

# Radial Basis Function Neural Network and Logistic Regression Analysis For Prognostic Classification of Coronary Artery Disease

Koroner Arter Hastalığının Sınıflanmasında Radial Basis Fonsiyonu Sinir Ağı ve Lojistik Regresyon Analizi

Şeref Sağıroglu<sup>1</sup>, Cemil Çolak<sup>2</sup>, M. Cengiz Çolak<sup>3</sup>, M. Ali Atıcı<sup>2</sup>, Necati Alasulu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi,

<sup>2</sup>Türk Standardları Enstitüsü,

<sup>3</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,

<sup>4</sup>Kalite Araştırma Danışmanlık ve Eğitim Merkezi (KADEM),

**Objective:** Artificial Neural Networks (ANNs) trained with backpropagation learning algorithm have been used commonly in previous studies. This study presents radial basis function neural network (RBFNN), a special kind of neural network, and logistic regression analysis (LRA) for prognostic classification of Coronary Artery Disease (CAD).

**Methods:** The records of 237 consecutive people who had been referred for the department of Cardiology were used in the analysis. Radial basis function neural network and logistic regression analysis were used for CAD classification.

**Results:** The results have shown that LRA and RBFNN were both successful for classification and might be used for non-invasively based on clinical variables in the classification of diseases like CAD.

**Conclusions:** The work can be concluded that LRA performed the classification better than RBFNN for prognostic CAD classification in the present CAD data. However, RBFNN, utilizing larger sample sizes, can have better classification accuracy. For more definite comparison, simulation studies should be carried out using various methods.

Key Words: **Coronary artery disease, Classification, Logistic regression analysis, Radial basis function neural network.**

**Amaç:** Önceki çalışmalarda geriye yayılım algoritması ile eğitilen yapay sinir ağları yaygın olarak incelenmiştir. Bu çalışmada, koroner arter hastalığının (KAH) sınıflanmasında radial basis fonksiyonu sinir ağı ve lojistik regresyon analizi tanıtılmaktadır.

**Yöntem:** Kardiyoloji bölümüne müracaat eden ardışık 237 bireyin kayıtları analizde kullanılmıştır. Koroner arter hastalığının sınıflanmasında radial basis fonksiyonu sinir ağı ve lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmanın bulguları, radial basis fonksiyonu sinir ağı ve lojistik regresyon analizinin sınıflamada oldukça başarılı olduğunu ve incelenen klinik değişkenlere dayalı olarak koroner arter gibi hastalıkların sınıflanmasında invaziv olmayan bir biçimde kullanılabileceğini göstermiştir.

**Sonuç:** İncelenen KAH'a ait verilerde, lojistik regresyon analizi, radial basis fonksiyonu sinir ağından daha iyi sonuçlar vermiştir. Ancak, daha büyük örnek çapları söz konusu olduğunda radial basis fonksiyonu sinir ağı daha iyi sınıflama sonuçları verebilir. Daha kesin karşılaştırma sonuçları elde edebilmek için, simülasyon çalışmaları değişik yöntemler kullanılarak yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: **Lojistik regresyon analizi, koroner arter hastalığı, radial basis fonksiyonu sinir ağı, sınıflama.**

Artificial Neural Networks (ANNs) are the computer programs which are biologically inspired to design to simulate the way in which the human brain processes information. ANNs gather their knowledge by abstracting the patterns and relationships in data and learn

through experience, not from programming. ANNs have been one of promising intelligence techniques for prognostic and diagnostic classification in clinical medicine (1-7). ANNs can be used as a statistical analysis tool to build a model from available examples (defined

Received: 14.08.2007 • Accepted: 09.11.2007

Corresponding author

Cemil Çolak  
Türk Standardları Enstitüsü, 06100 Bakanlıklar, Ankara  
Phone : +90 (312) 416 63 02  
E-mail address : cemilcolak@yahoo.com

by a series of numeric or textual descriptive variables) belonging to a problem or behavior (4, 8).

In cardiovascular medicine, several applications of ANNs were carried out for prediction and prognostic classification of CAD (1, 3, 6, 7). In the applications, ANNs were mostly trained with backpropagation learning algorithm. It was reported that the use of ANN for prognostic classification might achieve more precise results than classical approaches.

Logistic Regression Analysis (LRA) is another technique used for prognostic classification and is one of the most popular and robust modeling procedures used to analyze epidemiologic data when the disease measure is dichotomous (9, 10). LRA has been also used to identify significant risk factors associated with CAD (11-15).

ANN models trained with different learning algorithms and LRA were compared for prognostic classification of CAD (3, 16). The studies suggested a number of important points for prognostic purposes in cardiovascular medicine.

In this paper, Radial Basis Function Neural Network (RBFNN), which is one of ANN structures, and LRA have been applied for prognostic CAD classification to get better results and simpler structure.

## Materials and Methods

### Study data

This work was carried out as a retrospective case-control study. In Inonu University Faculty of Medicine, Malatya, Turkey, 237 consecutive people who had been referred for the department of Cardiology

were studied in the year of 2001. 124 consecutive patients (group 1) who had been diagnosed with CAD by coronary angiography (at least 1 coronary stenosis > 50% in major epicardial arteries) were enrolled in the work. Angiographically, the 113 people (group 2) with normal coronary arteries were taken as control subjects. The criterion of normal coronary arteries are absence of plaque in major epicardial arteries, no wall diseases, absence of spasm and/or coronary ecstacy, and existence of TIMI-3 flow according to the TIMI flow score.

The variables including significant risk factors for CAD (11-13, 17-19) and clinical parameters were obtained from groups 1 and 2. Sex (women/men), age (years), hypertension (diastolic blood pressure

> 90 mmHg and/or systolic blood pressure > 140 mmHg) (20), diabetes mellitus (Type 2 diabetes based on the criterions reported by World Health Organization) (21, 22), family history, smoking, stress, physical activity, obesity (Body Mass Index-BMI > 30) (23), hemoglobin, white blood cells, uric acid, triglyceride, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), direct bilirubin and total bilirubin were recorded from each group. All variables and their units are shown in Table 1.

### Logistic regression analysis

Logistic regression is well suited for describing and testing hypotheses about relationships between a categorical outcome variable and one or more categorical or continuous predictor variables (24). In the

**Table 1:** Descriptive Statistics for the groups

Variable	Group 1 (n=124)	Group 2 (n=113)
Age (years)	58.98±7.75	51.86±6.63
Sex (men)	69.4%	68.1%
Diabetes mellitus	49.2%	19.5%
Hypertension	53.2%	20.4%
Family history	43.5%	15.9%
Smoking	74.2%	27.4%
Obesity	49.2%	20.4%
Stress	88.7%	52.2%
Physical activity	3.2%	25.7%
Triglyceride (mg/dl)	177.10±41.81	118.52±29.11
LDL (mg/dl)	141.66±18.53	116.19±22.09
HDL (mg/dl)	36.37±7.58	38.93±7.98
Uric acid (mg/dl)	5.41±1.48	4.84±0.86
White blood cells (mg/dl)	7897.58±1481.67	6869.20±1016.89
Hemoglobin (mg/dl)	14.00±2.10	13.77±1.38
Direct Bilirubin (mg/dl)	0.19±0.09	0.15±0.08
Total Bilirubin (mg/dl)	0.81±0.23	0.73±0.27

HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein

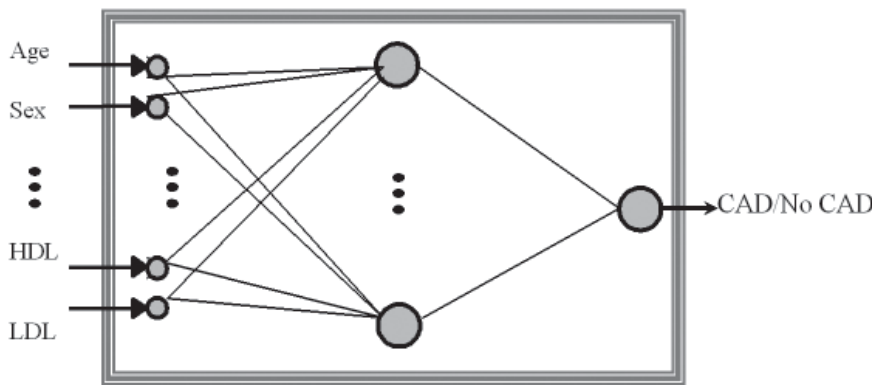


Figure 1: Classifying CAD using ANN

analysis, multivariate logistic regression analysis was applied to CAD data. Backward model selection method was used for Logistic regression. The predictive variables given before were used to predict CAD by Logistic regression analysis.

**Artificial neural networks**

Radial basis function neural network (RBFNN) is one of ANN architectures used in applications (8, 25). RBFNN has internal representation of hidden neurons which is radially symmetric (26) as shown in Figure 1. A RBFNN generally involves three different layers. The first layer is made up of source neurons. The second layer is a hidden layer of a number of neurons. Each neuron in this layer calculates the Euclidean distance between the centre and the network input vector, and passes the result through a nonlinear function. The output layer is essentially a set of linear combiners

and supplies the response of the network.

The learning consists of using a clustering algorithm for determining the cluster centres and the nearest neighbor heuristic for determining the cluster centres. The extended Delta-Bar-Delta (EDBD) learning algorithm is used to train the weights in the output layer (27-29). In order to classify CAD data, 17 input sets were applied to the input layer of a RBFNN. The inputs were: Age, Sex, Diabetes mellitus, Hypertension, Family history, Smoking, Obesity, Stress, Physical activity, Triglyceride, LDL, HDL, Uric acid, White blood cells, Hemoglobin, Direct Bilirubin, and Total Bilirubin. The ranges for these inputs were given in Table 1.

The training rms (root mean squared) error achieved was 0.00423 in this classification task. The network architecture was 17x50x1 having 17 inputs in the input layer, 50 neurons in the hidden layer and

1 neuron in the output layer. The number of epochs were 42,000.

After training, RBFNN was tested by a set of data which was not used in the training process. As a result of testing, it becomes clear whether the network has really learned or has just memorized. More than 10% of the whole data set, if possible, may be taken as testing data set (30). In our work, 66 of the 237 records, that is, nearly 28% of the whole data was used to test the model performance.

**Statistical Analysis**

Values are given as Means ± Standard Deviation or percentage. Statistical analysis was performed by using multivariate LRA and RBFNN approaches. SPSS 10.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) and MATLAB 6.5 for Windows were used for statistical analysis.

**Results**

Descriptive statistics of the groups were shown in Table 1. The mean ages of Group 1 and Group 2 for men were 58.98 ± 7.75 and 51.86 ± 6.63 years old. The percentages of men for Group 1 and Group 2 were 69.4% and 68.1%, respectively.

In training, 171 of 237 records were used. The training result obtained RBFNN for CAD classification was presented in Table 2. As can be

Table 2: Results for CAD Classification

RBFNN Model	Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	n
Training	100	100	100	100	100	171
Test	87.8	86.8	89.3	87.6	88.2	66
Average	93.7	93.4	94.6	93.8	94.1	237

**Table 3:** LRA Results for CAD Classification

Model	Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	n
LRA	93.7	92	95.2	92.9	86.7	237

clearly seen from the results given in Table 2, sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values were all 100% in training. The test performance of RBFNN classifier on 66 remaining records, of which were never seen by or applied to RBFNN before, was examined after training. The test results achieved from RBFNN model for CAD classification were also presented in Table 2. The percentages for accuracy, sensitivity and specificity were 87.8, 89.3 and 86.8, respectively. In addition, positive and negative predictive values in test given in Table 2 were 87.6 and 88.2. The values may be relatively high and acceptable for CAD classification.

LRA was performed on 237 records covering training and test data sets as used in RBFNN processes. The details of LRA were presented in Table 3. Specificity, sensitivity and accuracy values for LRA model were 95.2%, 92% and 93.7%, respectively. Also, positive and negative predictive values for LRA were given in Table 3. It can be said that multivariate LRA model performed the CAD classification task with high classification rates. This result was confirmed by Hosmer-Lemeshow goodness of fit criterion ( $\text{Chi-square}=2.444$ ,  $\text{df}=8$ ,  $p=0.964$ ).

## Discussion

RBFNN trained with EDBD learning algorithm and LRA have been successfully applied for CAD clas-

sifications. RBFNN was found very successful in training (the success rate was %100) but the success rate was 89.3 in test for prognostic CAD classification. Logistic regression analysis had higher sensitivity, specificity and accuracy as compared to RBFNN model in the present results. When the total size of RBFNN was considered, the specificity was near the LRA. For more definite and robust comparison, further simulation studies should be carried out using various methods. Even if small sample size had been used in RBFNN training, higher specificity, accuracy and sensitivity were achieved. This might help to reduce time consuming and cost effective tasks in laboratory exercises. Estimating CAD with the help of ANN provides fast computation, less laboratory exercises, less time and more comfort to patients.

When ANNs are reviewed in some cardiologic applications (1, 6, 7, 31), Allison et al. (1) introduced an approach to model a stress single-photon emission computed tomographic imaging for detecting extensive CAD. They obtained high sensitivity and specificity in diagnosing extensive CAD and reported that ANNs had great promise as an aid to correctly identify patients at high risk for CAD. Scott et al. (6) used ANNs in the recognition of ischemic heart disease (IHD). They stated that the method was promising as a diagnostic aid to the recognition of IHD. Kotel'nikova et al. (31) proposed an ANN for prognostication of coronary atherosclerosis and

used nineteen clinical and instrumental parameters for multifactorial analysis. They deduced that prognosis made with the use of ANN was 1.5-3 times much more accurate than that made by a physician. Tham et al. (7) developed an ANN approach that was able to yield promising prediction results on CAD.

LRA is widely used in CAD prediction (32-36). Afiune et al. (33) indicated that monocytosis was an independent variable for CAD. Adler et al. (32) applied stepwise LRA and demonstrated that age, gender (male) and mitral annulus classification as the independent variables significantly were associated with CAD. Costacou et al. (34) examined whether cellular adhesion molecules further improve CAD prediction by the agency of conditional LRA. Hou et al. (35) identified the risk factors associated with cardiovascular disease using LRA model in 1239 Chinese chronic kidney disease patients. Senior et al. (36) predicted CAD using logistic regression model. The results showed that CAD was associated with age, duration of diabetes, hypertension and smoking. More recently, Colak et al. (37) compared logistic regression model selection methods for the prediction of CAD. They concluded that logistic regression model selection methods were very successful in the prediction of CAD.

The results achieved from this study have shown once more that ANNs and LRA are very promising for the prediction and classification of the

diseases like CAD.

Although we have obtained good CAD classification results in both models, a number of limitations exist. First, this work was carried out retrospectively. Second, the sample size of 237 might be relatively small for creating suitable RBFNN and LRA models. Therefore, increasing the sample size of CAD might help to get more reliable results. Third, the clinical parameters pertaining to patients were difficult to achieve and the progresses are time consuming and cost effective. Less experimental data is always preferred. Forth, using limited data collected from

a specific region for CAD classification. Even if ANN classification performs the task with high specificity, the model might not perform the task with high specificity for another data collected. Fifth, some new risk factors associated with CAD were not studied.

It can be concluded that LRA and RBFNN were both successful for classification and might be used for non-invasively based on clinical variables in the classification of diseases like CAD. LRA performed the classification better than RBFNN for prognostic CAD classification in the present CAD data. However, RBFNN, utilizing larger

sample sizes, can have better classification accuracy. For more definite comparison, simulation studies should be carried out using various methods.

In relation to future studies for CAD classifications, ANN and LRA models should be trained prospectively with larger sample and additional predictive variables. New architectures and learning algorithms may be used for this classification. In order to achieve more robust model, data may be collected from various environments.

## REFERENCES

- Allison JS, Heo J, Iskandrian AE. Artificial neural network modeling of stress single-photon emission computed tomographic imaging for detecting extensive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95:178-81.
- Bigi R, Gregori D, Cortigiani L, *et al.* Artificial neural networks and robust Bayesian classifiers for risk stratification following uncomplicated myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 101: 481-487.
- Dubey AK. Using rough sets, neural networks, and logistic regression to predict compliance with cholesterol guidelines goals in patients with coronary artery disease. *AMIA Annu Symp Proc* 2003; 834.
- Eapen BR. 'Neural network' algorithm to predict severity in epidermolysis bullosa simplex. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 106-108.
- Itchhaporia D, Snow PB, Almasy RJ, *et al.* Artificial Neural Networks: Current Status in Cardiovascular Medicine. *JACC* 1996; 28: 515-21.
- Scott JA, Aziz K, Yasuda T, *et al.* Integration of clinical and imaging data to predict the presence of coronary artery disease with the use of neural networks. *Coron Artery Dis* 2004; 15(7):427-34.
- Tham CK, Heng CK, Chin WC. Predicting risk of coronary artery disease from DNA microarray-based genotyping using neural networks and other statistical analysis tool. *J Bioinform Comput Biol* 2003; 1: 521-39.
- Haykin S. "Neural Networks: A Comprehensive Foundation". New York, USA, Macmillan College Publishing Company, ISBN 0-0235-2761-7, 1994.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, John Wiley & Sons, 1989.
- Kleinbaum, DG. *Logistic Regression: A self-Learning Text*, New York, 1992.
- Gupta R, Sarna M, Thanvi J, *et al.* High Prevalence of Multiple Coronary Risk Factors in Punjabi Bhatia Community: Jaipur Heart Watch-3, *Indian Heart J* 2004; 56: 646-652.
- Linlon MF, Fazio S. A practical approach to risk assesment to prevent coronary artery disease and its complications. *Am J Cardiol* 2003; 92: 191-261.
- Onat A. Risk Factors and cardiovascular disease in Turkey, *Atherosclerosis* 2001; 156: 1-10.
- Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, *et al.* Use of a Prognostic Treadmill Score in Identifying Diagnostic Coronary Disease Subgroups. *Circulation* 1998; 98: 1622-1630.
- Yologlu S, Sezgin AT, Ozdemir R, *et al.* Identifying Risk Factors in a Patient Population Mostly Overweight with Coronary Artery Disease. *Angiology* 2003; 54: 181-6.
- Mobley BA, Schechter E, Moore WE, *et al.* Predictions of coronary artery stenosis by artificial neural network. *Artificial Intelligence in Medicine* 2000; 18: 187-203.
- Gamberger D, Lavrac N, Krstacic G. Active subgroup mining: a case study in coronary heart disease risk group detection. *Artificial Intelligence in Medicine* 2003; 28: 27-57.
- Kim HK, Chang SA, Choi EK, *et al.* Association between plasma lipids, and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population, *Int J Cardiol* 2005; 101: 435-440.
- Maas R, Böger RH. Old and new cardiovascular risk factors from unresolved issues to new opportunities. *Atherosclerosis Supplement* 2003; 4: 5-17.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* National heart, lung, and blood institute joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure; national high blood pressure education program coordinating committee. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- Alberti KG, Zimmet PZ. New diagnostic criteria and classification of diabetes-again? *Diabet Med* 1998; 15: 535-536.
- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
- Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51S-209S.
- Peng CYJ, Lee KL, Ingersoll GM. An introduction to logistic regression analysis and reporting. *The Journal of Educational Research* 2002; 96: 3-14.
- Maren A, Harston C, Pap R. *Handbook of Neural Computing Applications*, London, Academic Press, ISBN 0-12-471260-6, 1990.
- Chen S, Cowan, CFN, Grant PM. Orthogonal least squares learning algorithm

- for radial basis function networks. IEEE Transactions on Neural Networks. 1991; 302-309.
27. Moody J, Darken C. Fast-learning in networks of locally-tuned processing units. Neural Computation. 1989; 1: 281-294.
28. Minai AA, Williams RD. Acceleration of backpropagation through learning rate and momentum adaptation. Int. Joint Conf. on Neural Networks 1990; 1; 676-679.
29. Jacobs RA. Increased rate of convergence through learning rate adaptation. Neural Networks 1988; 1: 295-307.
30. Principe J, Euliano NR, Lefebvre WC. Neural and adaptive systems: fundamentals through simulations. New York: John Wiley & Sons Inc; 1999.
31. Kotelnikova EV, Gridnev VI, Dobgalevskii Pla, *et al.* Prognostication of coronary atherosclerosis for selection of tactics of management of patients with ischemic heart disease. Kardiologiya 2004; 44: 15-9.
32. Adler Y, Fisman EZ, Shemesh J, *et al.* Usefulness of helical computed tomography in detection of mitral annular calcification as a marker of coronary artery disease. Int J Cardiol 2005; 101: 371-376.
33. Afiune Neto A, Mansur Ade P, Avakian SD, *et al.* Monocytosis is an independent risk marker for coronary artery disease. Arq Bras Cardiol 2006; 86: 240-4.
34. Costacou T, Lopes-Virella MF, Zgibor JC, *et al.* Markers of endothelial dysfunction in the prediction of coronary artery disease in Type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. J Diabetes Complications 2005; 19: 183-93.
35. Hou FF, Ma ZG, Mei CL, *et al.* Epidemiology of cardiovascular risk in Chinese chronic kidney disease patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2005; 85: 753-9.
36. Senior PA, Welsh RC, McDonald CG, *et al.* Coronary artery disease is common in nonuremic, asymptomatic type 1 diabetic islet transplant candidates. Diabetes Care 2005; 28: 866-72.
37. Colak C, Colak MC, Orman MN. The comparison of logistic regression model selection methods for the prediction of coronary artery disease. Anadolu Kardiyol Derg. 2007; 7: 6-11.

