir. Kossoff ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada, SWS hastalarında migren benzeri baş ağrılarının normal popülasyona oranla, kadın cinsiyette kısmen daha sık olmak üzere, beş kat daha sık görüldüğü ve en az epilepsi kadar önemli bir sorun olduğu bildirilmiştir. Sunulan iki kadın olguda da baş ağrısı şikayeti vardı ve ikinci olgunun hastaneye başvurma şikayeti baş ağrısıydı.

İntrakraniyal tutulumun değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme büyük önem taşır. Beyin parankimindeki kalsifikasyonlar en iyi kranial BT incelemeleri ile saptanabilir. Ancak intrakraniyal

tutulunun yaygınlığını ve derecesini değerlendirmede en iyi yöntem kontrastlı kranial MRG incelemeleridir. Serebral atrofi, leptomeningeal anjiomatozis, genişlemiş internal serebral ve transmedüller venler ve koroid pleksusta asimetrik büyüme, en iyi kranial MRG incelemeleri ile gösterilebilir. Tipik bulguların gösterilmesi için kullanılan temel sekans kontrast sonrası alınan T1 ağırlıklı görüntülerdir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, susceptibility weighted imaging (SWI) sekansın erken dönemde genişlemiş transmedüller ve periventriküler venlerin saptanmasında daha üstün olduğunu göstermiştir (5). Ancak leptomeninksleri ve koroid pleksusu değerlendirmede postkontrast T1 ağırlıklı seriler önemini korumaktadır.

Temel intrakraniyal bulgu olan leptomeningeal anjiomatozis, genellikle yüzdeki anjiom ile aynı tarafta görülür. Tipik olarak oksipital ve parietal lobları tutar; ancak tüm serebral hemisferi de tutabilir. Sunulan üç olguda da leptomeningeal anjiomatozis yüzde anjiomun bulunduğu taraf ile ipsilateral görülmekteydi. Birinci olguda tipik tutulum lokalizasyonu olan parietal ve oksipital loblarda, üçüncü olguda temporal ve oksipital loblarda, ikinci olguda ise tüm serebral hemisferde tutulum mevcuttu. Yapılan bir çalışmada MRG ile saptanan vasküler lezyonların yaygınlığı ile epileptik nöbetlerin başlama yaşı arasında ilişki bulunmuştur; ancak nöbetlerin sıklığı ve sekonder jeneralize nöbet geçirme olasılığı ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (6). Bu veriyi destekler şekilde, ikinci olgumuzda hemisferik tutulum mevcuttu; ancak hasta antiepileptik tedavi ile dört yıldır nöbetsiz takip edilmekteydi.

Sturge Weber Sendromu’nda genişlemiş internal serebral ve transmedüller venler ile koroid pleksusta büyüme de kranial MRG ile saptanabilir (5,6). Üç olguda da genişlemiş internal serebral venler mevcuttu. Birinci ve üçüncü

olguda ise eşlik eden koroid pleksus büyümesi saptandı.

Sturge Weber Sendromu'nda önemli klinik komponentlerden biri de mental retardasyondur. Mental retardasyon çoğunlukla dirençli epileptik nöbetlerle ilişkilendirilmektedir; ancak nöbetlerin medikal tedavi ile kontrol altına alındığı durumlarda dahi kognitif fonksiyonlarda gerileme görülebilmektedir. Bu durum beyaz cevherde progresif doku kaybının mental retardasyon gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, SWS'li hastalarda konvansiyonel MRG sekanslarında normal olarak değerlendirilen beyaz cevherden yapılan görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient: ADC) ölçümleri sağlıklı bireylerin aynı

düzeiden yapılmış ADC değerleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (7). Bu bulguyla uyumlu şekilde, ikinci ve üçüncü olgularda NGBC'den ölçülen ADC değerleri, daha önce Schneider ve arkadaşlarının (8) bildirdikleri normal ADC değerleri ile karşılaştırıldığında daha yüksekti.

MR perfüzyon görüntüleme ve MR spektroskopisi de SWS'daki erken hemodinamik ve metabolik değişiklikleri karakterize etmede kullanılabilir. Dinamik MR perfüzyon, pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile vasküler malformasyonun olduğu alanda hipoperfüzyon saptanır (9). Altı olgulu bir çalışmada, proton MR spektroskopisi ile hastaların hepsinde etkilenen alanda nöronal disfonksiyon ve kaybı

gösteren N-asetilspartat düzeyinde azalma saptanmıştır (10).

Sturge Weber Sendromu çoğunlukla çocukluk çağında tanı alan konjenital bir hastalıktır. Ancak intrakraniyal vasküler malformasyonlar sonucu venöz staz, tromboz ve iskemik ataklar gelişir ve hastalar progresif nörolojik seyir gösterebilir. Gelişen semptomların ayrıntı tanısında ve yapısal patolojileri göstermede, başta MRG olmak üzere, radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında yeni MRG teknikleri hastalığın patofizyolojisini anlamada ve erişkin dönemdeki prognozunu öngörülmesinde önemli katkılar sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Comi AM. Update on Sturge-Weber Syndrome: Diagnosis, Treatment, Quantitative Measures, and Controversies. *Lymphat Res Biol* 2007;5:257-264.
2. Comi AM. Pathophysiology of Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol* 2003;18:509-516.
3. Phelps CD. The pathogenesis of glaucoma in Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology* 1978; 85:276-286.
4. Kossoff EH, Hatfield LA, Ball KL et al. Comorbidity of epilepsy and headache in patients with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol* 2005;20:678-682.
5. Juhász C, Haacke EM, Hu J et al. Multimodality imaging of cortical and white matter abnormalities in Sturge-Weber syndrome. *AJNR* 2007 ;28:900-906.
6. Fogarasi A, Loddenkemper T, Mellado C et al. Sturge-Weber syndrome: clinical and radiological correlates in 86 patients. *Ideggyogy Sz* 2013; 66:53-57.
7. Arulrajah S, Ertan G, Comi AM et al. MRI with diffusion-weighted imaging in children and young adults with simultaneous supra and infratentorial manifestations of Sturge-Weber syndrome. *J Neuroradiol* 2010; 37:51-59.
8. Schneider JF, Ilyasov KA, Hennig J et al. Fast quantitative diffusion tensor imaging of cerebral white matter from the neonatal period to adolescence. *Neuroradiology* 2004;46:258.
9. Lin DDM, Barker PB, Kraut MA, Comi A. Early characteristics of sturge weber syndrome shown by perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *AJNR* 2003;24:1912-1915.
10. Moore GJ, Slovis TL, Chugani HT. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol* 1998;13:332-335

The Role of FDG PET/CT in a Patient with Larynx Cancer Who Developed Necrotizing Fasciitis Secondary to Tracheostomy Which is a Rare Complication

Trakeostomiye sekonder Çok Nadir Bir Komplikasyon Olan Nekrotizan Fasiit Gelişen Larinks Kanserli Hastada FDG PET/BT'nin Rolü

Ebru Bayar¹, Gonca Bural¹

¹ Department of Nuclear Medicine, İzmir Katip Çelebi University, Atatürk Research and Training Hospital, İzmir, Turkey

Necrotizing fasciitis (NF) is characterized with rapid involvement of soft tissues and fascias and could be fatal if not treated properly. Our patient had history of larynx cancer. He had a tracheostomy and developed NF of the neck and upper mediastinum which is a very rare complication of tracheostomy.

The patient was referred for a Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) scan after suspicion of residual lesion on follow up computed tomography (CT). On fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT images there was moderate increased uptake at the anterior glottic region, in line with residual disease. PET/CT scan showed progression of the NF involving the neck and upper mediastinum compared to the CT scan performed 10 days before. On PET/CT a new pulmonary abscess was also noted in the lower lobe of the left lung.

In our case FDG PET/CT played an effective role in the follow up of oncologic disorders. It was also useful in the follow up and treatment response of NF, which is a rare but potentially fatal infectious and inflammatory disorder. Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) could be preferred in the follow up of serious infectious conditions accompanying primary malignancy.

Key Words: *Necrotizing Fasciitis, 18F-FDG, PET / CT, Inflammation*

Nekrotizan fasiit (NF) fasya ve cilt altı yumuşak doku nekrozu şeklinde seyreden, hızla yayılan ve uygun tedavi edilmezse hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Larinks kanseri olan vakamızda trakeostomi sonrasında boyun ve üst mediastinal bölgede çok nadir bir komplikasyon olan nekrotizan fasiit gelişmiş olup, takip bilgisayarlı tomografi (BT) kontrolünde larinkste rezidü şüphesi ile Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) çekilmesi için bölümümüze başvurmuştur. Yapılan fluorodeoksiglukoz (FDG) PET/BT de sağ anterior glottik bölgede rezidü lezyon ile uyumlu aktivite artışı izlenirken, 10 gün önce çekilen BT ile karşılaştırıldığında boyun ve üst mediasten bölgesinde izlenen nekrotizan fasiit ile uyumlu enfeksiyöz değişikliklerde progresyon olduğu da tespit edilmiştir. Ayrıca önceki BT de olmayan sol akciğer alt lobda pulmoner apse ile uyumlu görünüm izlenmiştir.

Vakamızda FDG PET/BT primer malign hastalığın takibinde faydalı olmuştur. Ayrıca trakeostomi sonrası gelişen, çok nadir bir komplikasyon olan, fatal seyredebilen NF'nin takibinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde etkin bir rol almıştır. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) maligniteye eşlik eden enfeksiyonun takibinde etkin bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar Sözcükler: *Nekrotizan Fasiit, 18F-FDG, PET/BT, İnflamasyon*

Nekrotizan fasiit (NF) is an infectious disorder characterized with rapid involvement of soft tissues and fascia, usually involves trunk, perineum, and lower extremities and rarely can occur in the head and neck region. It characterized with high morbidity and mortality (1-3). There is infiltration of polymorphonuclear cells secondary to vascular thrombosis and obliteration (4). Necrosis of the subcutaneous fat causes air formation in the deep facial plans. Misdiagnosis or improper treatment may cause erosion of carotid artery, mediastinitis, thrombophlebitis of the

jugular vein, sepsis and aspiration pneumonia (5). Most common organisms causing NF are *E.coli*, *Proteus*, *Clostridium*, etc. and *aerobius* (6, 7). Early diagnosis is lifesaving in NF.