# Karsinoembriyonik Antijene Özgül İmmün Yanıtların HLA-A\*0201 Transjenik Fare Modelinde Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Measurement and Evaluation of CEA-specific Immune Responses in a HLA-A\*0201 Transgenic Mice Model

Emin Ümit Bağrıaçık

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji AD

**Amaç:** Karsinoembriyonik antijen (CEA) geni taşıyan bir rekombinant vektör aracılığı ile immunize edilen transjenik farelerde, CEA'ye karşı oluşan özgül T lenfosit yanıtını ölçmek ve deneysel parametreleri irdeliyerek değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Rekombinant vektör, ALVAC-CEA ile immunize edilen HLA-A\*0201 (A2) transjenik farelerden dalak hücreleri izole edildi. Kültürlerde özgül CD8+ sitotoksik T lenfositleri aktive etmek ve çoğaltmak için, hücreler iki farklı CEA peptidi ile veya kontrol peptid ile uyarıldı. CEA'ye özgül T lenfosit yanıtlarının ölçülmesinde standart bir değerlendirme işlemi için optimum parametreleri bulmak amacıyla, farklı peptid konsantrasyonları ve farklı hücre sayıları test edildi. T lenfosit cevabı, IFN- $\gamma$  salgısı olarak ELISPOT yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** ALVAC-CEA ile aşılanan transjenik fareler, CEA'ye özgül olan etkin T lenfosit yanıtları oluşturdu. Oluşan yanıtların optimal seviyelerde ölçülebilmesi için, hücre sayısı ve uyarıcı peptid miktarı gibi parametre değerlerinin kullanılan yöntem açısından önemli olduğu saptandı.

**Sonuç:** CEA'ye özgül yanıtların ölçülmesinde deneysel parametreler tam olarak optimize edilmelidir. Özgül T lenfosit yanıtlarının oluşumunda etkin bir vektör olan ALVAC-CEA, CEA eksprese eden tümörlerin tedavisinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: **CEA, HLA-A\*0201 transjenik fare**

**Aim:** To measure specific T cell responses against to carcinoembryonic antigen (CEA) in transgenic mice that were immunized by a recombinant vector expressing CEA gene, and to evaluate experimental parameters.

**Materials and Methods:** Splenocytes were isolated from spleens of HLA-A2 transgenic mice that were immunized with a recombinant vector, ALVAC-CEA. Cells were pulsed with an irrelevant peptide for controls or with two different CEA-specific peptides to activate and expand CEA-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cultures. Various concentrations of peptides and various cell numbers were tested to find optimum parameters for a standard evaluation procedure of measuring CEA-specific T cell responses. Responding T cells were assessed by IFN- $\gamma$  secretion in ELISPOT assay.

**Results:** Transgenic mice immunized by ALVAC-CEA developed efficient specific T-cell responses to CEA. Parameters such as peptide concentration and cell number used in vitro experimental procedure were found to be significant in terms of obtaining optimal measurements.

**Conclusion:** Experimental parameters should be optimized to measure CEA-specific T cell responses. ALVAC-CEA is an efficient vector to induce specific T cell responses. Therefore, it can be a very useful vaccine in immunotherapy of cancers that express CEA.

Key Words: **CEA, HLA-A\*0201 transgenic mice, ELISPOT**

Başvuru tarihi: 18.04.2007 - Kabul tarihi: 11.06.2007

İletişim

Emin Ümit Bağrıaçık  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı,  
Beşevler, 06500 Ankara  
Tel : (312) 202 46 48  
E-posta adresi : eubagriacik@yahoo.com

Karsinoembryonik antijen (Carcinoembryonic antigen = CEA), moleküler ağırlığı 180-200 KDa olan ve insanda embryonal safhalarda eksprese edilen bir glikoproteindir (1). Erişkin serumunda CEA miktarlarındaki artış, gelişen bir malignansinin habercisi olarak değerlendirilebilmektedir. Bazı tümör tiplerinin CEA eksprese ettiği yaygın olarak bilindiği için, genel bir tümör antijeni olarak literatürde yer almıştır. Örneğin, gastrointestinal sistem, meme, pankreas ve akciğer kanserlerinin CEA eksprese ettiği bir çok defa rapor edilmiştir (1-3). Üzerinde pek çok çalışma gerçekleştirilen ve bu nedenle, biomoleküler ve immüno- lojik özellikleri hususunda oldukça fazla bir bilgi birikimi bulunan CEA, bazı tümörlerin tedavisinde hedef antijen olarak önerilmektedir (4).

Rekombinant viral vektörler genetik mühendisliği teknikleriyle genomlarında antijen genlerini taşımak üzere düzenlenebilirler. Böylece çeşitli antijenlere karşı hücre- sel immün yanıt oluşturulması amacıyla kullanılmaktadırlar. Bu çalışmada kullanılan rekombinant vektör ALVAC-CEA daha önceden tanımlanmış olan bir vektördür (5). ALVAC-CEA, bazı genleri değiştirilerek virulansı azaltılmış ve insan karsinoembryonik antijen geni transfer edilmiş bir kanarya Pox virusudur. ALVAC-CEA ile oluşturulan enfeksiyon sırasında CEA enfekte hücreler tarafından eksprese edilir. Enfekte hücreler CEA'e ait antijenik peptid epitoplari sınıf I human lökosit antijenleri (HLA molekülleri) aracılığı ile CD8<sup>+</sup> sitotoksik T lenfositlere sunarak, T hücre aktivasyonuna yol açar.

Karsinoembryonik antijene karşı immün yanıt oluşturulması çeşitli hayvan modellerinde çalışılmaktadır. Özellikle

son yıllarda yapılan pre-klinik araştırmalarda insanda oluşan immün yanıtlara yakınlığı açısından, HLA-A\*0201 transjenik fare modelleri tercih edilmektedir (6). Ancak bu tür hayvan modellerinde yapılan araştırma sonuçlarının güvenilirliği açısından, oluşan immün yanıtların ölçülmesi ve değerlendirilmesi için, deneysel parametrelerin belirlenmesi ve standart hale getirilmesi oldukça önem taşımaktadır.

Bu çalışmada ALVAC-CEA aracılığı ile karsinoembryonik antijene karşı immünize edilen HLA-A\*0201 transjenik farelerde oluşan immün yanıtların gerektiği şekilde ölçülerek değerlendirilebilmesi için, deneysel parametrelerin optimizasyonu çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda değerlendirilerek tartışılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Deneysel hayvanı ve immünizasyonlar

Araştırmalarda HLA-A\*0201 (A2) geni içeren 8-10 haftalık dişi transjenik fareler, yerel etik kurul izni ve kurallarına uyularak kullanıldı. Kullanılan transjenik fareler daha önce literatürde tanımlanmıştır (5). Fareler steril ortam koşulları altında deney hayvanları laboratuvarında üretildi (Sunnybrook Women's Health Science Centre, Toronto, Canada). Üç fare, karsinoembryonik antijen geni taşıyan Kanarya Pox Virus (ALVAC-CEA) ile immünize edildi. Birincil (primer) immünizasyonlar, her fareye  $5 \times 10^7$  pfu (plaque forming unit) virusun sub kütan olarak  $100 \mu\text{l}$  fosfat tampunu (PBS) içinde enjeksiyonu ile gerçekleştirildi. On dört gün sonra ikincil (sekonder) immünizasyonlar aynı şekilde yapıldı. Birincil immünizasyondan 60 gün sonra

fareler servikal dislokasyon ile öldürülerek dalakları steril koşullar altında çıkartıldı.

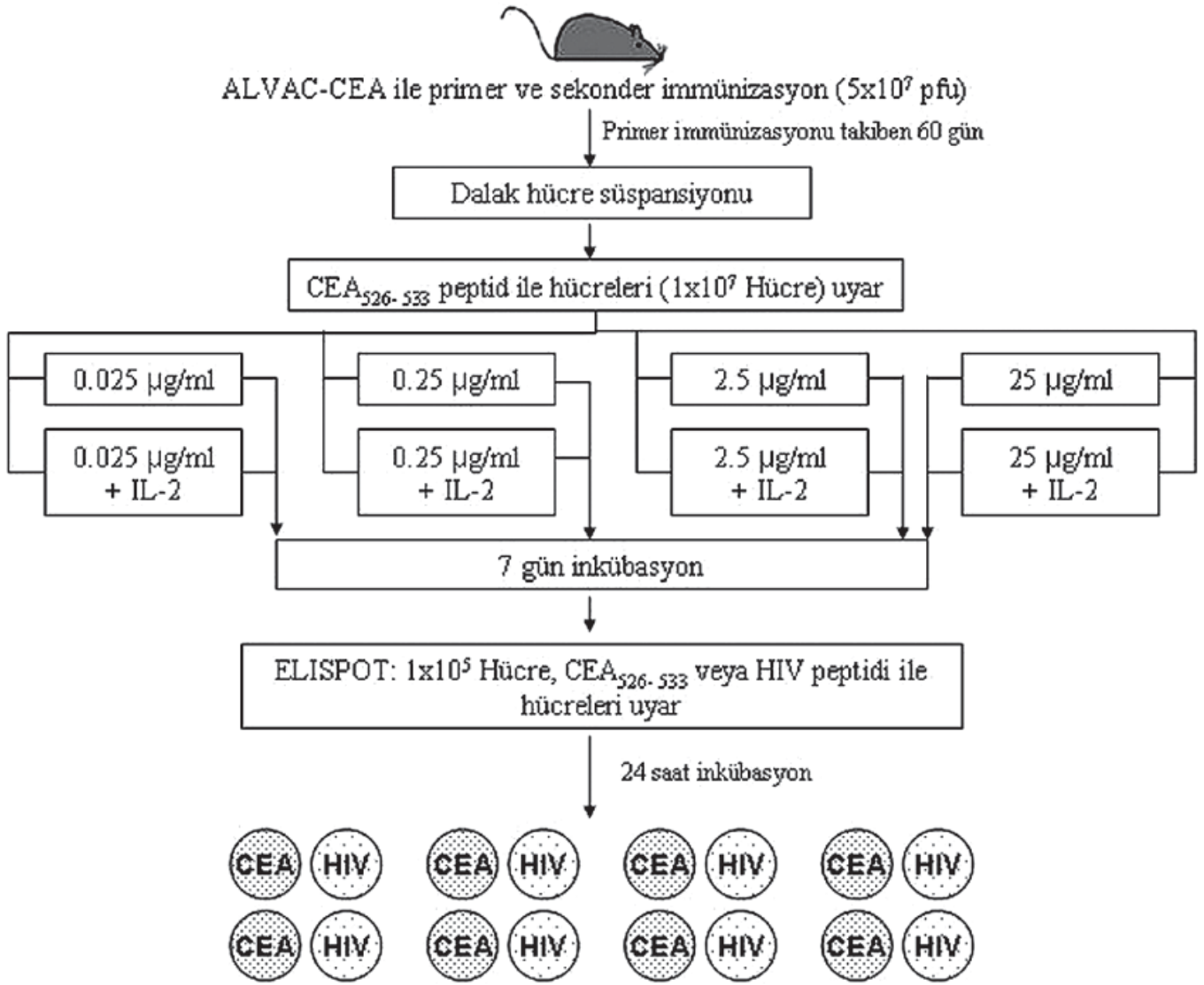
### Dalak hücrelerinin hazırlanması ve özgül peptidlerle uyarılması

Dalaklar steril AIM-V serum içermeyen lenfosit besi yeri (Gibco, USA) içinde ezilerek süspansiyon edildi ve ayrıştırıldı. Şekil 1A ve 1B takip edilen deneysel protokolün özetini belirtmektedir. Her bir fareden çıkartılan dalak hücreleri tek bir hücre süspansiyonu olarak havuzlandı. Dalak hücreleri, ( $1 \times 10^7$ ,  $3 \times 10^7$ ,  $6 \times 10^7$  hücre) 10 ml AIM-V lenfosit besi yeri (100 U/ml penisilin, 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  streptomisin, 2 mM L-glutamin,  $5 \times 10^{-5}$  mM 2-merkaptotanol ile suplemante edilmiş, Gibco, USA) içeren  $25 \text{ cm}^2$  kültür flaklarına (Falcon, USA) yerleştirildi. Hücreler karsinoembryonik antijen peptidleri ve 5  $\mu\text{g}$  insan  $\beta_2$ -mikroglobulin (Sigma-Aldrich, USA) ile uyarıldı. Bu peptidlerden biri, CEA<sub>526-533</sub> fare epitopudur ve amino asit dizgesi EAQNTTYL olarak bilinmektedir (6). Diğer peptid CEA'nin HLA-A\*0201 (A2) tarafından sunulan insan epitopudur ve CEA<sub>588-597</sub> (DVLVGPDTPI) olarak bilinir (7). Ayrıca kontrol (irrelevant) peptid olarak, bir HIV peptidi olan p17 Gag<sub>77-85</sub> (SLYNTVATL) kullanıldı (8). Peptidler 0.025  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 2.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  gibi farklı konsantrasyonlarda hücre kültürüne ilave edildi. Peptid ilave edilen hücre kültürleri 37°C'de, % 5 CO<sub>2</sub> içeren ortamda 7 gün inkübe edilerek hücreler çoğaltıldı. Bazı kültürler 20 IU/ml IL-2 (proleukin) içerdi.

### IFN- $\gamma$ tayini için ELISPOT yöntemi

Test daha önce yayınlanmış bir yön-





**Şekil 1.** CEA'e karşı özgül immün yanıtın belirlenmesinde hücre kültürlerinde kullanılan konsantrasyonu ve IL-2'nin etkisinin in vitro araştırılması için izlenen deney protokolü özeti.

teme göre, küçük değişiklikler yapılarak gerçekleştirildi (9). Kısaca, çoğaltılan hücreler 96 kuyu içeren ve tabanı anti-fare IFN- $\gamma$  antikoru (BD-Pharmingen, USA) ile kaplanmış olan ELISPOT plaklarına (Millipore, USA) yerleştirildi. Her örnek için iki kuyu kullanıldı. Her kuyuya  $200 \mu\text{l}$  besi yeri içinde  $1 \times 10^5$  hücre ve 0.1 mg/ml peptid ilave edildi. Plaklar  $37^\circ\text{C}$ 'de, % 5  $\text{CO}_2$  içeren ortamda 20 saat inkübe edildi. Plaklar 5 kez yıkandı ve biotin işaretli anti-fare IFN- $\gamma$  antikoru (BD-Pharmin-

gen, USA) ile inkübe edildi. Beş kez yıkanan plaklar alkalin fosfatlı işaretli avidin (Sigma-Aldrich, USA) ile ve BCIP/NBT [(5-Bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate/Nitro blue tetrazolium (Sigma-Aldrich, USA)] substrat ile inkübe edildi. Plaklar AID ELISPOT okuyucusu (AID GmbH, Germany) kullanılarak okundu.

#### İstatistik analizleri

Deney grupları arasındaki farklılıklar student's t testi veya tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile hesaplanmıştır.  $p < 0.01$  değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

#### Bulgular

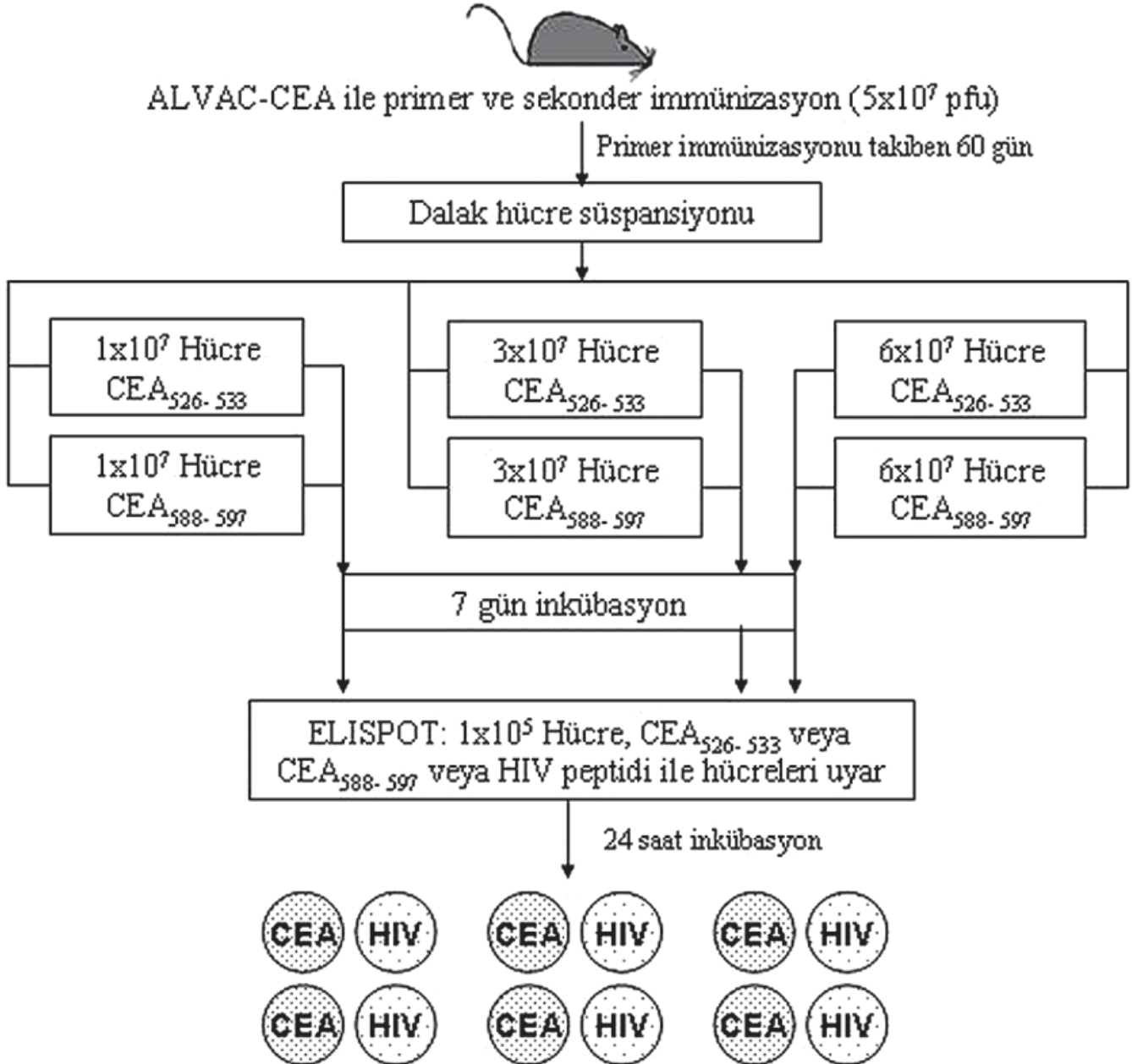
##### Peptid konsantrasyonunun ve IL-2'nin IFN- $\gamma$ salgısına etkisi

ALVAC-CEA ile immünize edilen

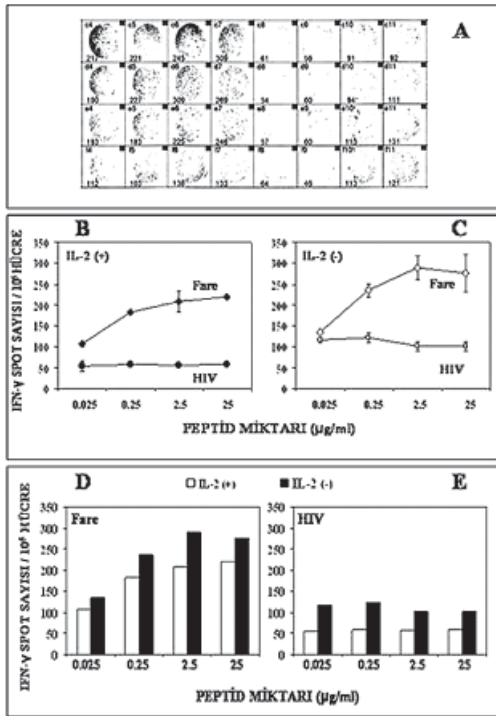
farelerin CEA'ye karşı özgül hücrel immün yanıt oluşturup oluşturmadığının araştırılması için, fare dalaklarından hazırlanan hücre süspansiyonları, CEA'nin fare epitopu olarak bilinen ve fare MHC sınıf I (K<sup>b</sup>) tarafından CD8<sup>+</sup> T lenfositlere sunulan CEA<sub>526-533</sub> peptidinin hücre kültürlerine ilavesi ile uyarıldı. Deneysel proto-

kol şekil 1'de görülen şema ile özetlenmiştir. Çalışılan deney düzenine göre de anlaşılacağı gibi, oluşan immün yanıtın optimum seviyelerde ölçülebilmesi için, kültürlerdeki hücre sayısı ( $1 \times 10^7$ ) sabit tutularak çeşitli deney parametreleri ayrı ayrı test edildi. Örneğin kültürlerde peptid miktarının etkisini bulmak

amacıyla, kültürlerde farklı miktarlarda peptid ilave edildi. Fare epitopu peptidinin (CEA<sub>526-533</sub>) 0.025  $\mu\text{g/ml}$  dozundan başlayarak 25  $\mu\text{g/ml}$  doza kadar 10 kat artan konsantrasyonlarıyla dalak hücreleri uyarıldı. Peptid epitopa karşı oluşan özgül T lenfosit yanıtı, IFN- $\gamma$  salgılayan hücre sayısı (spot) olarak ELISPOT testi ile saptandı.

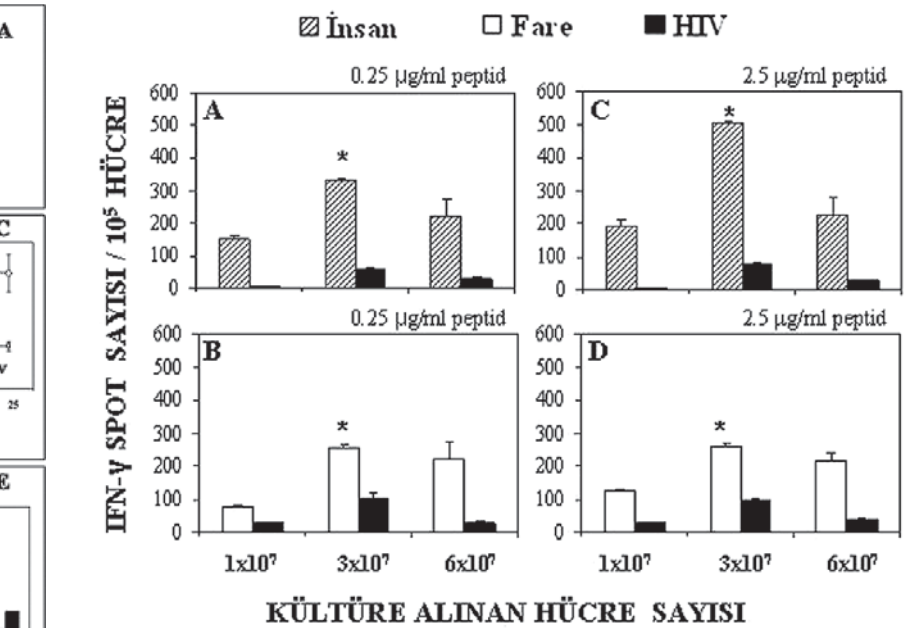


**Şekil 2.** CEA'ye karşı özgül immün yanıtın belirlenmesinde kültürlerinde kullanılan hücre sayısının etkisinin in vitro araştırılması için izlenen deney protokolü özeti. Aynı deney protokolü 0.25  $\mu\text{g/ml}$  peptid konsantrasyonları kullanılarak çalışılmıştır.



**Şekil 3.** CEA'e karşı özgül immün yanıtın belirlenmesinde peptid konsantrasyonu ve IL-2'nin etkisi ALVAC-CEA ile immünize edilen transjenik farelerden izole edilen dalak hücreleri ( $1 \times 10^7$  hücre), fare epitopu (CEA<sub>526-533</sub>) peptid ve kontrol HIV (Gag<sub>77-85</sub>) peptid ile in vitro uyarılarak çoğaltıldı. Kültürlerden toplanan hücrelerin IFN- $\gamma$  salgısı ELISPOT yöntemi ile saptandı. (A) Plak tabanında noktalar (spot)'lar tespit edildi. IL-2 içermeyen (C) kültürlerde farklı dozda kullanılan peptidlerde T lenfosit yanıtı; CEA fare epitopu (D) ve HIV peptidine (E) karşı oluşan yanıtın karşılaştırılması.

IFN- $\gamma$  salgılayan hücreler, plak kuyularının tabanında noktalar (spot) halinde görüntülendi (Şekil 3A). Kullanılan peptid'e karşı herhangi özgül olmayan bir yanıtın ortaya çıkabileceği olasılığını kontrol etmek üzere, daha önceden fare hücrelerinin hiç karşılaşmadığı başka bir peptid (irrelevant peptid, HIV peptidi, Gag<sub>77-85</sub>) kontrol amaçlı olarak kullanıldı. Kontrol HIV peptid ile karşılaştırıldığında, CEA<sub>526-533</sub> peptidinin kullanılan bütün konsantrasyonları ile uyarılan kültürlerde IFN- $\gamma$  salgılayan hücre sayısında artış gözlemlendi (Şekil 3C). Özellikle 0.25, 2.5 ve 25  $\mu\text{g/ml}$



**Şekil 4.** CEA'in insan ve fare T lenfosit epitoplarına karşı oluşan immün yanıtı, kullanılan hücre sayısının etkileri.  $1 \times 10^7$ ,  $3 \times 10^7$  ve  $6 \times 10^7$  hücre kullanılarak insan epitopu (CEA<sub>588-597</sub>) peptidin (A) 0.25  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonları ile veya fare epitopu CEA<sub>526-533</sub> peptidin (C) 0.25  $\mu\text{g/ml}$  ve (D) 2.5  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonları ile uyarılan kültürlerde özgül T lenfosit yanıtı IFN- $\gamma$  ELISPOT yöntemiyle saptandı. Kontrol olarak HIV (Gag<sub>77-85</sub>) peptidi kullanıldı.

peptid ile uyarılan kültürlerdeki artışın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ( $p < 0.01$ ). Maksimum artış 2.5  $\mu\text{g/ml}$  peptid ile uyarılan kültürde oldu. Dolayısıyla 2.5  $\mu\text{g/ml}$  peptid konsantrasyonunun, kullanılan deneysel koşullar altında, uygulanması gereken optimum doz olarak kabul edilebileceği düşünüldü.

Ayrıca diğer bir parametre olarak, T lenfositler için bir büyüme faktörü olan interlekin 2 (IL-2)'nin kültür ortamında bulunmasının, oluşan özgül immün yanıtı etkisi de araştırıldı. IL-2 varlığında da CEA<sub>526-533</sub> peptidi ile uyarılan kültürlerde IFN- $\gamma$  salgılayan hücre sayısında artış gözlemlendi (Şekil 3B). Kontrol peptid ile karşılaştırıldığında gözlenen artışın istatistiksel olarak önemli olduğu saptandı ( $p < 0.01$ ). Ancak IL-2 içeren ve IL-2 ilave edilmeyen kültürler kendi arasında karşılaştırıldığında, IL-2 ilave edilen kültürlerde IFN- $\gamma$  salgılayan

hücre sayısında azalma olduğu tespit edildi (Şekil 3D). CEA<sub>526-533</sub> peptidi ile uyarılan kültürlerdeki IFN- $\gamma$  miktarında gözlenen bu azalma, aynı zamanda kontrol (HIV) peptid ile uyarılan kültürlerde de gözlemlendi (Şekil 3E).

#### Kültürlerdeki hücre sayısının IFN- $\gamma$ salgısına etkisi

Hücre sayısının IFN- $\gamma$  salgısına etkisini araştırmak ve HLA-A2 tarafından T lenfositlere antijen sunumunun yapıldığını göstermek için, farklı sayılarda hücre içeren kültürler, her kültürde tek bir tip olmak üzere, üç farklı peptid ile uyarıldı. Takip edilen deneysel protokol Şekil 2'de özetlenmiştir. Kontrol peptid (irrelevant peptid, Gag<sub>77-85</sub>) olarak HIV peptidi kullanıldı. Diğer seçilen iki peptid, CEA'nin fare epitopu (CEA<sub>526-533</sub>) ve insan HLA-A2 molekülü tarafından sunulduğu

bilinen epitopu CEA<sub>588-597</sub> dir. Her bir peptidin iki farklı dozu test edildi (0.25 ve 2.5 µg/ml) . Şekil 4A ve 4C de görüldüğü gibi, kontrol peptid ile uyarılan hücrelere kıyasla, insan epitopu ile uyarılan kültürlerde IFN-γ salgılayan hücre miktarlarında istatistiksel olarak önemli artışlar gözlemlendi (p<0.01). IFN-γ salgılayan hücre sayısındaki bu belirgin artış, kültürdeki hücre sayısı ve kullanılan peptid dozu gözlemlenmesiz, bütün kültürlerde tespit edildi. Ancak kültürlerde kullanılan hücre sayısı göz önünde tutulduğunda, en fazla artış 3x10<sup>7</sup> hücre kullanılan kültürlerde gözlemlendi. Kullanılan peptid miktarı açısından karşılaştırıldığında, 2.5 µg/ml peptidle uyarılan kültürde IFN-γ salgılayan hücre miktarı en fazla oldu. Dolayısıyla kültürlerde 2.5 µg/ml peptid ve 3x10<sup>7</sup> hücre kullanımı, CEA'ye özgül immün yanıt (IFN-γ spot sayısı 503 ± 4) ölçülmesinde optimum parametreler olarak saptandı.

Fare epitopu peptid (CEA<sub>526-533</sub>) ile hücreler uyarıldığı zaman da benzer sonuçlar gözlemlendi (Şekil 4B ve 4D). Kullanılan deneysel koşullar altında kültürlerle ilave edilmesi gereken hücre sayısının 3x10<sup>7</sup> hücre olması gerektiği tespit edildi.

## Tartışma

Bu çalışmada CEA geni taşıyan ve ALVAC-CEA olarak adlandırılan vektör ile aşılınmış olan HLA-A2 transjenik farelerde, CEA'ye karşı özgül olarak gelişen hücresel immün yanıt ELISPOT testi kullanılarak ölçüldü. Bunun yanı sıra, oluşan immün yanıtın tam ve doğru olarak tayin edilmesi amacıyla, hücrelerin ayrılmasında kullanılan peptid miktarları veya kullanılan hücre sayıları gibi test parametreleri araştırılarak optimize edildi.

Bir bireyin total lenfositlerinin sayısına kıyasla, immünizasyon sonucu herhangi bir antijene karşı aktive olan özgül T lenfositlerin sayısı oldukça azdır. Bu nedenle özgül hücresel yanıtın oluşup oluşmadığının anlaşılabilmesi için yada yanıtın ölçülebilir hale getirilmesi için, yanıt veren hücrelerin sayısını in vitro koşullarda arttırmak gerekebilir. Bu amaçla araştırmada CEA'nin iki farklı tipte peptid epitopu kullanıldı. CEA ile immünize edilmiş bireylerden elde edilen hücreler, bu antijenin peptid epitoplarıyla yüklendikleri zaman da T lenfositlere antijen sunarak uyarabilmektedir (10). Ancak bu takdirde, CEA'nin bütün epitoplarına özgül olan T lenfositler çoğalmaz. Sadece kullanılan epitopa özgül olan T lenfositler çoğalır. Araştırmada seçilen peptidlerin birisi (CEA<sub>526-533</sub>) fare MHC sınıf I moleküllerinden H-2K<sup>b</sup> tarafından, diğeri (CEA<sub>588-597</sub>) ise insan MHC sınıf I moleküllerinden HLA-A2 tarafından sunulan peptidler olarak bilinmektedir (6, 7). Bu araştırmada kullanılan iki peptid ile özgül T lenfositler çoğaltıldı. Hücrelerin çoğaltma işlemi sırasında bazı deneysel parametrelerin önemli olduğu tespit edildi. Kullanılan peptid miktarlarının ve kültüre alınan hücre sayısının in vitro ortamda fizyolojik bir denge içinde olması gerektiği anlaşıldı. Örneğin, yüksek sayıda (6x10<sup>7</sup>) hücre içeren kültürlerde peptidlere karşı yanıt daha düşük seviyelerde oldu. Bu durum muhtemelen şöyle açıklanabilir: Kültüre alınan hücre sayısının fazla olması, bu hücreler içinde kullanılan CEA epitoplarına özgül olan hücrelerin sayısı ile doğru orantılıdır. Peptid yüklemesiyle yapılan uyarım sonucunda özgül hücreler bölünerek sayıca çoğalacaklardır. Bu reaksiyon zaten sayıca fazla olan bu hücrelerin sayısının kısa bir sürede çok daha fazla seviyelere ulaşmasına neden olacaktır. Fiz-

yolojik koşulların sınırlı olduğu bir kültür ortamında, hücre sayısı ve dolayısıyla metabolizmasındaki ani artış sonucunda hücreler çoğalmalarının pik noktasına çok daha kısa bir süre içinde erişecektir. Ortamdaki fizyolojik koşulların tüketilmesine bağlı olarak zaman içinde metabolik aktivitelerini kaybederek apoptotik hücre ölümüyle yok olacaklardır. Seçilen zaman dilimi sonrasında hücreler çoğaltıldıkları kültürlerden toplanarak ELISPOT yöntemi ile test edildikleri zaman, özgül yanıt veren hücre frekansının en fazla olduğu kültür, hücre çoğalması ve canlı kalması açısından fiziki ve fizyolojik parametrelerin optimum düzeyde yani fizyolojik bir denge halinde olduğu kültür şartlarını içerecektir.

Araştırmada IL-2 içeren kültürlerde, içermeyen kültürlerle kıyasla, peptid antijene yanıt veren hücre sayısında bir azalma olduğu gözlemlendi. Bilindiği gibi IL-2, antijen özgüllüğünden bağımsız bir mekanizma ile T lenfositlerin üremesini etkileyen bir sitokindir. Mitojenik aktivitesi sayesinde T lenfosit üremesini artırır. Bu nedenle aktive edilen T lenfositler IL-2 varlığında çok daha hızlı bir şekilde bölünerek çoğalır. Hücre kültürleri gibi fizyolojik şartlar açısından sınırlı ortamlarda çoğalan T lenfositler birkaç gün içinde ölmeye başlar. Bu durum uyarımın veya aktivasyonun neden olduğu hücre ölümü olarak da adlandırılmaktadır (12). Son yıllarda yapılan çalışmalarda çoğalan T lenfositlerin ölümünün geciktirilmesi amacıyla diğer sitokinlerin işe karışması gerektiğini göstermiştir. Örneğin bu sitokinlerden birisinin IL-15 olduğu gösterilmiştir (13). Bu araştırmada da, IL-2'nin mitojenik etkisi ile T lenfositlerin sayısında ortaya çıkan ani artışa bağlı olarak hücre ölümü gerçekleşmiştir. IL-2 içermeyen kültürlerde ise hücre ölümü

mekanizmaları daha yavaş işlediği için, IL-2 içeren kültürlerle kıyasla, IFN- $\gamma$  salgılayan T hücre sayısında bir azalma ortaya çıkmıştır. Dolayısıyla, CEA'ne karşı oluşan T lenfosit yanıtlarının in vitro ölçülmesi sırasında izlenecek olan deney protokolünde, dışardan IL-2 ilave edilmemesi gerekmektedir. Alternatif olarak, eğer IL-2 ilavesi yapılırsa, bu takdirde kültür süresinin kısaltılması veya ortama IL-15 gibi sitokinlerinde ilave edilmesi, optimal ölçüm sonuçlarının elde edilmesi açısından zaruridir.