Computed tomography (CT) is the most sensitive method for the detection of gas due to soft tissue infections. It is also useful for the detection of extend of inflammation and follow up soft tissue involvement.

Received: March 03, 2017 • Accepted: June 22, 2017

Corresponding Author:

Ebru Bayar, M.D.

E-mail: ebruyucesoy1@yahoo.com

Phone: +90 532 645 66 25

Fax: ?????

Department of Nuclear Medicine, İzmir Katip Çelebi University, Atatürk Research and Training Hospital, İzmir, Turkey

Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG PET/CT) has a valuable imaging modality on the evaluation of both newly diagnosed and previously treated patients with head and neck cancer (8). Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG PET/CT) also has clinical value in suspected infection and inflammation. It can demonstrate the extent and severity of disease too. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG PET/CT) is a valuable diagnostic tool, therefore could be preferred in serious infectious conditions accompanying primary malignancy (9).

Our aim was to demonstrate and discuss the role of PET/CT in the clinical work up of a patient with larynx cancer who developed NF secondary to tracheostomy.

Case

A 66 year old male patient with history of larynx cancer had total laryngectomy surgery. The patient had an urgent tracheostomy prior the surgical excision of the primary tumor. Fifteen days after the removal of the primary tumor the patient had subcutaneous oedema starting from right neck, extending to the right anterior chest wall and had intermittent fever. There was pain, oedema, rubor and purulent flow around the tracheostomy site. The culture grew *Pseudomonas* and *coagulase-negative Staphylococci*.

Systemic examination and laboratory findings were supported infection. Patient had anaemia (Hb 8gm/dl), with leucocytosis (19 mg/dl), raised CRP (32 mg/dL), and ESR (36 mm Hg/ hr).

On CT scan there was air in the upper mediastinum, posterior to the sternum and the patient was diagnosed with mediastinitis and osteomyelitis of the right sternoclavicular joint. The patient could not have surgery as he was not stable. Patient had a PET/CT scan for staging of larynx cancer.

Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) images before and after antibiotherapy are given in Figure 1. In the upper anterior mediastinum immediately below the tracheostomy site there was increased metabolic activity in the soft tissue surrounding the proximal edges of both clavicles, bilateral first costasternal joints, bilateral sternoclavicular joints and the entire manubrium sterna. There were new air densities in the left sternoclavicular joint showing the progression of NF in comparison to CT 10 days ago. On the bone window there was evidence of cortical disruption and increased metabolic activity in the manubrium sterna indicating bone involvement secondary to the soft tissue infection. There was also disruption of the overlying upper mediastinal skin on the CT images to PET/CT with mild increased metabolic activity in the subcutaneous soft tissue (Figure 1 a,b initial scan before antibiotherapy).

Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) images of lung abscess before and after treatment are given in Figure 2. On the lung images there was a new, 36x24 mm soft tissue lesion in the periphery of the superior segment on the left lower lobe with central absence of metabolic activity and with high rim of surrounding FDG uptake (SUV max:6.9) in the entire periphery. This lesion was interpreted as an abscess with central necrosis (Figure 2 a,b initial scan before antibiotherapy).

Patient also had suspicion of residual/metastatic disease and referred for a PET/CT scan. PET/CT images before and after radiotherapy are given in Figure 3. On PET/CT scan there was no evidence of metastatic disease. But there was moderate activity (SUV max:5) at the anterior of the glottic region suspicious for residual disease (Figure 3 a,b initial scan before radiotherapy).

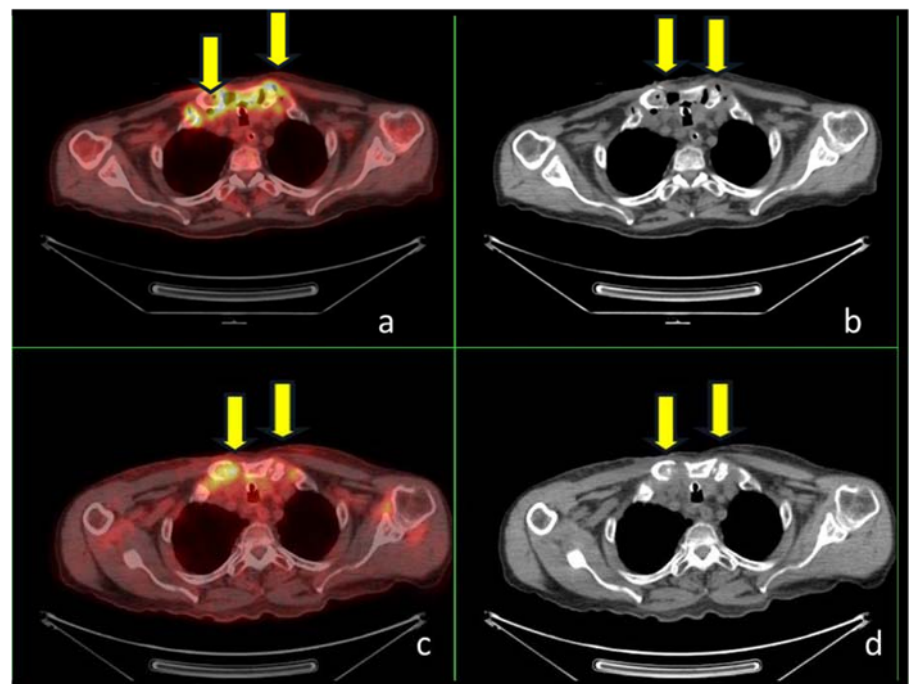


Figure 1. Axial CT and fusion slices of PET/CT at the level of upper mediastinum before treatment. There was high metabolic activity and air density related to NF in the upper mediastinum (arrow) and increased FDG uptake on fusion sternum and sternoclavicular joints suggestive of osteomyelitis (a,b).

Axial CT and fusion slices of PET/CT at the level of upper mediastinum after treatment. There has been complete resolution of air densities (arrow) and interval decrease in the metabolic activity of sternum and sternoclavicular joint, suggestive of response to treatment (c,d).

A combination of large spectrum antibiotic was started for the treatment of NF and pulmonary abscess. Laryngeal biopsy showed residual larynx tumor, therefore patient had radiation treatment to head and neck region.

There was complete remission of necrotizing fasciitis after treatment (Figure 1c,d,) and pulmonary abscess (Figure 2c,d) Laboratory finding and physical examinations were also normal simultaneously supporting our imaging findings. However residual disease persisted and showed progression (SUV max: 14) in the laryngeal area (Figure 3c,d) on PET/ CT.

Literature Review and Discussion

Nekrotizan fasiit (NF) is a life treating infection of the superficial fascia, usually spreads rapidly. The infection starts at a site of trauma which may be extensive or at the site of minor trauma (1,2).

Over 70 per cent of cases are recorded in people with at least one of the following predisposing clinical situations: immune suppression, diabetes, alcoholism/drug abuse/ smoking, malignancy, and chronic systemic diseases. People initially have signs of inflammation and fever. With progression of the disease, often within hours, tissue becomes progressively swollen, the skin becomes discoloured. Mortality rate may increase up to 73 per cent if there is delay in surgery or left untreated (10). Our patient had history of larynx cancer, as a predisposing factor. He had oedema, rubor and purulent flow around the tracheostomy and intermittent fever.

Computed Tomography (CT) criteria of soft tissue gas and collections of the fluid are valuable in evaluating suspected necrotizing fasciitis (11). On the CT images of our patient there was gas collection typical for NF in the soft tissue in the upper anterior mediastinum.

Magnetic resonance imaging (MRI) is the modality of choice for detailed evaluation of soft tissue infection but is often not performed for necrotizing fasciitis evaluation because its acquisition is time consuming and may delay treatment (12). In our case CT was preferred for diagnosis and follow up.

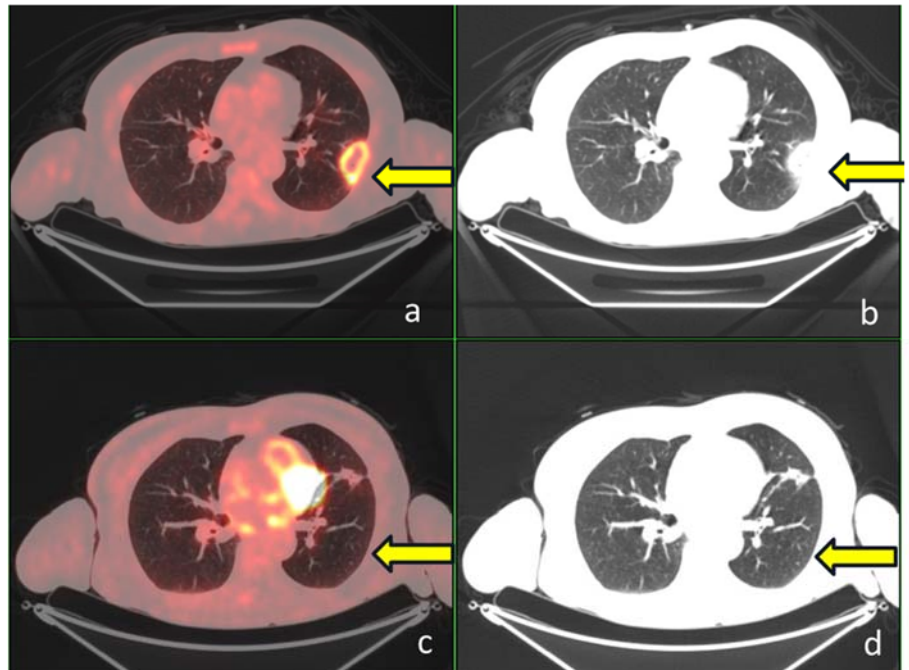


Figure 2. Axial CT and fusion slices of PET/CT on lung window setting before treatment. New lung abscess (arrow) in the superior segment of the left lower lobe is noted (a, b).