Tümör antijenlerine karşı T lenfositlerin aktivasyonu ile ilgili çalışmalarda kullanılan fare modellerlerinde aranan en önemli özelliklerden birisi, insan modeline oldukça yakın bir şekilde tasarlanmış olmasıdır. Bu çalışmada insan reaksiyonlarına yakın bir model olarak insan HLA-A2 geni taşıyan tranjenik fareler kullanılmıştır. HLA-A2 insanın MHC sınıf I molekül tiplerinden birisidir. Bu tür bir farede hücreler, tıpkı insanda olduğu gibi, HLA-A2 üzerinde antijenik peptid epitoplara CD8<sup>+</sup> sitotoksik T lenfositlere sunma kapasitesine sahiptir. HLA-A2 tarafından sunulan

CEA peptidi (HLA-A2-restricted) ile T hücrelerin aktivasyonu ve IFN- $\gamma$  salgılaması, çalışmada kullanılan fare hücrelerinin HLA-A2 aracılığı ile sunulan CAE'e karşı T lenfosit yanıtının oluşturabildiğinin önemli bir kanıtıdır. Dolayısıyla bu kanıt, ALVAC aracılığı ile insanların CEA'e karşı immünize edilebileceğinin bir göstergesidir. Kullanılan fareler HLA-A2'nin yanı sıra fareye ait olan MHC sınıf I moleküllerini de (H-2K<sup>b</sup>) ekspres etmektedir. Fareye özgül olan peptide karşı hücrelerin yanıt vermesi, CEA epitoplarının fare MHC sınıf I molekülleri tarafından da sunulduğunu göstermiştir.

ELISPOT yöntemi T lenfosit yanıtlarının ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem ile kuyucuk tabanında tespit edilen her bir nokta (spot), genellikle bir hücrenin salgıladığı sitokinin izi anlamındadır. Bu nedenle ELIPOT yöntemi kullanılan hücre havuzu içinde yanıt veren hücre sayısını, dolayısıyla frekansını belirler. Bu özelliği açısından ELISA yönteminden daha üstün olan bir yöntemdir.

İmmün sistemin tümör antijenlerine

karşı özgül bir şekilde aktivasyonu, henüz deneysel aşamalarda olan kanser tedavi yaklaşımlarından birisidir. Bu tür tedavilerde, üzerinde oldukça yaygın olarak çalışılmış olan ve dolayısıyla biyokimyasal ve immünolojik özellikleri çok iyi anlaşılmış olan tümör antijenleri çeşitli (vektörler yardımıyla ile uygulanarak), faz I veya faz II randomize klinik denemeler ile literatürde görülmektedir (4, 11). Bazı tümörler tarafından eksprese edilen CEA de, oldukça yoğun ve uzun bir süreden beri çalışılmış bir tümör antijeni olarak kanser aşularında kullanılmak üzere tercih edilmektedir. Bu makalenin konusu olan araştırma sonuçları da CEA'nin kanserlerin immünoterapisinde uygun bir antijen olarak kullanılabilirliğini önermektedir. Ancak kanser immünoterapisi konusunda yapılan deneysel ve klinik araştırmalar henüz oldukça erken aşamalarda. Kliniklerde yaygın olarak kullanılabilmesi için daha uzun bir sürecin geçmesi gerekmektedir.

**Not:** Bu çalışma Toronto Üniversitesi'nce afileye olan Sunnybrook Women's Health Science Centre, Toronto, Kanada'da

#### KAYNAKLAR

1. Horig H, Medina FA, Conkright WA, *et al.* Strategies for cancer therapy using carcinoembryonic antigen vaccines. *Expert Rev Mol Med* 2000; 2:1-24.
2. Kass E, Schlom J, Thompson J, *et al.* Induction of protective host immunity to carcinoembryonic (CEA), a self antigen in CEA transgenic mice, by immunizing with a recombinant vaccinia-CEA virus. *Cancer Research* 1999; 59:676-683.
3. Haga S, Watanabe O, Shimizu T, *et al.* The clinical value of tissue carcinoembryonic antigen in breast cancer. *Surgery Today* 1991; 21:278-283.
4. Neil L, Berinstein. Carcinoembryonic antigen as a target for therapeutic anticancer vaccines: a review. *Journal of Clinical Oncol.* 2002; 20:2197-2207.
5. Borenstein SH, Graham J, Zhang X-L *et al.* CD8<sup>+</sup> T Cells are necessary for recognition of allelic, but not locus-mismatched or xeno-, HLA Class I transplantation antigens. *Journal of Immunol.* 2000; 165: 2341-2353.
6. Schmitz J, Reali E, Hodge JW, *et al.* Identification of an interferon- $\gamma$ -inducible carcinoembryonic antigen (CEA) CD8<sup>+</sup> T-cell epitope, which mediates tumor killing in CEA transgenic mice. *Cancer Research* 2002; 62:5058-5064.
7. Wada S, Tsunoda T, Baba T, *et al.* Rationale for antiangiogenic cancer therapy with vaccination using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 2. *Cancer Research* 2005; 65: 4939-4946.
8. Kan-Mitchell J, Bisikirska B, Wong-Staal F, *et al.* The HIV-1 HLA-A2-SLYNTVATL is a help-independent CTL epitope. *Journal of Immunology* 2004; 172: 5249-5261.
9. Arlen P, Tsang KY, Marshall JL, *et al.* The use of a rapid ELISPOT assay to analyze peptide-specific immune responses in carcinoma patients to peptide vs. recombinant poxvirus vaccines. *Cancer Immunol Immunother.* 2000; 49: 517-529.
10. Linnemann T, Wiesmüller KH, Gellrich S. *et al.* A T-cell epitope determined with random peptide libraries and combinatorial peptide chemistry stimulates T cells specific for cutaneous T-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2000; 11, Supplement 1,95-99.
11. Von Mehren M, Arlen P, Tsang KY, *et al.* Pilot study of a dual gene recombinant avipox vaccine containing both carcinoembryonic antigen (CEA) and B7.1 transgenes in patients with recurrent CEA-expressing adenocarcinomas. *Clinical Cancer Research* 2000; 6: 2219-2228.
12. Vella AT, Dow S, Potter TA, *et al.* Cytokine-induced survival of activated T cells *in vitro* and *in vivo* (interleukin 4/interleukin 2/interleukin 7/interleukin 15). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 3810-3815.
13. Cornish GH, Sinclair IV, and Cantrell DA. Differential regulation of T-cell growth by IL-2 and IL-15. *Blood.* 2006; 108: 600-608.

# Antegrade Locked Nailing Of Adult Femoral Shaft Fractures And Non-Unions: A Retrospective Review Of 48 Cases

Erişkin Femur Şaft Kırıklarının Ve Non-Unionlarının Antegrad Kilitli Çivileme Yöntemi İle Tedavisi: 48 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi

Hakan Selek<sup>1</sup>, Hakan Atalar<sup>2</sup>, Hakan Kınık<sup>3</sup>, Osman Yüksel Yavuz<sup>2</sup>, Ertan Mergen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gazi University Hospital, Department of Orthopaedic and Traumatology,

<sup>2</sup>Fatih University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedic and Traumatology

<sup>3</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Orthopaedic and Traumatology,

**Amaç:** Bu makalede, akut femur cisim kırığı veya non-unionu nedeni ile antegrade kilitli intramedüller çivileme uygulandı. Akut femur cisim kırıklarının 27'sinde oymasız antegrad kilitli intramedüller çivileme uygulandı. Akut femur kırığı olan 4 ve non-union olan 21 hastada ise fiksasyon oymalı kilitli çivileme ile sağlandı. Olguların yaş ortalaması 40.2 (17-80) idi. Serimizdeki hastaların 16'sı bayan (%33.3) ve 32'si erkekti (%66.7).

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya dahil edilen 48 hastaya toplam 52 antegrad kilitli intramedüller çivileme uygulandı. Akut femur cisim kırıklarının 27'sinde oymasız antegrad kilitli intramedüller çivileme uygulandı. Akut femur kırığı olan 4 ve non-union olan 21 hastada ise fiksasyon oymalı kilitli çivileme ile sağlandı. Olguların yaş ortalaması 40.2 (17-80) idi. Serimizdeki hastaların 16'sı bayan (%33.3) ve 32'si erkekti (%66.7).

**Bulgular:** Hastaların takipleri ile elde edilen veriler, Thoresen kriterlerine göre; femoral aks deformitesi, femoral kısalık, diz eklemi hareket açıklığı ve ağrı veya ödem varlığı incelenerek değerlendirildi. Hastalar ortalama 21 ay (10-46 ay) takip edildi. Bir tanesi haricinde tüm olgularda kaynama görüldü (%98.07). Yüzeysel enfeksiyon üç hastada izlendi ve bunlardan bir olgunun takiplerinde derin enfeksiyon gelişti. Akut kırık grubundan gastrointestinal kanama öyküsü olan Winquist tip IV kırıklı bir hastaya, antikoagülan tedavi verilemediğinden, derin venöz trombüs izlendi. Non-union grubundan bir hastada ise, ameliyattan sonraki dördüncü günde pulmoner emboli gelişti.

**Sonuç:** İntramedüller çivileme yöntemleri akut femur cisim kırıkları ve non-unionlarında etkili bir tedavi metodudur. Oymalı çivileme metodu, oymasız çivileme metodu ile karşılaştırıldığında daha az başarısızlık izlenirken, yöntem sağlam stabilizasyon sağlar.

Anahtar Kelimeler: **femur, kırık tespiti, kırık iyileşmesi, intramedüller çivileme,**

**Background:** Here we present a retrospective evaluation of the functional outcomes of 48 patients who underwent antegrade locked intramedullary nailing for acute femoral shaft fracture or non-union.

**Methods:** A total of 52 antegrade locked intramedullary nailings were performed in the 48 patients included in the study. In 27 of the acute femoral shaft fractures, fixation was provided via unreamed antegrade locked intramedullary nailing. In 4 acute femoral fractures and in all 21 cases of nonunion, fixation was provided via reamed antegrade locked intramedullary nailing. Average age was 40.2 years (range 17-80 years). Of these patients, 16 were female (33.3%) and 32 were male (66.7%).

**Results:** Patient data obtained during follow up were evaluated according to the Thoresen criteria, in which lower extremity function is graded in terms of femoral axis deformity, femoral shortening, knee range of motion and pain or oedema. Patients were followed up for an average of 21 months (range 10-46 months). Union was found in all patients except one (98.07%). Superficial infection occurred in three patients, and in one of these a deep infection developed. In the acute fracture group, one patient with a Winquist type IV fracture had a history of gastrointestinal bleeding and could not be given anticoagulants, and developed a deep venous thrombosis. In the nonunion group, one patient developed pulmonary emboli on the 4th postoperative day.

**Conclusion:** Intramedullary nailing is an effective treatment method for both acute femoral shaft fracture and nonunion. It provides rigid stabilization, and the reamed method is associated with less frequent failures compared to the unreamed method.

Key Words: **femur, fracture fixation, fracture healing, intramedullary nailing,**

Received: 15.07.2007 • Accepted: 21.09.2007

Corresponding author

Hakan Selek  
Gazi Üniversitesi Hastanesi 06500, Beşevler, Ankara, Turkey  
E-mail address : selekhakan@yahoo.com

Femoral shaft fractures result from high-energy trauma and are the most frequent cause of morbidity and mortality in patients with lower extremity injuries. For acu-

te fracture or non-union of the femoral shaft, intramedullary nailing has become the treatment of choice (1,5). It is appropriate for intramedullary fixation because of

the femoral shaft's straight, tubular structure. In comparison with plates and external fixation devices, the intramedullary nail provides more stable support for axial loading because of its central position. For this reason, implant failure is seen less frequently in nailing, and the procedure promotes bone union and remodeling.

Intramedullary nailing can be performed with or without reaming of the bone, but the reaming method has recently become preferred. Reaming allows the insertion of a larger nail, which improves its mechanical purchase and provides greater stability (6).

The purpose of this study was to evaluate the functional outcomes



Figure 1a

Figure 1. These radiographs were taken in a 21-year-old female with left-sided closed acute femoral shaft fracture (Winqvist type IV): A) preoperative radiograph; B) immediate postoperative radiograph; C) 6-month follow-up radiograph.



Figure 1b



Figure 1c

of patients in our clinic who underwent antegrade locked intramedullary nailing for acute femoral shaft fracture or non-union.

### Patients And Methods

A total of 52 antegrade locked intramedullary nailings were performed in 48 patients who were treated at our institution's department of orthopaedic surgery. Of these patients, 16 were female (33.3%) and 32 were male (66.7%). Average age was 40.2 years (range 17-80 years). The lesion was on the left side in 22 patients (45.8%), on the right in 25 patients (52.1%) and was bilateral in one patient (2.1%).

Of the 52 nailings performed, 31 were for acute femoral shaft fracture (30 patients; one patient had bilateral fractures). Of the patients in the acute fracture group, the causes of the fractures were as follows: traffic accident in 22 patients (73.3%), high fall in 4 patients (13.3%), work accident in 2 patients (6.7%) and low-velocity gunshot wound in 2 patients (6.7%). The fracture was isolated in 11 patients (36.6%) but in 19 patients (63.3%) it was associated with one or more sites of secondary trauma or systemic injury (Table I). An example of nailing performed for acute femoral shaft fracture is shown in Figure 1.

Of the 21 nailings performed for non-union, 3 were made in patients from the acute fracture group (all 3 had received unreamed nailings). Of the remaining 18 patients, 15 had previously undergone plate fixation, and 3 had previously undergone external fixation for open fracture.

The 31 acute femoral shaft fractures were classified according to the Winquist-Hansen scale (6) (Table II). Of these, 10 were open fractures. In terms of the Gustillo-Anderson scale, these open fractures were classified as follows: 5 Type I open (including low-velocity gunshot wounds in 2 patients), 3 Type II open, and 2 Type III-B (7,8).

**Table II.** Degree of comminution of the 31 femoral shaft fractures according to the classification of Winquist et al.5

Type of fracture	Number of patients
I	13
II	9
III	6
IV	3

In 27 of the acute femoral shaft fractures, fixation was provided via unreamed antegrade locked intramedullary nailing (Synthes solid titanium nail, Davos, Switzerland, Figure 1). In 4 acute femoral fractures and in all 21 cases of non-

union, fixation was provided via reamed antegrade locked intramedullary nailing (Russell-Taylor femoral nail, Smith and Nephew Richards, Memphis, USA).

For the patients with acute femoral shaft fracture, the average time between trauma and surgery was 2 days (range 0-4 days). Open femoral fractures were cleaned and covered with a sterile dressing in the emergency room and surgery was performed at the soonest appropriate time. In two patients skin graft was applied. Patients with open fractures received broad-spectrum antibiotic therapy (first-generation cephalosporin + aminoglycoside), whereas patients with closed fractures received a first-generation cephalosporin as prophylaxis. In addition, patients having no contraindications to low molecular weight heparin received it for prophylaxis against deep venous thrombosis.

For surgery, all patients were in a supine position on a traction table. Antegrade nailing with static locking was performed. Average duration of surgery was 98 minutes (range 70 - 210 minutes). Average fluoroscopy time for closed intramedullary nailing was 2.1 minutes (range 0.8 - 4 minutes).

For the patients undergoing surgery for non-union (n = 21), autogenous iliac crest bone graft was performed in 11 patients, allograft in 4, hydroxyapatite in 5, and tricalcium phosphate (TCP) in 1 patient. Of the patients undergoing surgery for acute fracture, autogenous iliac crest bone graft was performed in 4. First preference was given to autogenous graft, but other graft types were used in patients who did not permit autogenous graft or who had undergone autogenous grafting previously (9,11).

**Table I.** Injuries associated with acute femoral fracture

Associated injuries	Number of patients with injury
Head trauma	12
Contralateral lower limb fracture	4
Contralateral femoral neck fracture	2
Upper limb fracture	5
Pelvic trauma	2
Thoracic trauma	2



All patients received physical and radiological follow-up examinations every six weeks. For patients whose medical condition permitted it, walking with crutches and partial weight bearing was started on postoperative day 2. Walking with full weight bearing was started when initial callus formation was visible on anteroposterior and lateral radiographs.

Fracture union was defined as a circumferential callus visible on radiologic exam, absence of pain in the fracture region during walking with full weight bearing, and absence of tenderness during physical exam. Nonunion was defined as pain and motion at the fracture site and radiographic persistence of a radiolucent line without progressive callus formation on three sequential radiographs following fracture fixation. Shortening was assessed radiologically with the use of a radiopaque ruler. Hip and knee range of motion and lower extremity rotational profile were evaluated. Degree of deformity during weight bearing was measured with a goniometer on anteroposterior and lateral radiographs.

## Results

Average Hospital stay was 10 days (range 6 - 15 days), and average follow up time was 21 months (range 10 - 46 months).

Patient data obtained during follow-up were evaluated according to the Thoresen criteria,(12) in which lower extremity function is graded in terms of femoral axis deformity, femoral shortening, knee range of motion and pain or edema.

In this series, of the 31 nailings performed for acute femoral shaft fracture (27 unreamed, 4 reamed), union

was achieved in all but three fractures, these three having been treated with unreamed nailing. In the 24 other fractures that underwent unreamed nailing, union was seen at an average of 7.2 months, whereas in the 4 patients who received reamed nailing the average time to union was 6.5 months.

In 4 patients in the acute fracture group, union was not observed by the 4<sup>th</sup> postoperative month and dynamization was performed. In one of these 4 patients, full union was seen in the 7<sup>th</sup> postoperative month. Of the 3 remaining patients, 2 had breakage of the distal locking screw and 1 had bending of the intramedullary nail. For these 3 patients the unreamed nail was removed and replaced with a thick, reamed intramedullary nail. Union was seen in these 3 patients at an average of 8 months after this procedure.

For the 21 cases of femoral fracture nonunion in this series, reamed nailing was performed and union was subsequently seen in all fractures except 1. In these 20 fractures, union was observed at an average time of 6.1 months after surgery. Included in this group were the 3 patients who had previously undergone unreamed femoral nailing and did not achieve union with that earlier procedure. These 3 patients all achieved union with the subsequent reamed nailing procedure. For the 1 patient in the nonunion group who did not achieve union even after reamed nailing, dynamization was applied in the 4<sup>th</sup> postoperative month. Despite this procedure, union was not achieved. Approximately 14 months later the nail was removed and an autogenous bone graft was put in its place with plate fixation, and union was observed in follow-up.

Final postoperative knee flexion (48

patients, 49 knees) was greater than 120 degrees in 20 knees, between 90 and 120 degrees in 25 knees and less than 90 degrees in 4 knees. As for the 4 patients with this severe loss of flexion, 2 were very elderly and 2 had received multiple traumas and as a result could not be sufficiently mobilized early while in the intensive care unit.

In terms of Thoresen criteria for femoral axis deformity and Winquist fracture type, findings in the acute fracture group were as follows. Of the Winquist type III fractures, 1 had a 5° varus, and another had a 10° internal rotation. Of the Winquist type IV fractures, 1 had a 15° external rotation deformity. As for the findings in the nonunion group, 2 fractures had a 5° and 3 fractures had an average 15° external rotation deformity (range 12-18°).