Axial fusion and CT slices on lung window setting after treatment. Interval complete resolution (arrow) of pulmonary abscess after treatment (c, d).

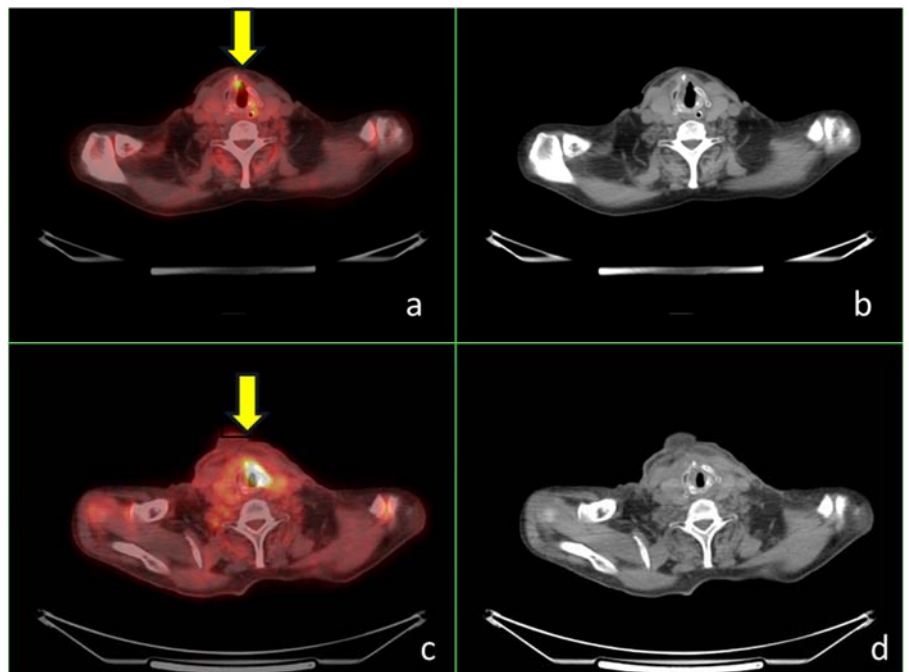


Figure 3. Axial CT and fusion slices of PET/CT at the level of glottic region on previous PET CT. Moderately increased activity (SUV max: 5) (arrow) was noted on the anterior glottic region suspicious for residual disease (a, b).

There has been interval increase in metabolic activity (arrow) in the same region (SUV max: 13.8) suggestive of residual disease (c, d).

A main superiority of PET/CT is its comprehensive imaging of the whole body in a single study and detects truly relapse and metastatic disease for malign lesions. Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) also provides metabolic information and anatomic localization together. So it is known a valuable imaging modality for staging, and assessment of response to therapy for malignancies. Since tumor cells have a higher affinity for glucose than normal cells and use glycolysis as their primary mechanism of metabolism, fluorodeoxyglucose (FDG), a glucose analogue accumulates in tumor cells and can be detected by the scanner (9). In this subject who had a surgery for larynx cancer, a hyper metabolic region was noted in the region of larynx suspicious for residual disease on staging FDG PET/CT. There was no evidence of metastatic disease elsewhere. On PET/CT images after radiotherapy progression of residual disease was noted.

Studies have demonstrated that PET/CT with the glucose analogue (FDG) holds great potential in the evaluation of infection and aseptic inflammation disease and thereby, can be of significant value in managing these benign but concomitant disorders to malignancies (9, 13). Under the basis for FDG uptake in the inflammatory cells,

overexpression of GLUT-1 subtype in the stimulated macrophages, neutrophils, and lymphocytes (9).

Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG PET/CT) can detect the extend of infection or inflammation simultaneously with the changes noted on conventional anatomical imaging modalities. Also FDG PET/CT can determine severity of disease, confirm sites for tissue sampling and evaluate therapy response.

Our subject with larynx cancer developed NF secondary to tracheostomy. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG PET/CT) was able to determine the extent of this benign but potentially fatal disease. A new region of pulmonary abscess was also detected as an incidental finding, which did not exist on the CT images performed 10 days ago.

There is limited publish reports of NF association in patient with malignancy (14, 15). One was found about necrotizing fasciitis defined by FDG PET/CT imaging in a patient with acute myeloid leukaemia (16). There is no published data on FDG PET/CT and NF with tracheostomy.

Tracheostomy performed on the patient for larynx cancer which later was complicated with NF of the neck and upper mediastinum. He was referred for a PET/CT scan for suspicion of recurrent disease and metastases. Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) not only detected relapsed tumor at laryngeal area but also showed the progression of NF and detected a new pulmonary abscess in the left lung.

Conclusion

In this case; FDG PET/CT was helpful in the follow up malignant disorder and was useful in the follow up of superficial soft tissue inflammation / infection. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG PET/CT) determined the new pulmonary abscess.

While FDG PET CT allows whole body scan it is possible to detect different pathologies other than initial area to be studied. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG PET/CT) is a useful imaging modality therefore could be preferred in the follow up of serious infectious conditions accompanying primary malignancy.

REFERENCES

- 1- Vayvada H, Demirdöver C, Menderes A, et al. Necrotizing fasciitis: diagnosis, treatment and review of the literature. *Turkish Journal and Emergency Surgery* 2012;18(6): 507-513.
- 2- Fichev G, Kostov V, Marina M, Tzankova M. Fomier's gangrene: a clinical and bacteriological study. *Anaerobe* 1997;(3): 195-197.
- 3- Libanore M, Merlo R, Borin M, et al. *Listeria Monocytogenes*: an uncommon pathogen of cervical necrotizing fasciitis. *B-ENT* 2016;12(3): 245-247.
- 4- Stamenkovic I, Lew PD. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis. The use of frozen-section biopsy. *N Engl J Med* 1984;(310): 1689-1693.
- 5- Lee JW, Immerman SB, Morris LG. Techniques for early diagnosis and management of cervicofacial necrotizing fasciitis. *J Laryngol Otol* 2010;(124): 759-764.
- 6- Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB 3rd. Modern concepts of the diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis. *J Emerg Med* 2010;(39): 261-265.
- 7- Fayad LM, Carrino JA, Fishman EK. Musculoskeletal infection: role of CT in the emergency department. *Radio Graphics* 2007;(27): 1721-1735.
- 8- Fleming AJ, Jr, Johansen ME. The clinician's expectations from the use of positron emission tomography/computed tomography scanning in untreated and treated head and neck cancer patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;(16): 127-34.
- 9- Jamar F, Buscombe J, Chiti A et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2013;(54): 647-658.
- 10- Trent JT, Kirsner RS - "Necrotizing Fasciitis". *Medscape* 2002;11-21.
- 11- Turecki MB, Taljanovic MS, Stubbs AY, et al. Imaging of musculoskeletal soft tissue infections. *Skeletal Radiol* 2010;(39): 957-971.
- 12- Kim KT, Kim YJ, Lee JW, et al. Can necrotizing infectious fasciitis be differentiated from nonnecrotizing infectious fasciitis with MR imaging? *Radiology* 2011 Jun; 259 (3): 816-824.
- 13- Basu S, Torigan D, Alavi A. The role of modern molecular imaging techniques in gastroenterology. *Gastroenterology* 2008;(135): 1055-61.
- 14- Duncan BW, Adzick NS, deLorimier AA, et al. Necrotizing fasciitis in two children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Surg* 1992 May; 27(5): 668-71.
- 15- Lou J, Low CH. Necrotizing fasciitis in leukaemic children. *Ann Acad Med Singapore* 1990 Mar;19(2): 290-4.
- 16- Padma S, Sundaram PS, Shagos GS, Kumar S. Unsuspected early necrotizing fasciitis identified by 18F-FDG PET imaging in a patient with acute myeloid leukemia. *Iran J Nucl Med* 2015;23(1): 53-55.

Ani İşitme Kayıplı Hastalarda Prognozu Belirlemede Kalorik Testin Değeri Var mı?

Do Caloric Test Results Affect the Prognosis of Sudden Hearing Loss?

Süha Beton¹, Muharrem Gerçeker¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada amaç ani işitme kaybı yakınması ile başvuran ve yatırılarak tedavi edilen hastalarda kalorik test sonuçlarının prognozu belirlemedeki önemi değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada yatırılarak tedavi edilen 23 ani işitme kayıplı hasta incelendi. Yaş, cinsiyet, etyoloji, eşlik eden tinnitus, vertigo, tedavi ve prognostik faktörler değerlendirildi. Tüm hastalara akustik nörinomu ekarte etmek için temporal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekildi. Hastalara kalorik test uygulandı. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası odyogramlar ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 41.2 ± 12.01 idi. Hastalarının ortalama başvuru süresi ani işitme kaybının ortaya çıkışından yaklaşık 9 gün sonra idi. Odyogramlara göre 8 (%34.8) hastada hafif, 2 (%8.7) hastada orta, 5 (%17.4) hastada ileri, 8 (%34.8) hastada total işitme kaybı vardı. Odyogram konfigürasyonlarına göre 4 (%17.4) hastada yükselen eğri, 1 (%4.3) hastada inen eğri, 10 (% 43.5) hastada flat, 8 (%34.8) hastada total tip odyogram saptandı. 14 (%60.9) hastada işitme kaybına tinnitus eşlik ederken 6 hastanın (%26.1) işitme kaybına vertigo eşlik etmekteydi. Hastaların tümü yatırılarak farklı kombinasyonlarda steroid, dextran, ürografin ve destek tedavisi ile tedavi edildi. Tedavi sonrası düzelme oranı % 48.3 olarak saptandı. 4 hastada (%17.4) kalorik testte patoloji saptandı. Bu hastalar aynı zamanda şiddetli vertigo tarifliyorlardı. Tedavi sonrası bu dört hastanın üçünde işitmede düzelme olurken 1 hastada işitmede düzelme olmadı.

Sonuç: Kalorik test patolojisi olan grup ile, patoloji olmayan grup arasında düzelme oranı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Sözcükler: **Ani İşitme Kaybı, Kalorik Test, Prognoz**

Aim: The aim of this study is to evaluate the prognostic value of caloric test results in patients with sudden hearing loss.

Material-Method: We evaluated 23 patients with sudden hearing loss who were hospitalized. Age, sex, etiology, accompanying pathologies and prognostic factors were examined. Temporal Magnetic Resonance Imaging (MRI) was used to exclude all patients with acoustic neuroma. Audiological assessment of the patients were performed before and after treatment and also caloric tests were performed to all of the patients.

Results: The mean age of patients were 41.2 ± 12.01 and the mean covering of disease was found to be 9 days. According to the pure-tone audiograms of the patients at administration to our clinic with sudden sensorineural hearing loss, 8 patients (34.8%) had mild sensorineural hearing loss, 2 (8.7%) had moderate sensorineural hearing loss, 5 (21.7%) had severe sensorineural hearing loss and 8 (34.8%) had profound sensorineural hearing loss. According to the configurations of the audiogram, 4 cases (17.4%) had up-sloping type, 1 (4.3%) had down-sloping type, 10 (60.9%) had flat type, and 8 (34.8%) had total hearing loss. Type 14 patients (60.9%) had tinnitus, and 6(26.1%) had vertigo. The treatment protocol included different combinations of bed rest, salt restriction, steroids, plasma expander dextrans and urografin administration. Complete recovery was achieved in 48.3 % of the patients. Four patients (17.4%) had positive caloric test pathology. These patients also had vertigo. Three of these patients had perfect hearing recovery after treatment.

Conclusion: We found no significant difference between groups of those with a positive caloric test and negative caloric test.

Key Words: **Sudden Hearing Loss, Caloric Test, Prognosis**

Geliş Tarihi : 28.01.2017 • Kabul Tarihi: 24.03.2017

İletişim

Yrd.Doç.Dr.Süha Beton

E-posta: shabeton@yahoo.com

Tel: 0312 508 20 30

Faks: 0312 310 63 71

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Ani işitme kaybı 3. günden daha kısa bir sürede, ardışık 3 frekansta, en az 30 dB'den fazla bir sensörinöral işitme kaybı gelişmesi şeklinde tanımlanabilir. İnsidansı yılda 5-10 bin kişide bir olarak tahmin edilmektedir. Genellikle 30-60 yaş arasındaki kişilerde görülür. Ani İşitme Kaybı (AİK) tüm sensörinöral işitme kayıplarının %1'ni oluşturur. Etiyolojik olarak olgunların çoğunda virüsler sorumlu tutulmaktadır. Diğer olası etyolojiler, vasküler patoloji, travma, neoplaziler, immün, toksik, metabolik, nörolojik nedenler, dolaşım bozuklukları ve iç kulaktaki membranöz rüptürdür. Sitomegalovirüs, kabakulak ve kızamıkcık virüsü en fazla üzerinde durulan viral ajanlardır (1). Kokleanın dolaşım bozukluklarının AİK yapabileceği hemen çoğu otörler tarafından kabul edilmekle birlikte bu tanıyı kesinleştirmek oldukça güçtür. Dikkatli bir hikaye ile %10-15 olguda sebep ortaya konulabilir (2).

Tedavide steroid tedavisi yanında koklear dolaşımı ve oksijenizasyonu düzeltmeye yönelik ajanlardan oluşan farklı protokoller uygulanmaktadır. Ani işitme kaybının tedavisinde etkili olduğu gösterilen tek tedavi, semptomların başlangıcından sonra mümkün olduğunca çabuk bir şekilde steroid tedavisine başlamaktır. Bu tedavide alınan yanıtları etkileyen ve prognozu belirleyen bazı faktörler vardır. Bunlar; başvuru anına dek geçen süre, vertigonun olup olmaması, işitme kaybının derecesi ve ayrıca odyogram eğrisinin konfigürasyonudur. Ancak çeşitli otörlerce bildirilen %65'e varan spontan düzelmelerinden dolayı medikal tedavinin prognoza etkisi tartışmalıdır (3-4). Bu çalışmada ani işitme kaybı yakınması ile başvuran ve yatırılarak tedavi edilen hastalarda elde edilen bulgular incelenmiş, bu hastaların klinik ve demografik özellikleri gözden geçirilmiş, kalorik test sonuçlarının prognozu belirlemede önemi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Kulak muayenesi normal, kulak ameliyatı geçirmemiş olan, akustik travma, ototoksik ilaç kullanım hikayesi ve nörolojik hastalığı olmayan iki yıl içerisinde 23 ani işitme kaybı tanısı alan hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu geçirip geçirmediği, diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıkları, sigara alkol kullanımının olup olmadığı, şikayetlerine tinnitus, vertigo bulantı kusma gibi semptomların eşlik edip etmediği sorgulandı. Hastalara rutin kulak burun boğaz muayeneleri yapıldıktan sonra hastalar dahili ve nörolojik muayeneden geçirildi. Rutin kan biyokimyası alındı. Akustik nörinom tanısını ekarte etmek için tüm hastalara temporal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekildi. Hastaların işitmelerini değerlendirmek için tedavi öncesi ve sonrası hastalara saf ses ve konuşma odyometrisi yapıldı. Saf ses odyometri, odyoloji ünitesinde akustik olarak tam izole kabinde, C520 kalibrasyon cihazı ile kalibre edilmiş klinik odyometre cihazları (Interacoustic AC40, di) ile sinyaller kulaklıkla (TDH 39) verilerek yapıldı. İşitme eşikleri 125 Hz'den başlayıp 8 kHz'e kadar ölçüldü. Saf ses ortalamaları (SSO) hesaplandı. Elde edilen odyogramlar yüksek frekanslarda kayıp (inen eğri odyogram), bütün frekanslarda kayıp (flat odyogram), düşük frekanslarda kayıp (yükselen eğri odyogram), total kayıp olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Konuşma odyometrisinde mikrofondan canlı olarak odyometrist sesi verildi. Konuşmayı alma eşiği (Speech reception threshold-SRT), konuşmayı ayırtma oranı (KAO) elde edildi. SRT, hastaya okunan kelimelerin %50'sini anlayabildiği en küçük değerdir, ve hava yolu eşiklerinin ortalamasının 10 dB üzerinde test başlatıldı. Altı kelime okundu ve tekrarlaması istendi. Eğer 3 tanesini doğru olarak cevaplarsa ses şiddeti 5 dB azaltıldı. Hasta 3'ten daha az kelimeyi doğru söyleyene kadar 5 dB'lik azaltmalara devam edildi. Hasta 3'ten daha az kelime söylediğinde ses

şiddeti 5 dB arttırılmaya başlandı. Tekrar 3 kelime veya daha fazlasını doğru söyleyebildiği ses şiddeti konuşmayı alma eşiği olarak kabul edildi. konuşmayı ayırtma oranı (KAO), Türkiye'de kullanılan tek heceli kelime listesi kullanılarak saptandı. Canlı mikrofondan odyometrist tarafından tek heceli kelime listesi okunarak hastadan tekrar etmesi istendi. Okunan 25 kelimeden kaç tanesinin doğru söylendiği sayılarak KAO belirlendi. Tüm hastalarda spontan nistagmus ve provokasyon nistagmus araştırıldı, tedavi öncesi hepsine bitermal kalorik test uygulandı. Hastalar hospitalize edilerek tedaviye başlandı. Hastalara 1mg/kg iv prednol başlanarak doz azaltılarak kesildi. Ek olarak 100mg pentoksifilin 3*1 iv, 250cc dextran 2*1 iv ve vitamin kompleksi 1*1 po uygulandı. Hastaneden taburcu edildikten sonra tinnitus ve/veya vertigo şikayeti olan hastalara vasküler mikrosirkulasyonu artırmak amacı ile oral 3*1 betahistin HCL başlandı. Pentoksifilin ve dextran tedavisi 5 veya 10 gün kullanıldı. Beş ve 10 günlük tedavi sonrası hastaların odyometrik tetkikleri tekrarlandı. Tedaviye verilen yanıtların değerlendirmesinde başlangıçtaki işitme düzeylerine göre %70 ve üzerinde olan düzelmeler tam iyileşme olarak kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar ki-kare formülüne göre yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 23 hastanın 14'ü (%61) erkek, 9'u (%39) kadındı. Yaşları 22-63 olan hastaların yaş ortalaması 41.2± 12.01 idi. Hastaların 10'unda (%43.5) işitme kaybı sağda, 13'ünde (%56.5) solda idi. Hiçbir hastanın işitme kaybı bilateral değildi. Bir hastada işitme kaybı yüksek frekansları (inen eğri odyogram), 10 hastada tüm frekansları (flat tip odyogram), 4 hastada düşük frekansları (çıkın tip eğri odyogram) tutmakta idi. Sekiz hastada işitme kaybı total idi (Tablo 1). Timpanometri tetkikinde tüm hastalarda tip A timpanogram elde edildi. Hastaların çekilen temporal MRG'lerinde patoloji saptanmadı.