Femoral shortening findings were as follows. In the acute fracture group, 3 Winquist type IV fractures had an average of 2 cm shortening (range 1.5-2.5 cm). In the nonunion group, 8 fractures had an average of 2.5 cm shortening (range 2-5 cm).

Superficial infection occurred in 3 patients, and in one of these a deep infection developed. These patients were treated with debridement and a first-generation cephalosporin, and the infections were controlled.

Two other complications were encountered. In the acute fracture group, 1 patient with a Winquist type IV fracture had a history of gastrointestinal bleeding and could not be given anticoagulants, and developed a deep venous thrombosis. In the nonunion group, 1 patient developed pulmonary emboli on the 4<sup>th</sup> postoperative day. These complications were successfully managed with appropriate treatments.

## Discussion

Femoral shaft fractures are the most frequent cause of morbidity and mortality in patients with lower extremity injuries, and usually result from high-energy trauma. In this series, of the 30 patients who underwent intramedullary nailing for acute femoral shaft fracture, the fracture was due to traffic accidents in 73.3% of the patients, while 63.3% had additional fractures and/or systemic injuries.

Despite some authors' reports of satisfactory results, many investigators have reported high rates of nonunion, pin tract infection and loss of knee joint range of motion with the use of external fixation devices (13,14). In a retrospective study, Murphy et al. compared external fixation to intramedullary nailing in patients who had closed femoral shaft fractures (15). In non-complicated fractures, intramedullary nailing provided significantly better clinical results (15).

Another surgical method for treating femoral shaft fractures is internal fixation with plates. Disadvantages of this technique include the wide surgical exposure needed for the procedure, reduction in knee joint range of motion and the related increases in blood loss, infection, nonunion and implant failure compared to intramedullary nailing (16,17)

In patients with closed femoral shaft fractures, infection rates are higher with plate internal fixation than with closed intramedullary nailing (16,17) In the plating procedure, devitalized bone fragments that result from the injury-related trauma can be disrupted, and the additional iatrogenic trauma involved in dissection can lead to infection and problems with union. Despite the 90-95% union rates reported

in studies of fixation with plating, infection rates of up to 11% have been encountered.<sup>17,19</sup> High rates of union are also found with intramedullary nailing, but infection rates of 1% have been commonly reported (5,6,20).

Other disadvantages of internal fixation with plating include implant and fixation failure. Reported implant failure rates have ranged from 5-10%, and the great majority of these patients need a second operation (19,21). Our series included 15 patients who had previously undergone internal fixation with plating; all of these subsequently underwent intramedullary nailing for nonunion and/or implant failure.

Intramedullary nailing (reamed or unreamed) offers several advantages compared to other methods of surgical fixation. Closed intramedullary nailing permits fixation without removal of the fracture hematoma and the resulting loss of needed osteoinductive factors. Less surgical trauma, lower infection rates and less scarring of the quadriceps muscle are other advantages of this method (22). In a series of 551 fractures, Wolinsky et al. performed reamed antegrade intramedullary nailing and found a union rate of 98.9 % with a very low rate of complications.<sup>6</sup> Other series in the literature have reported union rates of 95-100% (6,23). In our series the overall rate of union was 92.4% (acute fracture group, 90.4%; nonunion group, 95.3%). One reason for the lower rate of union in our acute fracture group might be that the unreamed nailing method was used in all but four of these patients.

Several studies have compared the results of the reamed and unreamed methods of intramedullary fixation. For reamed intrame-

dullary nailing in particular, the most important advantage is its ability to provide for axial loading at the fracture site. In addition, the reaming procedure appears to stimulate bone healing (23). Tornetta and Tiburzi found no significant difference between the reamed and unreamed procedures in terms of operation time and blood loss, but found that union occurred sooner after the reamed procedure (23). Union rates were higher with reamed nailing than with unreamed nailing in a multicenter study.<sup>1</sup> In our series, union occurred at an average of 7.2 months after unreamed nailing for acute femoral fracture (n = 24 fractures), while union occurred at an average of 6.5 months after reamed nailing for acute femoral fracture (n = 4 fractures). These figures are consistent with those in other studies but are not large enough for statistical analysis.

Intramedullary nailing can provide for early mobilization in patients with multiple trauma, thereby reducing mortality and morbidity (24,25). Retrospective studies of patients with multiple injuries emphasize that fracture fixation performed within the first 24 hours is associated with lower mortality (26,27). The risk of sepsis related to pulmonary dysfunction can likewise be lessened in these patients. Early fracture fixation had a positive effect on pulmonary and cardiovascular parameters (24). In our series, patients who came to the emergency department for acute femoral shaft fracture received surgery as early as possible (average 2 days, range 1-4 days) and were mobilized early in the postoperative period.

In a retrospective study of 32 patients with femur fractures and head trauma, Starr et al. investigated the timing of surgery. The

study found that patients with severe head injury who were closely monitored for hypotension and hypoxia experienced no increase in central nervous system complications when undergoing early fracture fixation (25). In our series, 12 patients had head trauma; all had Glasgow Coma Scores above 8, and no pulmonary or cerebral complications were encountered in these patients after early intramedullary fixation.

In light of the research literature, we consider reamed intramedullary nailing, performed early, to be an effective and safe procedure in patients with thorax trauma and multiple injuries. Canadian Orthopaedic Trauma Society reported that there was no difference in the rate of pulmonary failure found with reamed or unreamed intramedullary nails (28). As for the possibility of pulmonary emboli, Neudeck et al. measured maximum intramedullary pressures during reaming and unreamed nailing in sheep and found no significant difference (29).

Reamed intramedullary nailing methods are also the treatment of choice for nonunion in femoral shaft fractures. Webb et al. found that in 105 cases of femoral nonunion, a 95% rate of union was achieved within 20 weeks after reamed intramedullary nailing (4). In our series, there were 21 patients who underwent reamed intrame-

dullary nailing for nonunion, and union was achieved in all but one (95.2%).

For open femoral shaft fractures, intramedullary nailing methods are the treatment of choice provided that the fixation is performed early, debridement and wound cleaning are sufficient, and appropriate antibiotic therapy is used (30). Of our patients undergoing surgery for acute femoral shaft fracture, 5 had type I open fractures (2 patients had low velocity gunshot wounds), 3 had type II open fractures, and 2 had type III-B open fractures. No problems were encountered in these patients during follow up.

Infection rates in closed intramedullary nailing for femoral shaft fractures are very low. In a study of 500 patients who underwent closed intramedullary nailing, Winquist et al. found an infection rate of 0.9% (5). In retrospective series with more than 100 patients, infection rates were found to vary between zero and 0.8% (6,20). In our series, 3 patients developed superficial infections and 1 patient developed a deep infection. The superficial infections were successfully treated with wound care and, according to culture findings, appropriate parenteral antibiotic therapy. The patient with deep infection was from the nonunion group, and 15 days after intramedullary nailing debri-

dement was performed, followed by parenteral antibiotic therapy; these were sufficient to bring the infection under control.

Implant failure after locked intramedullary nailing is rarely seen. Possible failures include breakage of proximal or distal screws or bending of the nail. Soto-Hall and McCloy reported that bending of the nail was more frequently seen with intramedullary nails 10 mm or less in diameter (31). In our patients, 3 cases of implant failure were seen; 2 of these were broken locking screws and 1 was a bent nail. All were encountered with unreamed titanium nails. Initially in our protocol we preferred unreamed nailing for acute fractures, but due to the inadequacies encountered with this method, for our later patients we preferred reamed intramedullary nailing with thicker nails to provide rigid fixation.

In conclusion, intramedullary nailing is an effective treatment method for both acute femoral shaft fracture and nonunion. It provides rigid stabilization, and the reamed method is associated with less frequent failures compared to the unreamed method. The reamed method may also stimulate bone neovascularization and healing, and these advantages make it a preferable method of treatment.

#### KAYNAKLAR

1. Canadian Orthopaedic Trauma Society. Nonunion following intramedullary nailing of the femur with and without reaming. Results of multicenter randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 2093-6.
2. Bekmezci T, Baca E, Kaynak H, *et al* results of treatment with expandable intramedullary nails in femur shaft fractures. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2006;40:1-5.
3. Daglar B, Bayrakci K, Tasbas BA, *et al.* A comparison of different fixation combinations for the treatment of ipsilateral hip and femoral diaphyseal fractures *Ulus Travma Derg.* 2004;10:123-7.
4. Webb LX, Winquist RA, Hansen ST. Intramedullary nailing and reaming for delayed union or nonunion of the femoral shaft. A report of 105 consecutive cases. *Clin Orthop* 1986; 212: 133-41.
5. Winquist RA, Hansen ST Jr, Clawson DK. Closed intramedullary nailing of femoral fractures. A report of five hundred and twenty cases. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66: 529-39.
6. Wolinsky PR, McCarty E, Shyr Y, *et al.* Reamed intramedullary nailing of the femur: 551 cases. *J Trauma* 1999; 46: 392-9.
7. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones. *J Bone Joint Surg Am* 1976 ;58: 453-8.
8. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DM. Problems in the management of type III

- (severe) open fracture: A new classification of type III open fractures. *J Trauma* 1984; 24: 742-6.
9. Galois L, Mainard D, Delagoutte JP. Beta-tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery. *Int Orthop.* 2002;26:109-15.
  10. McAndrew MP, Gorman PW, Lange TA. Tricalcium phosphate as a bone graft substitute in trauma: preliminary report. *J Orthop Trauma.* 1988;2:333-9.
  11. Ebraheim NA, Mekhail AO, Darwich M. Open reduction and internal fixation with bone grafting of clavicular nonunion. *J Trauma.* 1997 Apr;42:701-4.
  12. Thoresen BO, Alho A, Ekland A, *et al.* Interlocking intramedullary nailing in femoral shaft fractures. A report of forty-eight cases. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67: 1313-20.
  13. Alonso J, Geissler W, Hughes JL. External fixation of femoral fractures: Indications and Limitations. *Clin Orthop* 1989; 241: 83-8.
  14. Dabezies EJ, D'Ambrosia R, Shoji H, *et al.* Fractures of the femoral shaft treated by external fixation with the Wagner device. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66: 360-4.
  15. Murphy CP, D'Ambrosia RD, Dabezies EJ, *et al.* Complex femur fractures: treatment with the Wagner external fixation device or the Grosse-Kempf interlocking nail. *J Trauma* 1988; 28: 1553-61.
  16. O'Beirne J, O'Connell RJ, White JM, *et al.* Fractures of the femur treated by femoral plating using the anterolateral approach. *Injury* 1986; 17: 387-90.
  17. Thompson F, O'Beirne J, Gallagher J, *et al.* Fractures of the femoral shaft treated by plating. *Injury* 1985; 16: 535-8.
  18. Bach AW, Hansen ST Jr. Plates versus external fixation in severe open tibial shaft fractures. *Clin Orthop* 1989; 241: 89-94.
  19. Magerl F, Wyss A, Brunner C, *et al.* Plate Osteosynthesis of femoral shaft fractures in adults. A follow-up study. *Clin Orthop* 1979; 138: 62-73.
  20. Rothwell AG. Closed Küntscher Nailing for Comminuted Femoral Shaft Fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1982; 64: 12-6.
  21. Riemer B, Butterfield SL, Burke CJ 3rd, *et al.* Immediate plate fixation of highly comminuted femoral diaphyseal fractures in blunt polytrauma patients. *Orthopedics* 1992; 15: 907-16
  22. Okcu G, Aktuglu K. Antegrade nailing of femoral shaft fractures combined with neck or distal femur fractures. A retrospective review of 25 cases, with follow-up of 36-150 months. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003; 123: 544-50.
  23. Tornetta P 3rd, Tiburzi D. The treatment of femoral shaft fractures using intramedullary interlocked nails with and without intramedullary reaming: a preliminary report. *J Orthop Trauma* 1997; 11: 89-92.
  24. Weninger P, Figl M, Spitaler R, *et al.* Early unreamed intramedullary nailing of femoral fractures is safe in patients with severe thoracic trauma. *J Trauma.* 2007;62:692-6.
  25. Starr AJ, Hunt JL, Chason DR, *et al.* Treatment of femur fracture with associated head injury. *J Orthop Trauma* 1998; 12: 38-45.
  26. Brundage SI, McGhan R, Jurkovich GJ, *et al.* Timing of femur fracture fixation: effect on outcome in patients with thoracic and head injuries. *J Trauma* 2002; 52: 299-307.
  27. Meek RN, Vivoda EE, Pirani S. Comparison of mortality of patients with multiple injuries according to type of fracture treatment—a retrospective age- and injury-matched series. *Injury* 1986; 17: 2-4.
  28. Canadian Orthopaedic Trauma Society. Reamed versus unreamed intramedullary nailing of the femur: comparison of the rate of ARDS in multiple injured patients. *J Orthop Trauma.* 2006 ;20:384-7.
  29. Neudeck F, Wozasek GE, Obertacke U, *et al.* Nailing versus plating in thoracic trauma: an experimental study in sheep. *J Trauma* 1996; 40: 980-4.
  30. Grosse A, Christie J, Taglang G, *et al.* Open adult femoral shaft fracture treated by early intramedullary nailing. *J Bone Joint Surg Br* 1993 ; 75: 562-5.
  31. Soto-Hall R, McCloy NP. Cause and treatment of angulation of femoral intramedullary nails—experimental evidence on the preferred position of the clover-leaf nail. *Clin Orthop* 1953; 2: 66-74.

# Hipospadiyas ve İnterseks Olgularında Prostatik Utrikül Konfigürasyonu

*Prostatic Utricle Configuration in Hypospadias and Intersex Patients*

Levent Duman, Arbay Özden Çiftçi, Mehmet Emin Şenocak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**Amaç:** Hipospadiyas ve interseks olgularında prostatik utrikül (PU) sıklığı, klinik karakteristikleri, tedavi metodları ve izlem sonuçlarını değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Hipospadiyas (n:72) ve interseks (n:108) tanılılarıyla tedavi edilen, radyolojik ve endoskopik incelemelerle PU varlığı araştırılan hastalar retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** PU sıklığı hipospadiyas olgularında %12.5, interseks olgularında ise %22.2 bulundu. Her iki grupta en sık görülen klinik semptomlar üriner enfeksiyon, üriner obstrüksiyon, enürezis ve ürolitiazisdir.

**Sonuç:** İnterseks ve ağır hipospadiyas olgularında PU varlığı radyolojik ve endoskopik yöntemlerle araştırılmalıdır. Cerrahi tedavide ana amaç üretra, mesane boynu, sfinkterler ve pelvik sinir ağına zarar vermeden, büyümüş PU yapılarının tümüyle çıkartılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: **Hipospadiyas, interseks, prostatik utrikül.**

**Aim:** A retrospective clinical trial was performed to evaluate prostatic utricle (PU) incidence, clinical characteristics, treatment and follow-up outcomes in hypospadias and intersex patients.

**Material and Methods:** Hypospadias (n:72) and intersex (n:108) patients in whom the configuration of PU were evaluated by radiological and endoscopic investigations.

**Results:** The incidence of PU was 12.5% and 22.2% in hypospadias and intersex patients. Urinary infection, obstruction, enuresis and urolithiasis were the most common clinical symptoms in both groups.

**Conclusion:** PU should be evaluated by radiological and endoscopic investigations in intersex and hypospadias patients. The main goal of surgical therapy is total excision of extended PU structures without damaging to urethra, bladder outlet, sphincter and pelvic plexuses.

Key Words: **Hypospadias, intersex, prostatic utricle.**

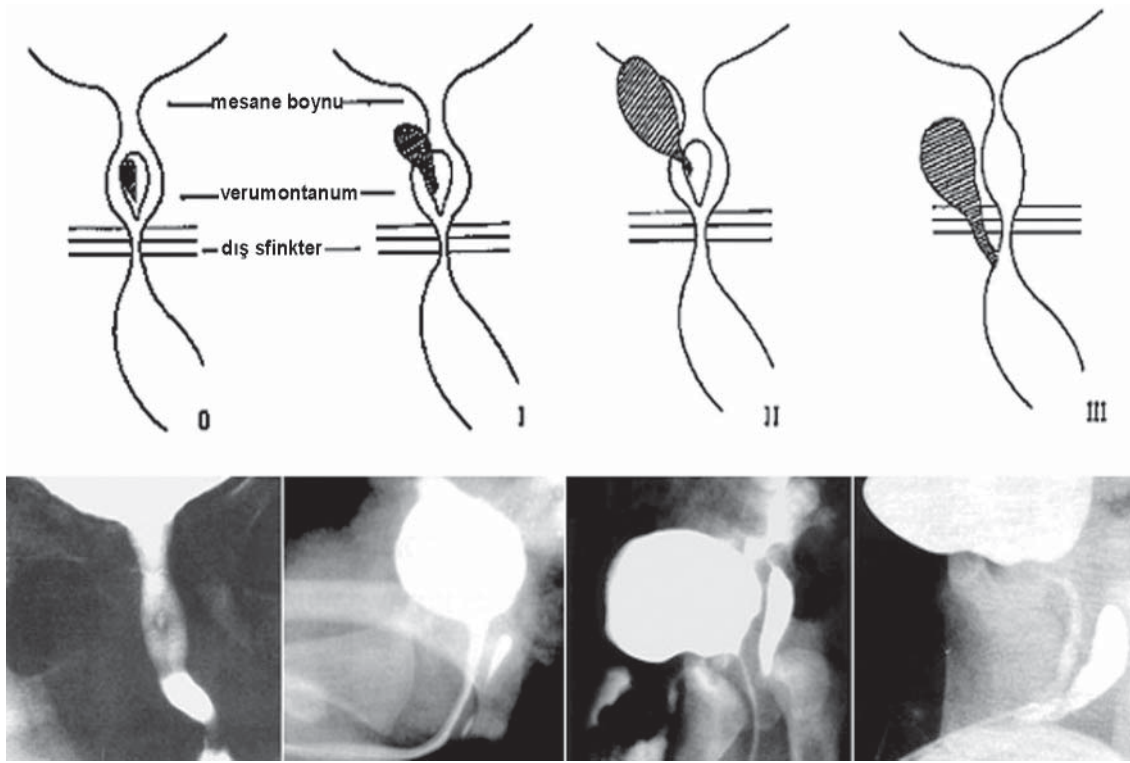
Prostatik utrikül (PU) Müller kanalları ve ürogenital sinüs kökenli, erkek posterior üretrasında yer alan, uterusun analogu kabul edilen bir yapıdır (1). PU büyümesini açıklamak için prostatik utrikül obstrüksiyonu, intrauterin androjen yetersizliği ve intrauterin müllerian inhibe edici faktör (MIF) yetersizliği gibi varsayımlar öne sürülmüştür (2). PU'lerin çoğu asemptomatik olmasına karşın tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), taş oluşumu, üriner obstrüksiyon, hematüri, enürezis ve tekrarlayan epididimite neden olabilir. İnfertilite, kistleşme,

kalsifikasyon ve neoplastik dejenerasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir (3-5). Tanıda ultrasonografi (USG), retrograd üretrografi, işeme sistoüretrografisi ve sistoskopi kullanılabilir (6-9). PU büyümesi radyolojik olarak dört tipte sınıflandırılır (Şekil 1). PU normal boyutların üst sınırında ise 0, mesane boynunun altında kalırsa I, mesane boynunu geçerse II, dış sfinkterin altında bulber üretraya açılırsa III. derece olarak sınıflandırılır (10). Vajina maskülinus (VM) ise interseks olgularında PU'e proksimal vajen, uterus ve tüplerin eşlik ettiği durumdur (1).

Başvuru tarihi: 27.08.2007 • Kabul tarihi: 03.09.2007

İletişim

Levent Duman  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı  
Tel : (312) 430 60 23  
GSM : (533) 311 73 67  
E-posta adresi : lduman@tr.net



Şekil 1: IKOMA Sınıflamasına göre radyolojik olarak prostatik utrikül büyümesi

PU derecesi 0 ve I olan, üriner enfeksiyonu kontrol altında tutulabilen ve PU büyüklüğünde artış saptanmayan hastalar ameliyat edilmeksizin takip edilebilir. Diğer hastalarda cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Cerrahi tedavide transabdominal ekstrevezikal eksizyon (TAEV), perineal eksizyon (PE), TAEV+PE, transabdominal intravezikal (transtrigonal) eksizyon, posterior sagittal+TAEV ve endoskopik eksizyon gibi seçenekler bulunmaktadır (11-15).

Hipospadiyas ve interseks olgularında PU sıklığı, klinik karakteristikleri, tedavi metodları ve izlem sonuçlarını değerlendirmek amacıyla retrospektif bir çalışma planlandı.

## Hastalar ve Yöntem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi bölümünce 1975-2004 yılları arasında tedavi edilen 575 hipospadiyas ve 230 interseks olgusu retrospektif olarak ince-

lendi. Radyolojik ve endoskopik incelemelerle PU varlığı araştırılan 72 hipospadiyas ve 108 interseks olgusu çalışmaya dahil edildi. Diğer olgular hakkında yeterli bilgi sağlanamadığı için çalışma dışı bırakıldılar.

## Bulgular

Hipospadiyaslı olgularda PU en sık penoskrotal, skrotal ve perineal olgularda görülmektedir (Tablo 1).

En sık görülen klinik bulgular tekrarlayan İYE, enürezis ve hematuridir. Tanıda en sık işeme sistoüretrografisi ve/veya retrograd üretrografi kullanıldı, tüm hastalara sistoskopi yapıldı. PU derecesi I olan yedi olguya PU açısından bir girişim yapılmadı, radyolojik ve endoskopik yöntemlerle takip edildi. PU derecesi II olan olguya cerrahi eksizyon planlandı, ancak hasta bir daha hastanemize gelmedi. III. dereceden PU'ü ve II. dereceden PU+VM olan iki olguya PE (n:1) ve TAEV (n:1) yöntemiyle

Tablo 1: Hipospadiyaslı olgularda Prostatik Utrikül

Hipospadiyas tipi	Olgu Sayısı	PU derecesi					%
		0	I	II	III	VM	
Distal penil	23	-	1	-	-	-	4.3
Mid penil	10	-	-	-	-	-	-
Proksimal penil	11	-	2	-	-	-	18.1
Penoskrotal, skrotal, perineal	28	-	3	1	1	1	21.4
Toplam	72	-	6	1	1	1	12.5

**Tablo 2:** İnterseks olgularında Prostatik Utrikül

İnterseks tipi	Olgu sayısı	PU	%
Erkek psödohermafroditizm	56	16	28.5
Gerçek hermafroditizm	25	3	12.0
Mikst gonadal disgenezis	27	5	18.5
Toplam	108	24	22.2

cerrahi eksizyon yapıldı. Bu olguların takiplerinde komplikasyona rastlanılmadı.

İnterseks olgularında PU en sık erkek psödohermafroditizm olgularında görülmektedir (Tablo 2).

En sık görülen klinik bulgular tekrarlayan İYE, enürezis ve üriner obstrüksiyondu. Tanıda işeme sistoüretrografisi ve/veya retrograd üretrografi ve pelvik USG kullanıldı, tüm olgulara sistoskopi yapıldı. I. dereceden PU olan yedi olguya cerrahi uygulanmadı, radyolojik ve endoskopik yöntemlerle takip edildi. PE II. dereceden (n:7) ve III. dereceden (n:2) PU olan dokuz olguda, TAEV II. dereceden PU+VM olan beş olguda, TAEV+PE ise III. dereceden PU+VM olan üç olguda tercih edilen cerrahi yöntemlerdir. Bu olguların takiplerinde komplikasyona rastlanılmadı (Tablo 3).

## Tartışma

Normal erkeklerde ürogenital sistemde Müller kanallarının artıkları olarak yalnızca appendiks testis ve PU bulunur. Normal boyutlardaki PU klinik olarak belirti vermezken, özellikle hipospadiyas ve interseks olgularda sıkça görülen büyük PU ve VM tıbbi ve cerrahi girişimle tedavi gerektiren bulgulara neden olurlar.

Hipospadiyaslı olgularda PU görülme sıklığı serimizde %12.5 olarak bulunmuştur. Hipospadiyas derecesi arttıkça PU görülme sıklığı artmaktadır. Serimizde PU en sık penosk-

rotal, skrotal ve perineal olgularda (%21.4) görülmektedir. Hipospadiyas ağırlığı arttıkça PU görülme sıklığı artmaktadır, bu bulgular literatürle uyumludur (10,15). Hipospadiyaslı olgularda sık tekrarlayan İYE varsa PU akılda tutulmalıdır.

İnterseks olgularında ise PU görülme sıklığı daha fazladır (%22.2). En sık ise erkek psödohermafroditizm olgularında görülmektedir (%28.5).

Gerçek hermafroditizm olgularında % 12,0, mikst gonadal disgenezis olgularında ise %18.5 oranında görülmektedir.

Çalışmamızda klinik bulguları oluşturmuş idrar yolu enfeksiyonu, üriner obstrüksiyon, enürezis, hematüri, ürolitiazis ve tekrarlayan epididimit literatür verileriyle uyumludur (4,7,10). PU ve VM adolesan dönem ve sonrasında infertilite, kistleşme, kalsifikasyon ve karsinoma gelişimi gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir (7,16-17). Bu nedenle cerrahi eksizyon yapılmayan hastaların takibi gerekmektedir.

İnterseks ve ağır hipospadiyas olgularında PU varlığı radyolojik ve endoskopik yöntemlerle araştırıl-

**Tablo 3:** Cerrahi uygulanan interseks olgularında klinik karakteristikler

### ERKEK PSÖDOHERMAFRODİTİZM

No	Hipospadiyas derecesi	PU derecesi	Semptomlar	Tedavi	Sonuç
1	Penoskrotal	2	enürezis, İYE	PE	İyileşme
2	Penoskrotal	2	İYE, hematüri	PE	İyileşme
3	Penoskrotal	2+VM	enürezis, üri.obs.	TAEV	İyileşme
4	Skrotal	2+VM	İYE	TAEV	İyileşme
5	Skrotal	2	enürezis, İYE	PE	İyileşme
6	Perineal	3+VM	İYE, ürolitiazis	TAEV+PE	İyileşme
7	Perineal	2+VM	İYE	TAEV	İyileşme
8	Perineal	2	enürezis, İYE	PE	İyileşme
9	Perineal	2	İYE	PE	İyileşme

### MİKST GONADAL DİSGENEZİS

10	Penoskrotal	3+VM	enürezis, üri. obs.	TAEV+PE	İyileşme
11	Penoskrotal	2	İYE, enürezis	PE	İyileşme
12	Skrotal	3	İYE, enürezis	PE	İyileşme
13	Perineal	2+VM	enürezis, üri. obs.	TAEV	İyileşme
14	Perineal	3	İYE, enürezis	PE	İyileşme

### GERÇEK HERMAFRODİTİZM

15	Penoskrotal	2	İYE, hematüri	PE	İyileşme
16	Perineal	2+VM	İYE, üri. obs.	TAEV	İyileşme
17	Perineal	3+VM	üri. obs.	TAEV+PE	İyileşme

İYE: idrar yolu enfeksiyonu, üri.obs: üriner obstrüksiyon

malıdır. Serimizde tanı retrograd üretrografi, işeme sistoüretrografi ve endoskopik çalışmalar ile konulmuştur (7,9). Yapılan bir çalışmada pelvik USG ile %75 oranında PU gösterilmiştir (8). Bizim serimizde de interseks olgularının bazılarında pelvik USG'de tanı amacıyla kullanılmıştır.

PU derecesi 0 ve I olan, üriner enfeksiyon ile klinik bulgu veren,

uygun antibiyotik tedavisi ile enfeksiyonu tedavi edilebilen, radyolojik ve endoskopik incelemelerde PU'inde artış saptanmayan olgular cerrahiye gerek kalmaksızın takip edilebilir. Bu hastaların izlemi sırasında uygun antibiyotiklerin ve üriner antiseptiklerin kullanımı ile düzenli radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Diğer olgularda ise cerrahi eksizyon yapılmalıdır. Serimizde PE, TAEV ve TAEV+PE

cerrahi tedavide kullanılan yöntemlerdendir. Cerrahi tedavide ana amaç üretra, mesane boynu, sfinkterler ve pelvik sinir ağına zarar vermeden, büyümüş PU yapılarının tümüyle çıkartılmasıdır. Serimizde, en çok kullanılan yöntem olan perineal yaklaşımla tüm olgularda bu amaca ulaşılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Kato H, Komiya I, Maejima T *et al.* Histopathological study of the mullerian duct remnant: clarification of disease categories and terminology. *J Urol* 2002; 167:133-6.
2. Zondek LH, Zondek T. The prostatic utricle in the fetus and infant. *Urol Int* 1974; 29:458-65.
3. Currarino G. Large prostatic utricles and related structures, urogenital sinus and other forms of urethrovaginal confluence. *J Urol* 1986; 136:1270-9.
4. Devine CJ, Gonzalez-Serva L, Stecker JF Jr. *et al.* Utricular configuration in hypospadias and intersex. *J Urol* 1980; 123:407-11.
5. Utikalova A. Large prostatic utricle: unusual cause of urine infection. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1996; 140:69-71.
6. Gregg DC, Sty JR. Sonographic diagnosis of enlarged prostatic utricle. *J Ultrasound Med* 1989; 8:51-2.
7. Ciftci AO, Senocak ME, Buyukpamukcu N *et al.* Abnormal prostatic utricle configuration in hypospadias and intersex patients. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9:167-72.
8. Kojima Y, Hayashi Y, Maruyama T *et al.* Comparison between ultrasonography and retrograde urethrography for detection of prostatic utricle associated with hypospadias. *Urology* 2001; 57:1151-5.
9. Lopatina OA, Berry TT, Spottswood SE. Giant prostatic utricle (utriculus masculinis): diagnostic imaging and surgical implications. *Pediatr Radiol* 2004; 34:156-9.
10. Ikoma F, Shima H, Yabumoto H. Classification of enlarged prostatic utricle in patients with hypospadias. *Br J Urol* 1985; 57:334-7.
11. Ikoma F, Shima H, Yabumoto H *et al.* Surgical treatment for enlarged prostatic utricle and vagina masculina in patients with hypospadias. *Br J Urol* 1986; 58:423-8.
12. Krstic ZD, Smoljanic Z, Micovic Z *et al.* Surgical treatment of the Mullerian duct remnants. *J Pediatr Surg* 2001; 36:870-6.
13. Meisheri IV, Motiwale SS, Sawant VV. Surgical management of enlarged prostatic utricle. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:199-203.
14. Monfort G, Guys JM. Trans-vesical approach to surgery on the prostatic utricle. *Chir Pediatr* 1981; 22:279-84.
15. Shima H, Yabumoto H, Okamoto E. Testicular function in patients with hypospadias associated with enlarged prostatic utricle. *Br J Urol* 1992; 69:192-5.
16. Barzilai M, Ginesin Y. A mullerian prostatic cyst protruding into the base of the urinary bladder. *Urol Int* 1998; 60:194-6.
17. Gualco G, Ortega V, Ardao G *et al.* Clear cell adenocarcinoma of the prostatic utricle in an adolescent. *Ann Diagn Pathol* 2005; 9:153-6.



# Quality of Life in Patients Undergoing Inguinal Hernia Repair: Non-Mesh Suture Repair vs. Lichtenstein Procedure

*Inguinal Herni Onarımı Hastalarda Yaşam Kalitesi: Lichtenstein Yöntemi İle Meshsiz Yöntemlerin Karşılaştırılması*

Bülent Ünal, Melih Karabeyoğlu, Demet Ünal, Betül Bozkurt, Osman Yıldırım, Belma Koçer, Mete Dolapçı, Ömer Cengiz

Ankara Numune Eğitim ve Hastanesi, 2. Cerrahi Kliniği

**Background:** Hernia repair is one of the most frequent procedures in surgery. The aim of this study is to compare Lichtenstein procedure and non-mesh suture repair of primary inguinal hernias with respect to quality of life.

**Methods:** Between August 2000 and December 2003, 70 patients scheduled for repair of a unilateral primary inguinal hernia were prospectively evaluated by Short Form 36 (SF-36) to assess quality of life after 6 months of operation. Registrars under supervision of consultants did all operations.

**Results:** Among 70 patients, 24 patients (34.2%) had undergone non-mesh suture repair and 46 patients (65.8%) had undergone Lichtenstein procedure. SF-36 questionnaire showed a significant difference in physical function, pain and global health parameters of the test in favour of the Lichtenstein procedure 6 months postoperatively.

**Conclusion:** We conclude that long-term quality of life following Lichtenstein procedure is superior to non-mesh suture repair in primary inguinal hernias.

Key Words: **Quality of life, hernia.**

**Amaç:** Fitik onarımı cerrahide en sık uygulanan ameliyatlardan biridir. Bu çalışmanın amacı primer inguinal fitiklarda Lichtenstein yöntemi ile yamasız onarımların yaşam kalitesine yansımaları bakımından karşılaştırılmasıdır.

**Metod:** Ağustos 2000- Aralık 2003 tarihleri arasında tek taraflı inguinal herni ameliyatı uygulanan 70 hasta, ameliyattan 6 ay sonra, yaşam kalitesini değerlendirebilmek için Short Form 36 (SF-36) formu kullanılarak prospektif olarak incelendi. Tüm ameliyatlarda uzman hekimlerin kontrolü altında gerçekleştirildi.

**Sonuçlar:** 70 hastanın 24'üne (%34,2) yamasız onarım, 46'sına (%65,8) Lichtenstein ameliyatı uygulandı. Ameliyat sonrası 6. ayda, SF-36 skalasında fiziksel fonksiyon, ağrı ve genel sağlık parametreleri bakımından Lichtenstein ameliyatı uygulanan grupta anlamlı farklılıklar gözlemlendi.

**Sonuç:** Primer inguinal herni onarımları sonrası uzun dönemde, yaşam kalitesi bakımından Lichtenstein ameliyatı yamasız onarımlara oranla daha üstün bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: **Yaşam kalitesi, fitik.**

Inguinal hernia repair is one of the most frequent procedures in surgery. Elective inguinal hernia repair is widely accepted procedure because it diminishes the risk of incarceration, which leads the higher rates of complications and probability of death (1). However the failure of inguinal hernia repair and chronic pain not only affects individual patients, but also

great impact on society. There are so many studies in the literature, which analyses the recurrence rates of different inguinal repair techniques (2,3,4). The aim of this study is to compare Lichtenstein procedure and non-mesh suture repair of primary inguinal hernias with respect to quality of life.

Received: 11.07.2007 • Accepted: 09.11.2007

Corresponding author

Bülent Ünal  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Kliniği, 44315 Malatya  
Mobile : +90 (532) 525 44 55  
Fax : +90 (422) 341 07 28  
E-mail address : bulentunal2005@yahoo.com.tr

## Patients and Methods

Between August 2000 and December 2003, 70 patients scheduled for repair of a unilateral primary inguinal hernia were prospectively evaluated by Short Form 36 (SF-36) to assess quality of life after 6 months of operation. Registrars under supervision of consultants performed all operations. According to the surgeons' choice, non-mesh suture repair (Shouldice procedure) was performed in 24 patients (34.2%) and Lichtenstein tension-free procedure was done in 46 patients (65.8%). Shouldice repair was performed according to the author's protocol, provided that 2/0 polypropylene sutures were used. Mesh repair was performed according to a strict protocol as described by Lichtenstein using a polypropylene prosthetic mesh (5,6). Patients were free to choose between general and local anaesthesia.

The SF-36 is a short questionnaire with 36 items to test eight elements of quality of life; physical function, social role, physical role, emotional role, mental health, vitality, pain and global health (7). All patients were examined for recurrence and SF-36 was administered for self-completion by patients after 6 months of operation.

The statistical analysis was carried out using SPSS 8.0 for Windows and *t* tests were used to compare the means of characteristics.  $P < 0.05$  was considered significant.

## Results

There were no intraoperative complications. Postoperative complications consisted of seroma in five patients. At the six months' follow-

up, no recurrence was detected.

Table 1 presents the median scores for all eight elements of SF-36. Six months after operation statistically significant differences were noted between the mean scores in the Lichtenstein and non-mesh suture repair groups in the elements of physical function (91.5 vs 76.0  $P=0.00$ ), pain (91.7 vs 73.7  $P=0.041$ ) and global health (87.8 vs 64.6  $P=0.00$ ). These results show that Lichtenstein procedure in primary inguinal hernia improved patient-perceived health status in the areas of physical function, pain and global health.

## Discussion

Inguinal hernia repair performed by suturing may lead to excessive tension on the suture line and surrounding tissue. The use of prosthetic mesh allows tension-free repair of inguinal hernia. There are many studies in the literature which compare the recurrence rates of the two major techniques but little quantitative data exist comparing the quality of life of patients operated on using different techniques (8, 9, 10).

Lichtenstein procedure was proven to provide low recurrence rates in primary inguinal hernia repair (11). Shouldice technique is a well-known procedure with low recurrence rates among classical non-mesh suture repair techniques. We aimed to compare both techniques to assess their effects on patient-perceived health status. We have chosen SF-36 questionnaire to compare quality of life outcomes because it is a well validated and widely used generic health-status instrument. It's showed that the SF-36 score is a good measure of quality of life in patients with inguinal hernia (10).

Horzic and colleagues (12) demonstrated that using anterior rectus sheath for inguinal hernia repair, significantly better than traditional mesh repair in postoperative scores for physical function and role physical scores. But there was no group that consist of use non-mesh techniques in this study. As a similar there was no significant difference in quality of life between laparoscopic transabdominal preperitoneal hernioplasty, Shouldice and Bassini in the a multicenter trial by Pokorny and colleagues (9). Postoperative pain was less short-time in mesh reaire group in this study.

**Table 1-** The scores of SF-36 for primary inguinal hernia operations using Lichtenstein and non-mesh repair techniques

	Lichtenstein	Shouldice	P value
Physical function	91.5	76.0	0.00
Pain	91.7	73.7	0.04
Vitality	77.8	58.8	0.42
Social role	86.9	66.1	0.41
Physical role	89.1	83.3	0.25
Emotional role	84.8	58.0	0.37
Global health	87.8	64.6	0.00
Mental health	81.1	62.2	0.68

Although in a study by Vrijland and colleagues (13), quality of life evaluation showed no differences between the non-mesh and mesh repair of primary inguinal hernia groups, our results indicate that

primary hernia repair by the Lichtenstein procedure to inguinal hernia does lead to health status outcomes that tend to be superior to the Shouldice technique in the areas of physical function, pain

and global health. Therefore, we think that mesh repair is still the best method for inguinal hernia repair.