Tablo 1: Olguların Odyogram Tiplerine Göre Oranları

Odyogram Tipleri	N=Olgu sayısı	%
Flat	10	43.5
Yükselen Eğri	4	17.4
İnen Eğri	1	4.3
Total	8	34,8

Yedi hastada ani işitme kaybı gelişiminden bir hafta-on gün kadarki dönemde üst solunum yolu enfeksiyonuna rastlandı. 4 hastada HT, 3 hastada DM, 3 hastada koroner arter hastalığı vardı (Tablo 2) Tedavi sonucunda 1 hastada işitmede düzelme olurken 12 hastada düzelme olmadı. Total işitme kaybı olan hastalarda düzelme olmadı. İnen tip eğri ve çıkan tip eğri odyogram olan hastalarda düzelme olurken, flat tip odyogram olan 10 hastanın altısında (%60) düzelme oldu. Olguların işitme kaybı derecesine göre oranları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Olgulara Eşlik Eden Kronik Hastalıkların Oranları

Hastalık	N=Olgu sayısı	%
Diabetes Mellitus (DM)	3	13
Hipertansiyon (HT)	4	17.4
Koroner Arter Hastalığı	3	13
Total	10	43.4

Tablo 3: Olguların işitme kaybı derecesine göre oranları

İşitme kaybı derecesi	N=Olgu sayısı	%
Hafif	8	34.8
Orta	2	8.7
İleri	5	21.7
Çok ileri	8	34.8

Hastalara, işitme kaybının meydana gelmesinden ortalama 9 ± 8.47 günde tedaviye başlandı. Tedaviye en erken 1.gün başlanırken en geç 25.ci gün başlandı. Tedaviye 5.gün ve öncesinde başlananlar ile 5 günden sonra başlananların tedavi sonrası işitme kazançları karşılaştırıldığında iyileşme oranları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Eşlik eden semptomlar Tablo 4'de özetlenmiştir. Tinnitus olan 14 hastanın (%60.9), 10'unda tedavi sonrası düzelme saptandı. Bu oran istatistiksel olarak anlamsız saptandı. (p=0.007)

Hastaların 6'sında (%26.1) (Tablo 4) işitme kaybına vertigo eşlik ediyordu. Tedavi sonrası 3 hastada düzelme saptandı. Ancak bu oran istatistiksel olarak anlamsızdı. (p=0.636)

Tablo 4: Olgulara Eşlik Eden Semptomların Oranı

SEMPTOM	N=Olgu sayısı	%
Tinnitus	14	60.9
Vertigo	6	26,1
Bulantı-Kusma	1	4,3
Baş ağrısı	1	4,3
Eşlik eden Semptomu Olmayan	1	4,3
Total	23	100

Hastalara uygulanan kalorik test sonucu 4 hastada aynı kulakta patoloji saptandı. Odyogram tiplerine göre bu 4 olgunun 2'sinde flat, 1'inde total ve 1'inde yükselen eğri tipinde odyogram gözlemlendi (Tablo 5). Kalorik teste patoloji saptanan bu 4 olgunun tedavi sonrası 3'ünde işitme kaybında düzelme olurken bir hastada düzelme olmadı. Bu oran istatistiksel olarak anlamsız idi (p=0.416). Dört hastanın 3'ünün şikayetlerine vertigo da eşlik etmekteydi. Tedavi sonrası 2 hastanın vertigo şikayetlerinde gerileme olurken 1 hastanın vertigosunda azalma saptandı ancak tamamen düzelmedi. (Hastanın 1. ay kontrolünde vertigosu geriledi). İşitmesi düzelmeyen hastanın işitme kaybı total idi.

Tablo 5: Patolojik Kalorik Testi Olan Olguların Odyogram Tipleri

Odyogram tipi	N=Olgu sayısı	%
Total	1	25
Flat	2	50
Yükselen Eğri	1	25

Ateroskleroza olan 3 hastanın tedavi sonrası birinde düzelme saptanırken, HT'ü olan 4 hastanın ve DM'ü olan 3 hastanın birinde düzelme saptandı. Bu düzelme oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Olguların 5'inin anamnezinde sigara kullanımı ve 7'sinde ise yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu (ÜSYE) vardı (Tablo 6). ÜSYE anamnezi olan 7 hastanın 2'sinde düzelme olmadı. İşitmede düzelme olmayan 2 hastanın işitme kaybı total idi.

Hastaların alınan anamnezlerinde 2 hastada genel anestezi sonrası işitme kaybının meydana geldiği gözlemlendi. Bu iki hastanın tedavi sonrası işitmeleri düzeldi. Anamnezde guatr öyküsü olan 2 hastanın bir tanesinde düzelme olurken diğer hastada düzelme olmadı. Anamnezde venöz yetmezliği olan bir hastanın tedavi sonrası işitmesinin düzeldiği gözlemlendi.

Tablo 6: Olgularda Risk Faktörü Oranları

Risk Faktörleri	N=Olgu sayısı	%
Sigara	5	21.7
Alkol	1	4.3
Yorgunluk/Stres	1	4.3
ÜSYE	7	30.4
Risk Faktörü Olmayan	9	39,1
Total	14	94

Tartışma

Otolaringolojinin acilleri arasında yer alan ani işitme kaybı, her yaşta görülebilmesine karşın genellikle 30 ile 60 yaşları arasında daha sık görülür (3). Olgularımızda yaş ortalaması 41.2 olup literatürle uyumluydu. Olgularımızda olduğu gibi geniş serilerde de kadın ve erkekte görülme sıklığı yaklaşık olarak birbirine eşittir. %25 ile 30 hasta ani işitme kaybı gelişmeden yakın zaman önce bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiğini bildirmektedir. Yirmüç olgumuzdan yedisi (%30.4) hastalıktan bir hafta önce bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiğini bildirmiştir. Bu önemli oranlar etiolojide viral etiolojii desteklese bile, geri kalan büyük orandaki hasta grubunu açıklamamaktadır. Vasküler patolojilerin ve iç kulaktaki membranöz rüptürün de rolü olduğu düşünülmektedir (5,6).

Ani işitme kayıpları genellikle tek kulakta görülür ve her iki kulağı eşit oranda tutar. Bilateral görülme oranı Shaia ve Sheehy'nin 1220 olguluk serisinde %4, Van Dishoeck ve Bierman tarafından ise 119 olguda %17 olarak bildirilmiştir (7). Olgularımızda ise bilateral ani işitme kaybı bulunmuştur. Total işitme kaybı ise %34.5 olguda gözlemlenmiştir

Akustik nörinomlu olguların %10'unun AİK ile başvurduğu ve AİK'li olguların %1-2'sinde akustik nörinom saptanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kliniğimize başvuran olgularda MRG ile değerlendirilme yapılmış ve akustik nörinom ve diğer muhtemel retrokoklear patolojiler ekarte edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde akustik nörinom ve başka intrakraniyal patoloji saptanmadı. Ayrıca bazı AİK serilerinde bazı olguların daha sonra ortaya çıkan semptomlarla Meniere hastalığı tanısı aldıkları bildirilmiştir (8,9). Meniere hastalığı tanısı alan olgularımız çalışmadan çıkartılmırlardır.

Prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri başlangıçtaki işitme kaybının düzeyidir. Daha önceki çalışmalarda, başlangıçtaki işitme düzeyinin ileri olmasının prognozu olumsuz etkilediği bildirilmiştir (7-10). Çalışmamızda başvuru anında hafif işitme kaybı olan 8 hastanın 7'sinde düzelme olurken çok ileri derecede işitme kaybı olan 8 hastada ise düzelme olmadı. Çalışmamızdaki bu bulgular da işitmelerdeki düzelme oranlarının, 90 dB ve üzeri işitme kaybı olanlarda anlamlı şekilde daha az bulunması da bu bulguları desteklemektedir. Elde ettiğimiz verilere göre eğer hastanın başlangıç işitme kaybı ileri düzeyde ise tedaviye vereceği yanıt oranının da düşük olması beklenebilir.

Hastanın başvuru süresi de prognozu etkilemektedir. Genellikle kabul gören görüş ani işitme kaybı semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 7-10. gün içinde tedaviye başlanan hastalarda iyileşmenin daha iyi olduğudur. Erken dönemde başvuran hastalar arasında günler içinde bir fark olup olmadığını inceleyen Sano ve ark (8) ise, 547 hastalık serilerinde ilk 8 gün içinde günler arasında korelasyon bulamamışlardır. (10). Bizim çalışmamızda da 3 günden önce gelenlerle 3 günden sonra gelenler kıyaslandığında, iyileşme oranları

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Burada kritik sınır 7 gün olarak kabul edilmektedir.

Ortalama %40 hastada görünen vertigonun genellikle kötü prognaza ve iç kulak hasarının şiddetine işaret ettiği belirtilmektedir. Yamamoto ve ark. (9) nistagmus olan ve olmayan hastaları kıyasladığında iyileşme açısından bir fark tespit etmemişlerdir (9). Laurikainen ve ark (11) ise 80 hastalık çalışmalarında bitermal kalorik testde anormal bulguları olan hastalarda diskriminasyon skorlarındaki iyileşmenin kötü olduğu, ancak işitme düzeyleri hakkında yol gösterici olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kalorik testlerinde patoloji saptanan 4 hastanın diğer hasta grubu ile karşılaştırıldığında işitme düzeyleri arasında fark saptanmadı. Bu hastaların prognozu diğer hastaların prognozu ile kıyaslandığında arada anlamlı fark saptanmadı. Vertigosu olan hasta oranının %26.1 olduğu çalışmamızda kalorik testte patoloji olan ve olmayan gruplar arasında iyileşme oranlarında anlamlı bir fark elde edilmedi. Fakat vertigoya en çok ileri işitme kaybı olan hastalarda rastlandı ve gerileme %50 oranında görüldü.

Daha önceki çalışmaların değerlendirilmesi ve çalışmamızdan elde edilen verilere göre ani işitme kayıplı hastanın başlangıç işitme düzeyi 90 dB ve üstünde ise prognozunun iyi olmadığı, her ne kadar tedaviye erken başlamak önemli ise de 7. güne kadar bunun prognoza çok etki etmediği görüşü desteklenmektedir (12). Bizim çalışmamızda vertigonun daha çok ileri işitme kayıplarına eşlik etmesi nedeni ile kötü prognaza katkısı olduğu gözlenmiştir.

Literatürde, çocuklarda ve ileri yaşta hastaların prognozunda daha kötü olduğunu vurgulayan yayınlar mevcuttur. Hastalığa eşlik eden şiddetli vertigonun ve odyogram türünün prognozu

olumsuz etkilediği ve yükselen tip odyogramların, alçalan tip odyogramlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu vurgulanmaktadır (13). Bizim çalışmamızda yükselen tip odyogramı olan 4 hastanın ve alçalan tip odyogramı olan 1 hastanın tümünde tedavi sonrası düzelme olurken flat tip odyogramı olan 10 hastanın 6'sında düzelme oldu. Odyogram konfigürasyonu total işitme kaybı 8 olgumuzun literatür ile uyumlu düzelme oranının diğer gruplarla kıyaslandığında daha kötü olduğu gözlemlendi.

Tedaviye erken zamanda başlanması önerilmektedir. Özellikle ilk 10 günden sonra uygulanan tedavilerde başarı oranı ilk 10 gün içinde uygulanan tedavilere göre daha düşüktür. İkinci haftadan sonra uygulanacak olan tedavinin anlamlı olmadığı, bu süre zarfında aktif hastalığın gerilediği ve hasarın kalıcı hale geldiği belirtilmektedir (14). Çalışmamızda ilk 5 gün içinde tedaviye alınan olgularda düzelme oranlarının, 5 günden sonra başlananlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak fark saptanmadı

Sonuç

Yapılan çalışmalar ve sonuçlarımız ele alındığında, başlangıçtaki işitme kaybının şiddetinin tedaviyi olumsuz yönde etkilediği görülmektedir. Kalorik testin AİK hastalarda prognozu belirlemede önemi olmadığı saptandı ancak bunun için daha geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır. İdyopatik AİK olgularında etyolojinin bilinmemesi, belirli iyi prognostik faktörlere sahip olgularda spontan iyileşmenin oldukça sık olarak görülmesi, AİK'nin yıllık insidansının nispeten düşük olması ve buna bağlı olarak kontrol grubu içeren prospektif çalışmaların az olması uygulanan tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini ve bu konudaki çalışmaların kabulünü zorlaştırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Byl M.Frederick. Sudden hearing loss eight years experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope*. 1984;94: 647-661.
2. Moskowitz Dan., Lee K, J. Smith Wh. Steroid use in idipathic sudden sensory hearing loss. *Laryngoscope* 1985; 94:664-666.
3. Babin RW. Effects of Aging on the Auditory and Vestibular Systems. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. St Louis: Mosby Year Book, 1993: 3020-3030.
4. Wilson R.W, Gulya J. Sudden sensory hearing loss. In: Cummings CW, Adam JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. St Louis: Mosby Year Book, 1993:3103-3112.
5. Perlman HB, Kimura R , Fernandez C. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope*. 1959; 69: 591-613.
6. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1984; 94: 664-666.
7. Shaia FT, Sheehy JL. Sudden sensori-neural hearing impairment: a report of 1,220 cases. *Laryngoscope*. 1976 ;86:389-398.
8. Sano H, Okamoto M, Shitara T, et al. Hearing recovery and its process from the time of onset in sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl* .1996; 524: 36-38.
9. Yamamoto M, Kanzaki J, Ogawa K, et al. Hearing recovery and vestibular symptoms in patients with sudden deafness and profound hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl*.1994; 514: 41-44.
10. Linssen O, Schultz-Coulon HJ. Prognostic criteria in sudden deafness. *HNO*.1997; 45: 22-29.
11. Laurikainen E, Aantaa E, Kallinen J. Electronystagmographic findings and recovery of cochlear and vestibular function in patients suffering from sudden deafness with a special reference to the effect of anticoagulation. *Audiolog*. 1989; 28: 262-267.
12. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1984; 94(5 Pt 1): 664-666.
13. Grandis JR, Hirsch BE, Wagener MM. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1993; 14: 183-185.
14. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986; 243: 1-15.

Thoracoscopic Cystostomy of Pulmonary Hydatid Cyst in Children

Çocuklarda Akciğer Kist Hidatiğinde Torakoskopik Kistostomi

Ufuk Ateş¹, Ergun Ergün¹, Gülnur Göllü¹, Aydın Yağmurlu¹, A. Murat Çakmak¹, Hüseyin Dindar¹, Meltem Bingöl-Koloğlu¹

¹ Ankara University Medical Faculty, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

Amaç: Ekinokok enfeksiyonu dünyada; özellikle de Akdeniz ülkelerinde önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. İnsanlardaki ekinokok enfeksiyonlarında akciğer, ikinci en sık etkilenen organdır. Bu enfeksiyon çocuklarda da görülebilir ve tedavi bazen zor olabilir. Çocuklarda küçük akciğer kist hidatikleri medikal tedaviye olumlu cevap verir. Büyük ve komplike kistlerde ise yaklaşım cerrahidir. Çocuklardaki akciğer kist hidatiklerinde günümüzde uygulanan cerrahi tedavi torakotomi ile kistostomi ve kapitonaj gibi parankim koruyucu cerrahi işlemlerdir fakat torakoskopik cerrahi deneyimi çocuklarda sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, çocuklarda akciğer kist hidatiklerinde torakoskopik cerrahi deneyiminin sunulmasıdır.

Hastalar ve yöntem: 2008 ve 2016 yılları arasında akciğer kist hidatiği nedeniyle torakoskopik kistostomi yapılmış olan çocukların tıbbi kayıtları gözden geçirildi. Medikal tedaviye karşı semptomatik olan ve kist çapı 6 cm'nin üzerinde olan hastalara cerrahi tedavi önerildi. Hastalarda kistostomi, germinatif membranın çıkarılması ve hava kaçağının önlenmesi gibi parankim koruyucu cerrahi uygulandı. Akciğer kapasitesini kötüleştirme riski nedeniyle kapitonaj tercih edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 15 çocukta akciğer kist hidatiği nedeniyle 16 torakoskopik işlem gerçekleştirildi. Bir hastada bilateral komplike hidatik kist mevcuttu. Üç hastada (%20) hava kaçağının güvenli bir şekilde kontrol edilememesi nedeniyle mini torakotomiye geçildi. On iki çocukta işlem torakoskopik olarak tamamlandı. Torakoskopik olarak tamamlanan üç olguda (%25) uzamış hava kaçağı (1 haftanın üzerinde) gerçekleşti ve bu hastalardan birinde bronkopulmoner fistülü kontrol altına alabilmek için torakotomi yapıldı. Olgulardan birine akciğer kist hidatiği nedeniyle laparoskopik kistostomi ve kapitonaj uygulandı. Ortalama 60 aylık takipte rekürrens saptanmadı ve hastaların takiplerinde problem izlenmedi.

Sonuç: Çocuklarda görülen komplike olmayan kist hidatik olgularında torakoskopik kistostomi önerilse de komplike kist hidatiklerde torakoskopik wedge rezeksiyon önerilmektedir. Bronşial hava kaçaklarının kontrolünde zorlanırsa mini torakotomiye geçilebilir.

Anahtar Sözcükler: *Çocuk, Hidatik Kist, Torakoskopi*

Aim: Echinococcosis is still an important health problem throughout the world, particularly in the Mediterranean area. In humans, the lungs are the second most commonly affected sites. The disease may affect children and its treatment may be challenging. In children, small hydatid cysts of the lungs respond favorably to the medical treatment. Surgery is the standard option for the treatment of large and complicated cysts. In current practice, thoracotomy and parenchyme-saving procedures such as cystostomy and capitonage remain the standard surgical approach for pulmonary hydatid cysts in children. However, surgical experience with thoracoscopy is limited. The aim is to present the experience in thoracoscopic management of pulmonary hydatid cysts in children.

Patients and Methods: Medical records of children who underwent thoracoscopic cystostomy of pulmonary hydatid cysts between 2008- 2016 were reviewed. Surgical treatment was recommended for patients who remained symptomatic on medical treatment and when the cyst size was larger than 6 cm in diameter. Parenchyme-saving surgery was preferred which included cystostomy, removal of germinative membrane and control of air leaks. Capitonage was not preferred because of the risk of deterioration in lung capacity.

Results: Fifteen patients underwent 16 thoracoscopy procedures for pulmonary hydatid cysts. One of the patients had bilateral complicated pulmonary hydatid cysts. There were conversions to mini-thoracotomy in 3 (20%) procedures because the air leaks could not be controlled safely. The procedure was completed thoracoscopically in 12 patients. In thoracoscopically completed cases, prolonged air leak (over a week) occurred in 3 (25%) patients and one of them underwent thoracotomy to control bronchopulmonary fistula. One of the patients underwent laparoscopic cystostomy and capitonage for associated liver hydatid cyst. There were no recurrences during 60 months of mean follow-up time and no problem was observed during the follow-up period.

Conclusion: Thoracoscopic management is recommended in children with uncomplicated hydatid cyst. In complicated hydatid cysts, however, thoracoscopic wedge resection is recommended. If there is difficulty in controlling bronchial openings, mini-thoracotomy could be considered.

Key Words: *Children, Hydatid Cyst, Thoracoscopy*

Received: Dec 19, 2016 • Accepted: June 01, 2017

Corresponding Author:

Gülnur GÖLLÜ, Assist Prof,

E-mail: drggollu@yahoo.com

GSM: +90 505 502 56 97

Tel: +90 312 595 84 35

Fax: +90 312 595 58 23

Department of Pediatric Surgery Ankara University Medical Faculty 06100, Dikimevi, Ankara, TURKEY

Hydatid Disease (HD) is a parasitic disease, which is caused by *Echinococcus granulosus* (1,2). The infection is common in areas in which humans and carnivores are in contact consistently (3). It is endemic in Mediterranean Region, Middle East, South America, Australia, India, and the Balkans (4). HD is also a concerning problem in terms of public health for Turkey due to its incidence of 20/100,000, especially in eastern and southeastern parts of Turkey (3,5).

Hydatid Disease (HD) most frequently involves the parenchyma of the liver (55-75%); however some of the parasites escape through the microvascular barrier and reach the lung (15-40%) (1,6). There is no specific symptom for pulmonary hydatid disease (PHD). Symptoms are usually due to the size and complications of the cysts (6). The treatment should be scheduled after performing laboratory and radiologic tests and differentiating the diagnosis properly. Surgical treatment has remained the prevailing option in the management of HD although medical treatment and combination of medical and surgical treatment choices are also other options (6,7).

Thoracotomy and sternotomy are the classical surgical procedures but in last decade, minimal invasive surgery; video assisted thorascopic surgery (VATS) to speak specifically has become a

considerable alternative for these patients (4).