#### REFERENCES

- Gallegos NC, Davson J, Jarvis M, *et al.* Risk of strangulation in groin hernias. *Br J Surg* 1991; 78: 1171-3.
- Barth RJ Jr, Burchard KW, Tosteson A, Sutton JE Jr, *et al.* Short-term outcome after mesh or Shouldice herniorrhaphy: a randomized, prospective study. *Surgery* 1998; 123: 121-6.
- McGillicuddy JE. Prospective randomized comparison of the Shouldice and Lichtenstein hernia repair procedures. *Arch Surg* 1998; 133: 974-8.
- Beets GL, Oosterhuis KJ, Go PM, *et al.* Longterm followup (12-15 years) of a randomized controlled trial comparing Bassini-Stetten, Shouldice, and high ligation with narrowing of the internal ring for primary inguinal hernia repair. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 352-7.
- Lichtenstein IL, Shulman AG. Ambulatory outpatient hernia surgery. Including a new concept: introducing tension-free repair. *Int Surg* 1986; 71: 1-4.
- Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, *et al.* The tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989; 157: 188-193.
- Brazier JE, Harper R, Jones NMB, *et al.* Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305: 160-4.
- Koc M, Aslar AK, Yoldas O, Ertan T, Kilic M, *et al.* Comparison of quality of life outcomes of Stoppa vs bilateral Lichtenstein procedure. *Hernia* 2004; 8(1): 53-55.
- Pokorny H, Klingler A, Scheyer M, *Fet al.* Postoperatif pain and quality of life after laoaroscopik and open inguinal hernia repair: results of a prospective randomized trial. *Hernia* 2006; 10(4): 331-7.
- Marthur S, Bartlett AS, Gilkison W, *et al.* Quality of life assessment in patients with inguinal hernia. *ANZ J Surg* 2006; 76 (6): 491-3.
- Janu PG, Sellers KD, Mangiante EC. Mesh inguinal herniorrhaphy: a ten-year review. *Am Surg* 1997; 63: 1065-9.
- Horzic M, Kopljar M, Cupurdija K, *et al.* Quality of life changes after inguinal hernia repair, using anterior rectus sheath- a preliminary study. *Coll Antropol* 2006; 30 (2): 349-53.
- Vrijland WW, van del Tol MP, Luijendijk RW, *et al.* Randomized clinical trial of non-mesh versus mesh repair of primary inguinal hernia. *Br J Surg* 2002; 89: 293-7.

# Ölüm Sürecini Standardize Edilmesi ile Hospiz Yaklaşım Tarzının İlişkisi

*Dead Process Standardisation Related With Hospice Care Style*

Yaşar Bilge

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı

**Giriş:** Hospiz ölüme götüren hastalığın son evresinde hasta ve yakınlarına rehberlik ve destek veren, gereksinimlerini gideren tarzda örgütlenme olarak bilinir. Takım olarak çalışan hekimlerin empati, koşulsuz olumlu yaklaşım tarzı ve duygulara açık olma ile hospiz sürecini sorunsuz olarak yaşaması mümkündür.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı hospiz bakımının yaşam kalitesi ve ölümcül hastanın psikolojik durumu üzerine etkisini araştırmaktır. Hospiz hizmetinin yararlarının ölümden sonra yas durumunun devam edip etmemesi ve olumsuz durumların tedavisi olup olmadığı da belirlemeye yöneliktir.

**Tartışma:** Hospiz bakımı ölümcül hastalığı olanların yaşam kalitesini artırabilir, nesnel olmayan destekleyebilir ve yaşam başarısını artırabilir. Bunaltı ve depresyon gibi olumsuz mizacı azaltabilir ve hasta ve yakınlarının psikolojik durumlarını geliştirebilir. Ölümcül hastalığın ağrı ve diğer sıkıntılarında ölümlü kurtulma hali tartışılabilir. Ölüm sebebi ve hali hospiz bakımla ilişkisi tartışıldı.

**Sonuç:** Ölüm süreci herkes tarafından kolay yapılabilen ve anlaşılabilir standardize yöntemlerle olması gerekir. Eğer ölü yakınları organ nakli, otopsi ve anatomi eğitimi için cesetin kadavra olması gerekliliğine inanırsa, onlar organ vermeye, otopsi yaptırmaya ve anatomi bölümünde eğitim için cesetin bekletilmesine gerekli izni verecektir.

Anahtar Kelimeler: **Hospiz, ölüm süreci, yas reaksiyonu, ölü gömme, otopsi endikasyonu.**

**Summary:** Hospice is well known organization with guidance, supportive and supply to necessities for neighbourhoods and patient who have a disease which cause to happen death in terminal times. Team working physicians make possible no problem living during hospice process with emphatic, unconditional positive approachable manner and opinion to sense.

**Objective:** The aim of this study is searched the influence of hospice care on the life quality and psychological state of mortal inpatients. Advantage of hospice service is determined whether continuous after death with living mourning and treating negative situation at the neighbourhood.

**Discussion:** Hospice care can raise the life quality, subjective support, and life satisfaction of aged mortal inpatients. It could decrease the negative mood, such as anxiety and depression and improve the psychological state for patient and relatives. It can be discussed rescued ache and other suffers from terminal disease with death. Cause of death and manner of death are debated interference with hospice care.

**Conclusion:** The process of death is needed to standardise procedure which is understood and simple done by everybody. If neighbourhood of death believe the necessities of organ transplantation, autopsy and corpse cadaver for anatomic education, they will give a permission to give an organ, to make an autopsy and to keep corpse for educational status at anatomy department.

Key Words: **Hospice, death process, mourning reaction, dead burial, autopsy indication**

Başvuru tarihi: 27.11.2006 • Kabul tarihi: 07.02.2007

İletişim  
Yaşar Bilge  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı  
Tel : (312) 595 66 46  
E-posta adresi: ybilge@medicine.ankara.edu.tr

Ölüm olayı ile ilgili bilgileri aktarmak her zaman sorundur. Suçlanma korkusu, nasıl söylemek gerektiğini bilememe, ölü yakınının sorularına cevapta yetersizlik hissi, belirsizliği paylaşmadaki güçlük ve ölümden kişisel olarak korkma iletişimi güçleştirmektedir. Bazı hastalar veya yakınları hastalığın sürecini bilmediğinden aşırı reaksiyon verebilmektedir(1). Kesintiye uğratılmadan, yeterli zaman ayırarak, dürüstçe ve yalın bilgi ile uygun ortam ve zamanında iletişim kurma becerisi ve tutumu hospiz yaklaşım tarzı olarak bilinir. Ölü yakını duygularını ifade ederken, hastalığın prognostik belirtilerini konuşma, empati yapma, kişinin nasıl tepki verebileceğini hissedecek ölçüde yakın ilişkide bulunanların yardımını almakta fayda vardır(2). Ölü yakınına “Bundan başka bir şey yapılamazdı” mesajı vermektan kaçınmak için; durumu yeniden gözden geçirmek için yeni görüşme zamanı belirlenmektedir. Kişinin gerçeği fark etmesine olanak tanıyacak ölçüde “geçiş hızı” yavaş olmaktadır. Ölü yakını inkar, öfke, depresyon, pazarlık ve kabul sürecini yani yas sürecini uygun bir hızda yaşamaktadır(1,2). Hekim empati, koşulsuz olumlu yaklaşım ve duygulara açık olma ile bu süreci kendi adına sorunsuz yaşayabilir. Hastanın veya yakınlarının narsistik özelliği ön plana çıktığında psikiyatrik destek alınmaktadır. Hastane yönetimi hospiz hizmeti götürecektarzdada ölü yakınlarının endişelerini gidermekte ve gereksinimlerini karşılamaktadır(3).

Hospiz ölüme götüren hastalığın son evresinde hasta ve yakınlarına rehberlik ve destek veren, gereksinimlerini gideren tarzda örgütlenme olarak bilinir.

Ölümsüzce, mücadeleci, icracı, mağrur olarak yaşayan kişinin travmatik ölümlerle tanışması halinde kişide “demek buraya kadarmış”, yapaca-

ğım işler vardı”, “vakit kaybetmeden şunları yapayım”, “saçma ben olamam”, “neden ben”, “bir hata var” tarzında yaklaşım tarzları hospiz gereksinimlerini gösteren tümcelerdir.

## Sıklık

ABD’de hospiz geniş olarak uygulanması gerektiği açıklanmasına rağmen bu konunun psikiyatrik yönü yeterince incelenememiştir(4). Hospiz bakımı hastanın yaşam kalitesini artırdığından, destek niteliğinden ve hastanın ruhsal durumunu düzelttiğinden dolayı yapılması gereği açıklanmıştır(5). Amerika’da 3300 hospiz merkezinin bulunduğu bildirilmektedir(6). Hospiz yöneticileri doktorların, hastaların merkeze geç gönderilmesinde ve organizasyonda başarısız olmasında sorumlu olduklarını bildirmişlerdir(6).

## Amaç

Ölümcül durumda olanla ilgili hospiz çalışması yapmakla hastaneler hasta tanı, bakım, izlem yapmakla kazançlarının neler olduğunu tanımlamak ve adli tıp açısından yararlarını belirlemektir. Otopsi yapmanın gerekliliğine hekimler inandığı halde ölümlere az sayıda otopsi yapılması ile hospiz ile bağlantısı araştırılacaktır.

## Sorunlar

Dahiliye, geriatri, fizik tedavi uzmanı hekimlerin yönelimi gereklidir. Ayrıca sosyal hizmet uzmanları, psikolog ve adli tıp uzmanları bu kurumda görev yaparlar. Gönüllüler ise mesleki uğraş ve etkinlikler alanında görev yaparlar. Hastanın dini inanışlarının gereği yerine getirmesine yardımcı olunur(7). Ekip

çalışmasına ihtiyaç duyulduğu(8) bildirilmesine rağmen aksi görüşlerde vardır(9). Coğrafi bölgesel ihtiyaçların belirlenmesi sırasında karşılaşılan güçlüklerde hospiz çalışmasını etkiler(10). Buna göre ekip çalışmasından kasıt hastanın müracaat etme istemesi halinde uygun kişilere kolay ve hızlı ulaşma yolunun olması gerekir.

Hospiz ile ilgili sorunlar ölümlerle ilgili farklı özelliklerin niteliklerinin tetkiki ve bunlara ait durumların analitik değerlendirilmesi ile giderilebilir. Ölüm olayını değerlendirirken ölenin demografik özellikleri, hastalıklarının niteliği ve toplumsal değerlendirme kriterleri göz önünde bulundurulur. Hastanın cinsiyeti, yaşı, eğitimi, mesleği, ekonomik durumu gibi demografik özelliklerin ölümlerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Kişisel faktörler içerisinde kişinin terminal dönem hastalıkları, hastalığın işlevsel durumu, ruhsal hastalığı, istismarı, ölüm sebebi ölüm olayının değerlendirilme kriterleri içerisinde yer alır. Sosyal faktörler içerisinde ölümün nitelendirilmesini etkileyen unsurlar değerler sistemi, yasalarla ilgili durumlar, sağlık kuruluşuna ulaşma kolaylığı, kişinin toplum üzerine etkisi, olayın doğal, kaza, intihar, cinayet, nedenlerle olma halidir.

Şimdi hospiz ile ilgili sorunların niteliklerini inceleyelim:

## I. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER:

**I.1.CİNSİYET:** Cinsiyetin önemli kabul edildiği kişilerde olay farklı değerlendirilmektedir. Kadın cinsiyetine yönelik ayrımcılık bazı kişilerin ölümünün sorun olmadığı manasına gelmektedir. Doğumla ilgili ölümlerde de otopsinin gerekliliği ve cinsel saldırı niteliğini belirlemeye yöneliktir.

**I.2. YAŞ:** Bazı aileler erkek çocuğa kız çocuktan fazla değer verir. Bazısı ise tüp bebek yöntemiyle elde ettiği çocuk, diğer çocuklardan daha fazla önemlidir. Buna benzer nedenlerle değerli çocuk olarak nitelendirilenlerde hospiz beklentisi daha fazladır. Genç yaşta kanser olanların hospiz ihtiyacı yaşlı olanlardan daha fazla bulunmuştur(2). Hospiz nedeniyle uygun yaklaşım yapan hastaneler yeni doğacak çocukların ani ölüm sayısını azaltmak için tanıya yönelik işlemler yapmaktadır. Yeni doğan bebeğin ölüm sebebinin anlaşılması sureti ile tespit edilecek genetik hastalıklara karşı tedbir almak için otopsi yaptırılmaktadır. Ancak erişkin iken ölen insanlara otopsi yaptırılmasının az istenilmesi (11) otopsi endikasyon sınırlarının daraltılmasından kaynaklanmaktadır. Ölüye faydası olmayan durum; yaşayanlara tedbir alınmaması halinde bulaşıcı hastalık, radyasyon ve toksik zarar olarak da yansıdığından otopsi yapmama sorunu fazladır. Üniversitemizde otopsi az yapılmasının nedenlerinden biri de adli vakalara otopsinin büyük oranda, Adli Tıp Kurumunda yapılmasından da kaynaklanmaktadır.

**I.3. EĞİTİM:** Bireyin durumu anlamakta ve anlatmakta sorun yaşadığından sıkıntı düzeyi yükselir. Hatta bazı hastalıkların tanımı ölümle eş değer tutan bireyler dahi görülmektedir. Bu nedenle hastalık tanısının gizlenmesi konusu gündeme gelmektedir.

**I.4. MESLEK:** Bazı doktorlar hastalıkları tedavi etme kahramanlıkları gereğince kendi ölümcül hastalıklarını kabullenmekte sorun yaşamaktadır. Hekimler doktora gitmesini öğrenemediğinden tanı konulmasını red etmekte olduklarını hastalıklarını "inkar, öfke, suçluluk" gibi duygular beslediklerinden anlamaktayız. Bu yönü ile de bazı meslektaşlarımızın hospiz

yaklaşım tarzını öğrenmelerinde fayda bulunmaktadır.

**I.5. EKONOMİK DURUM:** Hospiz tedavi alma becerisini azaltır. Devletin hastanın bakımına yatırdığı yatırım miktarı Hospiz Bakım Merkezlerini etkilemektedir(12).

## II. KİŞİNİN HASTALIĞININ HOSPIZ SİSTEMİ İLE İLİŞKİSİ:

**II.1. TERMİNAL DÖNEM HASTALIKLARI:** Terminal dönem hastanın hastane bakımı pek çok yarar sağlayabilir. İlaçlarını almasını sağlamak, mesleki uğraş, konuşma tedavisi, psikiyatrik danışma ve sosyal servis bakımı gereklidir. Evde kalması yalnız kalmayı ihmal gündeme getirebilir(13).

Hastaların % 80 kadarının bu tarzda sorununu çözmesi ABD'de sorundur(13). Hastanın ölümcül hastalığı hakkındaki fikri, acı çekme hissi, ölüm olayını değerlendirme durumunu incelemek gereği açıklanmıştır(14).

Abraham Maslow temel ihtiyaçları bildirmiş(4). Palyatif tedavinin gerekliliği 5 aşamada bildirilmiştir. Bunlar:

1. Ağrı ve dispne gibi sıkıntı veren belirtiler için.
2. Fiziksel güvensizlik, ölüm ve terk edilme korkularını gidermek için.
3. Ölümcül hastalığın kabullenilmesi, ümit ve etkilenildiğini kabul için.
4. Kişinin kabullenildiği, saygı ve kendilik değeri için.
5. Otomatizm ve beklentilerin karşılanmasına yönelik davranışların gösterilmesi için. Palyatif tedavinin basit, etkili, düşük maliyetli olması hasta iletişimini ve bakımını kolay-

laştırır(15).

**II.2. HASTALIĞIN İŞLEVSEL DURUMU:** Kronik ve ölümcül hastalıklar denilince sıklıkla kötü huylu tümörler veya tedavisi güç enfeksiyöz durumlar akla gelir. Bu hastalıkların bazıları hızlı metastaz ve bulunduğu bölge itibari ile prognozu kötü olduğundan; hekimin ve hastanın olayı anlaması çok geç olur. Bu nedenle de hekim için dava açılmaktadır. Erken tanının zamanında yapılmadığı durumları engelleme anlayışı da bazılarında hastalık endişesinin artmasına yol açmaktadır. Bunun dengesi toplum sağlığı hizmetlerinin geliştirilmesi ve aile hekimliğine danışmanlıkla sağlanabilir. Ayrıca hastalığın niteliği kötü huylu tümör olmamasına rağmen ölümcül olduğu durumlarda vardır. Bu durumlarda tıpta kötü uygulamalar akla gelir. Hekimler suçlanır. 68 yaşındaki erkek sol posterior temporal ve talamik arteriovenöz malformasyon nedeniyle 13 yıl önce lineer hızlandırıcı radyo cerrahi işlemi yapılmış. Stereo taktik radyo cerrahi yapılanlarda geç dönem serebral radyasyon nekrozu gelişmiş. Buna bağlı afazi, sağ hemiparezi, vücudun sağ kısmını ihmal etme durumu gözlenmiş. Kortikosteroid tedavisi uygulanmış. Ancak hastanın obstruktif hidrosefali ile durumu bozulmuştur. Yeni cerrahi tedaviyi hasta ve yakınları ret etmiş. Hospiz tedavisine yönelmiştir(16). Ani ölüme yol açan mitral valv prolapsusu da olayın anlaşılmasını güçleştiren nedenlerdendir.

**II.3. RUHSAL HASTALIKLAR:** Hastalıklı savunma mekanizmaları nedeniyle sorunun anlaşılması güç olabilmektedir. Demans hastasının durumunu geliştirmedeki yetersizliği bakım kalitesini bozmaktadır(17). Ayrıca demans hastalarının klinik seyri, yaşlılarınkinden daha ağır ve karmaşık seyirli olduğu bildirilmiştir(18). Hasta

durumunun gereklerini yerine getiremediğinden tedavisini yapan ilgililerin yaklaşım tarzını değerlendirememekte rahatsız edildiklerini düşünerek onlara kızmakta, hatta onlara saldırgan davranmaktadır. Ceza sorumluluğu olmayan hastanın suç işlemesi dahi mümkündür(19,20). Sorunun çözümü açısından iş birliğinin etkin ve yeterli olması gerekir. Hospiz etkinliklerinin yeterliliği psikometrik testlerle (21,22) ve kurum denetimleri (23) ile değerlendirilmesine ve desteklenmesine (24) ihtiyaç bulunmaktadır.

**II.4. İSTİSMAR:** Hasta bakımındaki eksiklik hem etik hem de yasal yönden değerlendirmeyi gerektirmektedir(25, 26). Kişi öldüğünde, istismarı ve ihmali açısından risk durumunu artıran unsurlar, yalnız yaşama hali, ekonomik sorunlar birlikte değerlendirilmelidir(25).