In this study, we aimed to present the retrospective data of surgical procedures and perioperative complications of PHD patients who have undergone thorascopic surgical procedures.

Patient and Methods

The study was performed in adherence to the Declaration of Helsinki. Charts of 15 patients who underwent thorascopic surgery due to PHD between 2008-2016 were retrospectively investigated. Surgery was recommended if the cyst size was larger than six cm and if the patients stayed symptomatic after medical treatment. Children who could not tolerate the operation, had hydatid cysts in more than two organs and whose parents did not allow the operation were considered as inoperable.

As our routine medical treatment, all of the patients received Albendazole. All patients were administered parenteral Ceftriaxone during induction of anesthesia. All 15 patients were performed thorascopic surgery after selective intubation. Selective intubation was performed in case of bronchial opening of the cyst, to prevent contralateral lung contamination. Right selective intubation was performed by

insertion of endotracheal tube into the right bronchus and left selective intubation was performed by a Fogarty catheter insertion to right bronchus with an insufflated balloon. Children were positioned lateral decubitus position and made sure that the cyst side was up. CO₂ insufflation was performed with 6-8 mmHg pressure. A 4 mm, 30-degree lens camera (Karl Storz Endoscopy, Tuttlingen, Germany) was used. Working ports (3-5mm) were inserted to thorax. A sponge with iodine was placed surrounding the cyst to prevent intrathoracic infection. The different stages of the procedure were the same as in open surgery: cystostomy; removal of germinative membrane; control of air leaks. When excising the lung hydatid cyst; after the cystostomy, germinative membrane was removed. After cystostomy, germinative membrane was totally removed by an endobag (Figure 1 and Figure 2). Then the air leaks were controlled by filling the thoracic cavity with sterile saline solution after deflating the fogarty. Air leaks were controlled with intracorporeal 3/0 or 4/0 poliester sutures. Chest tube was inserted after the control of thoracic cavity.

Patient demographics, surgical procedure, perioperative complications, chest tube removal time, hospital stay and recurrence rates were evaluated.

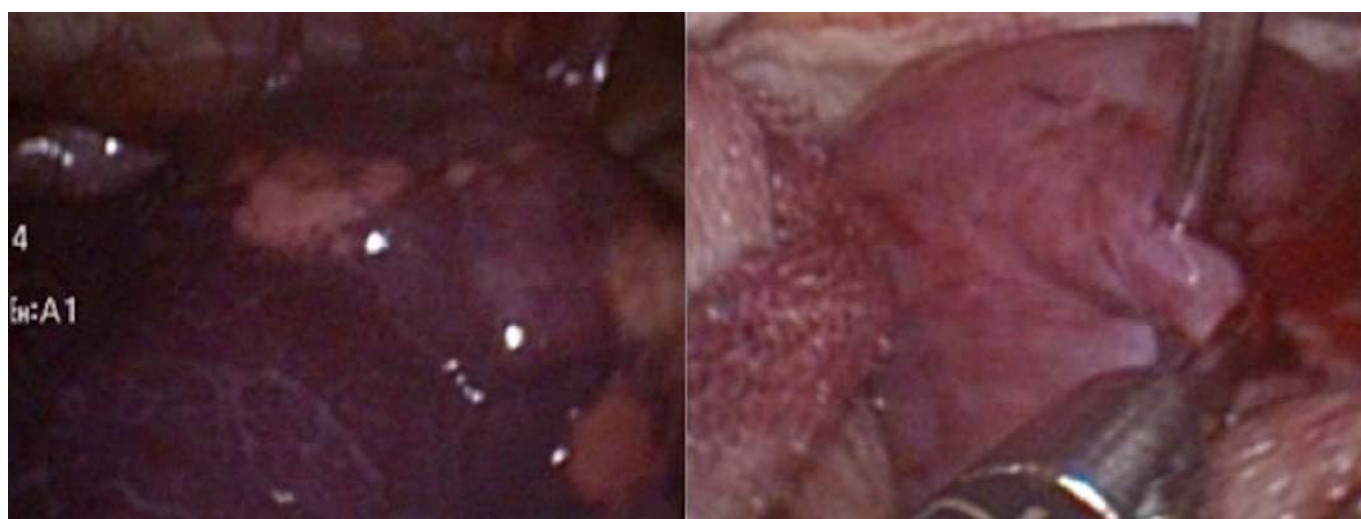


Figure 1: Thorascopic cystostomy

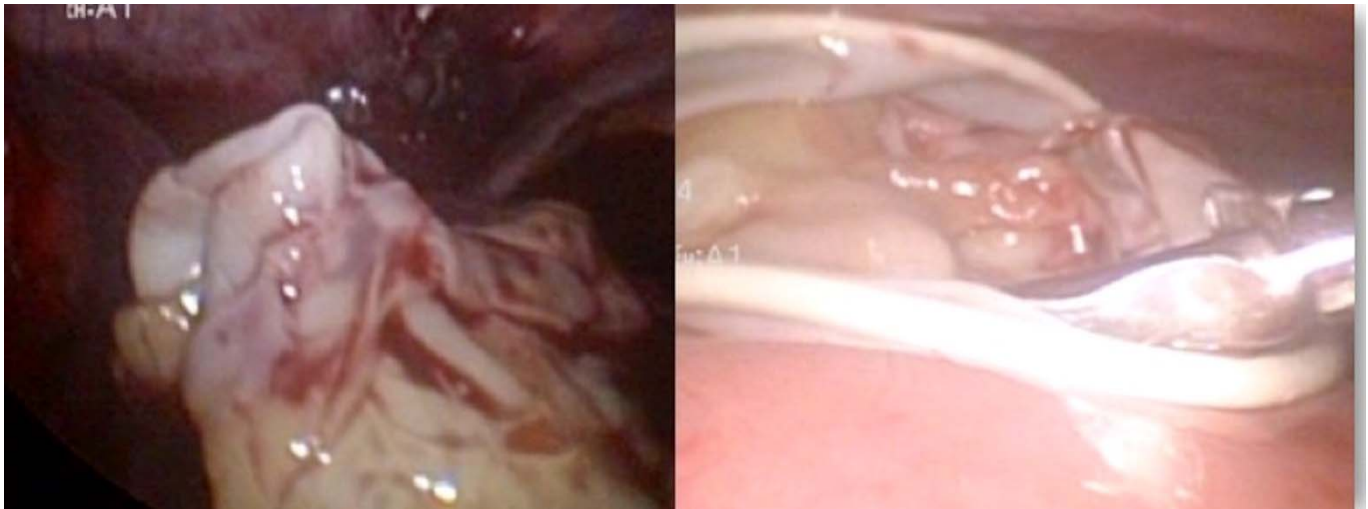


Figure 2: Germinative membrane removal

Results

Between 2008 and 2016, fifteen patients with PHD have undergone 16 thoracoscopic procedures. Patients' demographic data, symptoms, blood tests, radiologic tests, surgical

procedures and outcomes were analyzed (Table 1). Eighty percent of the patients (n=12) were male and 20% of them (n=3) were female. The median age was 10 (3-16) years. Fourteen children were symptomatic and one of them was asymptomatic. Out of these 15 patients, 67% of them

(n=10) had cough, 33% of patients (n=5) had sputum, 27% of patients (n=4) had fever and 20% of patients (n=3) had dyspnea. Seventy-three percent of the patients (n=11) had eosinophilia and 73% of them (n=11) had positive hemagglutination test for echinococcosis.

Table 1: Patients' demographic data, symptoms, blood tests, radiologic tests, surgical procedures and outcomes

Patient	Age (year)	Sex	Symptom	Eosinophilia	HCHT	Surgery	Cyst Location (lobe)	Cyst Size (cm)	Complication	ChestTube Removal (day)	Hospital Stay (day)	Recurrence
1	5	M	Dyspnea, Cough, Sputum	-	+	T/S	Left Lower	10x5	-	4	8	-
2	11	M	Cough	+	-	T/S	Left Lower	6x5	-	3	5	-
3	3	M	Cough	-	-	T/S	Left Lower	7x4	-	2	4	-
4	9	F	Cough, Fever, Sputum	-	+	T/S-MT, WR	Right Lower	8x6	Conversion to MT	4	8	-
5	10	M	Cough,	+	+	T/S	Right Lower	6x3	-	3	6	-
6	10	F	Cough, Fever, Sputum	+	+	Bilateral T/S	Right and Left Lower	7x5	-	8	14	-
7	13	M	Cough	+	+	T/S-MT, WR	Left Lower	9x7	Conversion to MT	4	6	-
8	14	M	Recurrent URTI	+	+	T/S	Right Upper	6x5	-	14	16	-
9	11	M	Dyspnea, Cough, Sputum	+	+	T/S	Right Lower	10x8	Prolonged Air Leak, Thoracotomy, 1 month later	34	40	-
10	10	F	Fever	+	+	T/S	Left Upper	6x5	Prolonged Air Leak	17	18	-
11	16	M	Cough	-	+	T/S	Right Upper	8x7	Prolonged Air Leak	30*	15	-
12	8	M	Recurrent URTI	+	+	T/S	Right Upper	6x4	-	8	12	-
13	6	M	Asymptomatic, investigated after liver HD	+	-	T/S-MT, WR L/S Liver HD	Left Lower	6x3	Conversion to MT	3	4	-
14	9	M	Cough, Sputum, Fever	+	-	T/S	Left Lower	10x6	-	3	4	-
15	16	M	Dyspnea, Cough	+	+	T/S	Right Middle	10x8	-	9	11	-

HCHT: Hydatid cyst hemagglutination test URTI: Upper Respiratory Tract Infection T/S: Thoracoscopy WR: Wedge Resection MT: Mini Thoracotomy

According to the results of the study, seven patients (47%) had left lower lobe, four patients (27%) had right lower lobe, three patients (20%) had right upper lobe, one patient (7%) had left upper lobe and one patient (7%) had right middle lobe cysts. A ten-year-old girl had bilateral lower lobe cysts in these patients (Table 2).

Table 2: Anatomic location of the cyst

Right upper	20% (n=3)
Right lower*	27% (n=4)
Right middle	7% (n=1)
Left lower*	47% (n=7)
Left upper	7% (n=1)

*One patient with bilateral lower lobe PHD.

There were conversions to mini-thoracotomy in 3 (20%) patients because the air leaks could not be controlled safely. The procedure was completed thoroscopically in 12 patients. In thoroscopically completed cases, prolonged air leak (over a week) occurred in 3 (25%) patients and one of them underwent thoracotomy to control bronchopulmonary fistula. Out of these three patients, two of them had suffered from bronchial rupture reoperatively. One of the patients underwent laparoscopic cystostomy and capitonnage for associated liver hydatid cyst. The chest tube was removed after an average duration of four days (2-34) and average duration of hospital stay of the patients was eight days (4-40). One patient, who suffered from prolonged air leak, was discharged with a Heimlich valve and the valve was removed one month later uneventfully. There were no recurrences during 60 months of mean follow-up time and all patients are doing well.

Discussion

We found that HD is still an important health problem especially in rural areas of Turkey. In our center, thoracoscopy can be performed in even complicated PHD in children.

Human beings serve as intermediate hosts. The infection is acquired by ingesting food or soil contaminated with eggs excreted from the canines (5). Due to the life cycle of parasite, the medical history of patient has a crucial importance on the diagnosis.

In the literature, it has been reported that only 10–19% of patients are asymptomatic. Most common symptoms are cough, chest pain, fever, hemoptysis, sputum production (5,6,8). The same pattern can be seen in our patients too. The most common symptom was cough (67%) and only one of our patients was asymptomatic (7%). Sputum production, dyspnea and fever were other common symptoms.

Although there is not a certain data in the literature about age, sex and disease incidence, it has been observed that the incidence seems to increase by age and male patients are more common than females (1,3). In our study, 63% of the patients were older than nine years while our patients' mean age was 10 years and 80 % of our patients were male (n=12).

Indirect hemagglutination test for echinococcosis and eosinophil count are some valuable tests to support radiological and clinical diagnosis (9,10). Out of 15 patients of in our study, 11 of them had positive hemagglutination test (73%) and 11 of them had eosinophilia (73%) in blood count. When radiologic findings are not certain, these tests can guide the surgeon to prepare for the operation.

Chest X-Ray and Computed Tomography (CT) are the radiologic tools to diagnose exact size and location of these cysts in the thoracic cavity. All of the patients in this study were performed a chest CT before the surgery. PHD usually appears in lower lobes and in right lung according to the literature (3,7,8). Not likely the literature, in our study, the majority of patients had cyst in left lower lobe. But the PHD can be presented in any location of any lobe, as it was in our study (7). More commonly, PHD

presents as a solitary/unilateral cyst but bilateral cysts and associated liver cysts can be found (5). In these 15 patients, majority of cysts were solitary, one was associated with a liver cyst and one of them presented with bilateral PHD, which was concordant with the literature.

The standard treatment procedure for PHD is patient – specific and a combination of medical and surgical protocols (3,9,10). The treatment decision is made depending on cyst size and complications but commonly surgery is needed when the cyst is bigger than five cm in diameter (1). Albendazole is the first medical treatment choice because of its better cyst penetration among other antihelmintic agents and is used widely in HD even if there is no concensus in antihelmintic usage in children (3,9). In our routine, we used albendazole in all patients who was diagnosed with HD in inoperable patients or before the surgery too.

PHD rarely regresses by spontaneous evacuation into the bronchus. Intra-bronchial rupture, anaphylactic reaction, rupture into the pleural cavity with hydropneumothorax, rupture into mediastinum with sudden occlusion of bronchus or trachea, infection, lung abscess, atelectasis, bronchiectasis and dissemination of the disease are rare and possibly fatal complications (7,11). In addition, due to the smaller hemithorax volume of children, the risk of parenchyma and airway compression is higher (8).

The main aim of surgical intervention in pediatric patients is to keep the maximum amount of healthy lung tissue while achieving total removal of all parasitic material (3-5,7).

The traditional therapy for PHD is surgical, as it is for abdominal hydatid cysts (10). Various surgical procedures have been described in the literature such as excision of cyst by enucleation, excision of pericyst, cystostomy, capitonnage, pulmonary wedge resection, segmentectomy, and

lobectomy (1,6,7). In classical approach, all of these procedures were carried out by lateral thoracotomy or median sternotomy (6). But recently, as it has been in all of the surgical interventions, minimal invasive techniques started gain their places in PHD (7).

Various minimally invasive techniques have been used in the treatment of PHD. Aspiration of the cyst by needle in combination with chemotherapy before and after the aspiration, which is generally not recommended due to the risk of anaphylaxis and the danger in spreading the disease by spilling cyst contents (7).

Another feasible minimal invasive surgery method is VATS. Video assisted thoracoscopic surgery (VATS and mini-thoracotomies can be used in selected patients with relatively small solitary cysts (11). In the literature, minimal-access surgery is observed as a safe, effective and viable option for the management of selected patients with hydatid cysts. It also comes along with less pain, good cosmesis, rapid recovery, earlier chest tube removal and short hospital stay compared to thoracotomy (4,11).

Long-term results have not been declared yet in the literature, follow up would be necessary to detect recurrences. In one study, it has been stated that there were no difference in recurrence rates between thoracotomy and VATS group in adults; while we also did not observe any recurrences in any of our patients (4). In our 15 patients, the most compulsive part of the surgery was performing cystostomy without

lung tissue resection and controlling the air leaks. Lung sparing surgery should be recommended especially in pediatric patients. We are aware that there may be risks as recurrence, prolonged air leak and residual disease of which we encountered only the air leak after the surgery. Even though the cyst may not open to a main bronchus, after dissecting the region and removing the germinative membrane, air leak usually occurs. In three patients, it was not possible to repair the leak thoracoscopically and mini thoracotomy and wedge resection was performed (20%). In another three, air leak was controlled intraoperatively, but prolonged air leak (over a week) occurred and one of them underwent thoracotomy to control bronchopulmonary fistula.

Even though it has been stated that bigger cysts can be associated with higher morbidity and mortality rates (8). We did not find any association of these parameters with cyst size in our patients.

Capitonnage is a controversy in PHD surgery and it is stated that capitonnage is associated with postoperative atelectasis (3). In children, we believe the non-capitonnage method is better serve preserving healthy lung tissue so we routinely perform non-capitonnage surgery. We have not been encountered any postoperative complications or recurrences associated with this method in mean 60 months of follow up period.

Surgery for HD is associated with morbidity of 0 to 13% and mortality

of 0 to 5% (5). Thoracoscopic surgery is a feasible method for HD surgery and it is at least equal to thoracotomy with regard to complications (4). In an adult study, the authors found that the patients who underwent thoracoscopic surgery had shorter hospital stay, shorter chest tube removal and faster return to daily activities (12). They found the chest tube removal time was 5 days in thoracoscopy group and 8.8 in thoracotomy group. Even though we do not have data on thoracotomy cases; in thoracoscopies the mean chest tube removal time was 4 days mean. Besides, cystostomy without resecting any healthy lung tissue is the optional treatment choice in pediatric patients.

There are some limitations in our study.

First of all, it is a retrospective study and does not have a control group of patients that outcomes can be compared. Another limitation is our relatively small number of patients. But considering only a small number of patients who acquired HD in pediatric age and were diagnosed before adulthood, the number can be accepted (1,3,5).

Conclusion

Thoracoscopic management is recommended in children with uncomplicated hydatid cyst. In complicated hydatid cysts, thoracoscopic wedge resection, if possible and conversion to mini-thoracotomy when there is difficulty in controlling bronchial openings is recommended.

REFERENCES

1. Cevik M, Boleken ME, Kurkcuoglu IC, et al. Pulmonary hydatid disease is difficult recognized in children. *Pediatric Surgery International* 2014;30:737-741.
2. Arroud M, Afifi MA, El Ghazi K, et al. Lung hydatid cysts in children: comparison study between giant and non-giant cysts. *Pediatric Surgery International* 2009;25:37-40.
3. Ozyurtkan MO, Balcı AE. Surgical treatment of intrathoracic hydatid disease: a 5-year experience in an endemic region. *Surgery today* 2010;40:31-37.
4. Alpay L, Lacin T, Ocakcioglu I, et al. Is video-assisted thoracoscopic surgery adequate in treatment of pulmonary hydatidosis? *The Annals of Thoracic Surgery* 2015;100:258-262.
5. Arinc S, Kosif A, Ertugrul M, et al. Evaluation of pulmonary hydatid cyst cases. *International Journal of Surgery* 2009;7:192-195.
6. Turk F, Yuncu G, Karabulut N, et al. A single-center large-volume experience in the surgical management of hydatid disease of the lung with and without extrapulmonary involvement. *World Journal of Surgery* 2013;37:2306-2312.
7. Parelkar SV, Gupta RK, Shah H, et al. Experience with video-assisted thoracoscopic removal of pulmonary hydatid cysts in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2009;44:836-841.
8. Kanat F, Turk E, Aribas OK. Comparison of pulmonary hydatid cysts in children and adults. *ANZ Journal of Surgery* 2004;74:885-889.
9. Aydogdu B, Sander S, Demirali O, et al. Treatment of spontaneous rupture of lung hydatid cysts into a bronchus in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2015;50:1481-1483.
10. Kurkcuoglu I, Eroglu A, Karaoglanoglu N, et al. Surgical approach of pulmonary hydatidosis in childhood. *International Journal of Clinical Practice* 2005;59:168-172.
11. Tullu MS, Lahiri KR, Kumar S, et al. Minimal access therapy in pediatric pulmonary hydatid cysts. *Pediatric pulmonology* 2005;40:92-95.
12. Mehta KD, Gundappa R, Contractor R, et al. Comparative evaluation of thoracoscopy versus thoracotomy in the management of lung hydatid disease. *World Journal of Surgery* 2010;34:1828-1831.