**II.5. ÖLÜM SEBEBİ:** DİE ölüm istatistik formlarında % 15,3 oranında gerçek ölüm nedeninin doğru yazıldığı, % 14,4 sıklıkta gerçek ölüm nedeninin diğer ölüm nedenleri arasında yazıldığı izlenmiş; % 71 oranında kardiopulmoner arrest, kardiyak arrest, solunum arresti gibi terminal safhaların ölüm nedeni olarak yazıldığı bildirilmiştir(27). Defn, ancak Cumhuriyet Savcısı veya Sulh hakimi tarafından verilecek yazılı ruhsata bağlıdır(CMK m 159). Bulaşıcı hastalıktan şüphelenildiği zaman ise Umumi Hıfzısıhha Kanununun 70. maddesine göre hekim otopsiyi, ölü yakınından "otopsi yapma" izni almadan otopsi yaparak sonucu Sağlık Müdürlüğüne rapor eder. Yapılan yanlışlığın düzeltilmesinin en kolay otopsi raporunun hazırlanmasıdır. Ölüm olayının cinayet, kaza, intihar veya doğal nedenlerle olması halleri olay yerinde birbirine benzemekte, hatta ayırımı yapılamadığından bazen mahkeme sürecini dahi beklemek gerekir.

### III. TOPLUMSAL DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ:

**III.1. DEĞERLER SİSTEMİ:** Bıraktığı rol kabul edilerek yapılamadığı yönündeki fikirler hospiz gereğini artırmaktadır. "... yapılıyordu bu böyle olmayacaktı" tarzındaki fikirler sorun yumağını artırmaktadır. Olumsuz olaylar nedeniyle kötü adaptiv illiyet bağı kurma sorununun büyümesini kolaylaştırır. Kişi varlığını devam ettirmekle ve geliştirmekle değerlidir. Kişinin varlığının değeri devam ettirmekle anlaşılıyor ise önemli olarak kabul edilen değer yitirilmesi de kişinin kendi yokluğu ile değil varlıklarının zenginliği ile kaybı tolere edilerek, yaşam sistemini fonksiyonel kılarak geliştirmekle mümkündür. Kişinin kendi değerliliğini değerlendiren sistem ise toplum olduğundan bu konuda kişiye değerlendirme yapma beceri hakkı yoktur. Toplumun değer sistemini yansıtan hukuktur. Hukukumuzda göre ölüm cezası kaldırılmıştır. Hukukumuz kişinin değer sisteminin geliştirilmesine yönelik düzenlemelerle doludur.

**III.2. YASAL SİSTEMLE İLGİLİ DURUMLAR:** Bazı kimsesizler, yoksullar ve mahkumlar zamanında ve etkin tedavi almada sorun yaşayabilir. Buna bağlı olarak da hospiz uygulanmasında yetersizlikler izlendiğinden sosyal devlet kapsamı çerçevesinde bu tanımlanan gruplara özgü pozitif ayrımcılık yapmakta fayda bulunmaktadır.

**III.3. SAĞLIK KURULUŞUNA ULAŞMA KOLAYLIĞI:** Zamanında ve etkin tedaviden yararlanamama sorununu gündeme taşır. Otopsi yapmadığımızın nedenlerini araştıranlar (3) bunun çok nedenli olduğunu bildirmektedir. Bu nedenlerle otopsi hospiz sistemi ile ölü yakınlarının birbirine olan husumet nedenlerinin hukuki temeli olacaktır. Hastane yöneticilerinin

bu açıdan otopsinin ölü yakınlarına ücretsiz olmasını sağlayacak sistem geliştirmesi hastane güvenliği açısından da gereklidir. Bir başka yararı da eğitim alanında olacaktır.

**III.4. KİŞİNİN TOPLUM ÜZERİNE ETKİSİ:** Devlet yönetiminde bulunanlar, toplumda saygınlığı bulunan bireylere yönelik fiillerin fazla olması toplumsal infial ve korku duygusunu geliştirme arzusunda yatmaktadır. Kültürel farklılık tedavi yaklaşımının farklı olmasına yol açmaktadır. Örneğin Aborjinlerin Batı kültüründen korktukları ve kültürel özelliklere dikkat edilmesi halinde ağrı tedavisinde daha başarılı sonuçlar alındığı rapor edilmiştir(28).

**III.5. ÖLÜM HALİNİN RAPORLANMASI:** Ölüm hali doğal, kaza, intihar veya cinayet olarak bildirilir.

**III.5.A.DOĞAL NEDENLER:** Tüm ölümlerin % 5-42'sinin ani ölüm olduğu belirtilmesi insanın ölüm olayını kabullenmesinin güçlüğünden (bunu beklemediğinden) kaynaklanmakta ve bazı belirsiz şikâyetlerin tedavisi için insanların hekime gitmediklerinden olabilir(2). Koroner arter hastalarının, konjestif kalp yetmezliği olanlara nazaran hospize daha fazla ihtiyacı olduğu bildirilmiştir(29). Hospiz ihtiyacı yalnız kötü huylu hastalığa bağlı olmayıp, aynı zamanda hastalığın niteliğine de bağlıdır.

**III.5.B. KAZA:** Hastalığın etkisi ile kişinin genel durumu bozulduğundan kaza geçirme riski artar. Kazaların çoğu ev ortamındaki düşmeden kaynaklanmaktadır. Düşmelerin % 12'si ciddi yaralanmalarla birlikte(30). Kazai ölümlerde sevilenin birden kaybının verdiği sıkıntı fazladır.

**III.5.C. İNTİHAR:** Kişinin kronik hastalığın oluşturduğu tedavisi

imkansız acı ve genel durumunun gittikçe bozulmasından dolayı intiharı gözlenebilir. Ölümcül hastalığı olan birinin intihar davranışını göstermesinde etken olan yönelim kendi varlığını göstermeye (bildirmeye) yönelik ihtiyaç, sahiplenilmeye olan arzu ve güvenlikte olduğunu hissetmeye olan ihtiyaçtan dolayı olabilir(31).

**III.5.D. CİNAYET:** Cinayet sonrası sevilen kişinin beklenmedik ölümüne gösterilen tepki uzun ve şiddetli olmaktadır. Bu sebeple failin ya da failerin yakalanması ve cezalandırılması, ölü yakınlarında adalet duygusunun oluşumu sebepleriyle üzüntüleri azalabilir(2). İngiltere’de yaşlı bakım evlerinde acıma nedeniyle öldürüldükleri rapor edilmiştir(32). Ekonomik yönden zayıf, zayıf kognitif ve/veya fiziksel yetersizliği bulunan yada ailevi izolasyona uğrayan ölümcül hastalığı olanlar cinayet için yüksek risk grubundadır(2).

## Sonuç

Travmatik olay olan ölüm kurtarıcı özelliği, onarıcı niteliği, yaşatılma nitelikleri üzerine değerlendirme ve geliştirmeye yapıldığı sürece sorunu daha kolay atlatacağız. Ölüm kavramını baba-anne rolü ile değerlendirmede ölümsüzlük fikri ile geliştirildiği sürece sorun aşılabılır. Kötü haber veya olumsuz koşulların iletilmesi aslında var olan durumun ifadesi olduğundan ve hekimin sorumluluğu olmadığından endişesiz yaklaşım tarzlarının benimsenmesi gerekir. Bu açıdan Morgagni’nin “ölüler yaşayanı eğitir” sözü çerçevesinde “kanıta dayalı tıp” ile otopsinin gereklerinin anlatılması ve bundan sağlanan yararları sorunların çözülmesi hospiz yaklaşım ile ölü yakınlarının yas reaksiyonundan kolay çıkmasını ve yaşamın avantajlı yönlerini algılamasını kolaylaştırdığı kanaatindeyim.

Hikmet Şimşek gibi sanatçıların, kim-sesizlerin cesetinden öğrencilerin anatomi için yararlanmasına izin verilmesi gibi örnek olması toplum tarafından geliştirilmesi gereken davranışlardandır.

Travmatik olay olan ölüm kurtarıcı özelliği, onarıcı niteliği, yaşatılma nitelikleri üzerine değerlendirme ve geliştirmeye yapıldığı sürece sorunu hospiz yaklaşımı ile daha başarılı olurken; ölümlerimizle ilgili süreçler standardize olacağından belirsizliklerden doğacak sorunlar kolay aşılanacak. Ölü yakınları daha sık ve kolay organ nakline, otopsiye ve cesedin anatomi Anabilim Dalına kadavra olarak verilmesine izin vermeleri mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Okyavuz ÜH, Ölümcül hastalık tanısı almak: Bir yaşam krizi kötü haber verilmeli mi? *Kriz Dergisi* 2003; 11/3: 29-35.
- Bilge Y, Adli Tıp, Üçbilet Matbaası, 2005; s. 54.56.57.60-63,94-130,141-155, Ankara.
- Namal A, Ölümü yaşayabilmek için bir seçenek: Hospizler, III. Tıbbi Etik Sempozyumu, Yüksek Öğretim Kurulu Matbaası, 1998; s 137,144, Ankara.
- Zalenski RJ, Raspa R, Maslow’s Hierarchy of Needs: A Framework for Achieving Human Potential in Hospice. *J Palliat Med.* 2006; 9:1120-7.
- Li YQ, Zhang MX, Fu GX, *et al*, Effect of hospice care on the quality of life and psychological state of aged mortal inpatients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006; 31:538-42.
- Kelly KS, Thompson MF, Waters RD, Improving the way we die: a cororientation study assessing agreement/disagreement in the organization-public relationship of hospices and physicians. *J Health Commun.* 2006; 11:607-27.
- Sulmasy DP: Spiritual issues in the care of dying patients: “. . . it’s okay between me and god”. *JAMA.* 2006; 296:1385-92.
- Thompson GN, Chochinov HM, Methodological challenges in measuring quality care at the end of life in the long-term care environment. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 32:378-91.
- Kiik R, Sirotkina R: Hospice - the ideology and perspectives in Estonia. *Int Nurs Rev.* 2006; 53:136-42.
- Virnig BA, Kind S, McBean M, *et al*, Geographic variation in hospice use prior to death. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48:1117-25.
- Bölükbaşı O, Gürpınar S, Ozoran Y: Neden Otopsi Yapmıyoruz? *Sendrom* 1997; 9/2: 90-92.
- Grabowski DC, Stevenson DG, Huskamp HA, *et al*, The influence of Medicare home health payment incentives: does payer source matter? *Inquiry.* 2006; 43:135-49.
- Christakis NA, and Escarce JJ: Survival of Medicare Patients after Enrollment in Hospice Programs *N Engl J Med* 1996; 335:607.
- Knops KM, Srinivasan M, Meyers FJ: Patient desires: a model for assessment of patient preferences for care of severe or terminal illness. *Palliat Support Care.* 2005; 3:289-99.
- Brumley D, Fisher J, Robinson H, *et al*, Improving access to clinical information in after hours community palliative care. *Aust J Adv Nurs.* 2006; 24:27-32.
- Chen HI, Burnett MG, Huse JT, *et al*, Recurrent late cerebral necrosis with aggressive characteristics after radiosurgical treatment of an arteriovenous malformation. Case report. *J Neurosurg.* 2006; 105:455-60.
- Pleschberger S: Palliative care in nursing homes-central issues and further research. *Z Gerontol Geriatr.* 2006; 39(5):376-81.
- Hirakawa Y, Masuda Y, Kuzuya M, *et al*, Home end-of-life care for advanced dementia vs advanced cancer elderly patients: dying elderly at home Project. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2006; 43:355-60.
- Suh GH, Yeon BK, Shah A, *et al*, Mortality in Alzheimer’s disease: a comparative prospective Korean study in the community and nursing homes. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2005;20: 26-34.
- Clements CM, Sawhney DK: Coping with domestic violence: Control attributions,



- dysphoria, and hopelessness. Journal of Traumatic Stress 2000;13: 219-240.
21. Engelberg R, Downey L, Curtis JR: Psychometric Characteristics of a Quality of Communication Questionnaire Assessing Communication about End-of-Life Care. J Palliat Med. 2006; 9:1086-98.
  22. Kutner JS, Bryant LL, Beatty BL *et al.* Symptom Distress and Quality-of-Life Assessment at the End of Life: The Role of Proxy Response. J Pain Symptom Manage. 2006; 32:300-10.
  23. Van Kleffens T, van Leeuwen E: Physicians evaluations of patients decisions to refuse oncological treatment. J. Med. Ethics 2005;31:131-136.
  24. Ellidokuz H, Uçku R, Elidokuz E ve ark, Kurumda ve evde yaşayan yaşlılarda sağlık durumu değerlendirmesi. Sağlık ve Toplum 2005;15:40-44.
  25. Jayawardena KM, Liao S: Elder abuse at end of life. J Palliat Med. 2006; 9:127-36.
  26. Shields LBE, Hunsaker DM, Hunsaker JC: Abuse and neglect: A ten-year review of mortality and morbidity in our elders in a large metropolitan area. J Forensic Sci 2004; 49: 122-126.
  27. Işık AF, Demirel B, Şenol E: Bildirilen ölüm nedenleri “ gerçek ölüm nedeni mi?” T Klin Adli Tıp 2004; 1:1-11.
  28. McGrath P: ‘The biggest worry..’: research findings on pain management for Aboriginal peoples in Northern Territory, Australia. Rural Remote Health. 2006; 6:549.
  29. O’Meara ES: Heart failure at the end of life: symptoms, function, and medical care in the Cardiovascular Health Study. Am J Geriatr Cardiol. 2006; 15:217-25.
  30. Aksu S: Bakımevinde yaşayan geriatriklerde denge bozukluğu ve düşmeler, III. Ulusal Geriatri Kongresi, 20-24 Ekim 2003, Çetin Ofset AŞ, Ankara, 2003, s 28-29.
  31. Legris L, Preville M: Motives for geriatric suicide: An exploratory study, Canadian Journal on Aging-revue Canadienne du Vieillessement 2003;22: 197-205.
  32. Maier GJ, Bertram M, Stephens S: Hospice-assisted deaths in a forensic facility: a comparison of patient reactions. Am J Hosp Palliat Care. 1991; 8:15-22.

# Tekrarlayan Orbital Myozitli Bir Olgu

Recurrent Orbital Myositis: A Case Report

Eda Ayberkin<sup>1</sup>, Erdal İnce<sup>2</sup>, Deniz Tekin<sup>1</sup>, Suat Fitöz<sup>3</sup>, Emine Suskan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı  
<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Non-spesifik orbital inflamasyon sendromları (orbital psödötümör) oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Orbital myozit bu grubun bir ya da birden çok orbital kasını tutan bir alt tipidir. Çocuklarda oldukça ender görülmektedir. Tedavide ilk tercih olarak kortikosteroidler kullanılır. Tedaviye yanıtız hastalarda radyoterapi ve bağışıklık sistemini baskılayıcı gibi tedavi seçenekleri denemektedir. Nadiren de olsa kendiliğinden gerileyen olgular bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: **Orbital psödötümör, orbital miyozit, orbital inflamasyon sendromları**

Nonspecific orbital inflammatory syndromes (orbital pseudotumor) are a heterogeneous group of conditions. Orbital myositis is a subtype of this group involving one or more orbital muscles. It is quite rare in children. Corticosteroids are the mainstay of therapy. Therapeutic alternatives such as radiotherapy and immune suppressive therapy are experimented in refractory patients. Spontaneous remissions are infrequently reported.

Key Words: **Orbital pseudotumor, orbital myositis, orbital inflammatory syndromes**

Orbital psödötümör ya da idyopatik orbital inflamatuvar sendrom, orbitanın nadir görülen, non-spesifik, nedeni bilinmeyen, non-neoplastik inflamasyonudur (1). Orbital kitlelerin %5-8'inden sorumludur (2). Sıklıkla erişkinlerde görülmekle birlikte çocuklarda da bildirilmiştir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkabilir. Akut başlangıçlı proptozis, göz kapağında şişlik ve göz hareketleri sırasında ağrı biçiminde klinik bulgular ortaya çıkar. Nadiren bu klinik bulgulara diplopi ya da görmede azalma gibi yakınmaların yanı sıra baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık gibi semptomlar da eşlik edebilir (1,3). Orbital inflamasyon non-granülomatözdür ve ekstraoküler kaslar ile birlikte çevre yağ dokusunu, skle-

rayı, optik siniri ve lakrimal bezi de tutabilir. Histopatolojik olarak değişken derecelerde fibrozis ile birlikte polimorfik lenfosit infiltrasyonu görülür (2). Histopatolojik görünüm non-spesifik olmakla birlikte, benzer klinik özelliklere sahip hastalıkları ekarte etmek açısından önemlidir. Tanı esas olarak diğer hastalıkların ayırt edilmesine dayanır. Histopatolojik ve radyolojik bulgular ile tanı desteklenir. Ayırıcı tanıda Graves hastalığı, lenfoma, sarkoidoz, Wegener granülomatosis, enfeksiyonlar, vaskülit, amiloidoz, yabancı cisim reaksiyonu, dermoid kist ve neoplazmlar düşünülmelidir (2,4). Tedavide esas olarak kortikosteroidler kullanılır ve tedaviye yanıt oldukça hızlıdır. Ağrı ve proptozis tedavinin başlangıcından itibaren 24-48 saat içinde geriler. Steroide yanıt

Başvuru tarihi: 21.11.2005 • Kabul tarihi: 26.02.2007

İletişim

Eda Ayberkin  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Tel : (312) 362 0581  
E-posta adresi: eda\_ayberkin@hotmail.com

vermeyen ya da tolere edemeyen hastalarda radyoterapi, kliniğin daha ağır seyrettiği vakalarda kemoterapi uygulanabilmektedir (4,5). Nadiren çok hafif seyirli ve kendiliğinden gerileme gösteren olgular da bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık üçte birinde hastalık tekrarlar (1).

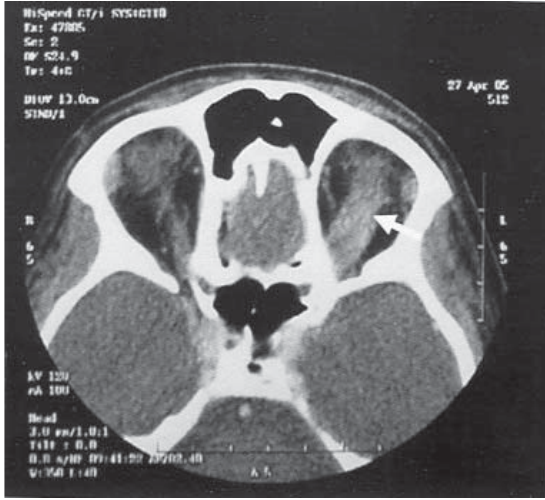
Bu yazıda sol gözde gelişen, üç kez yineleyen ve her yinelemenin kendiliğinden düzeldiği orbital psödotümörlü bir çocuk hasta sunulmaktadır.

davi almaksızın antibiyotikli pomad ve göz damlası ile düzeldiği öğrenildi. Tam olarak iyileştikten bir yıl sonra aynı şikayetlerin aynı gözde tekrarlaması üzerine hasta otoimmün hastalıklar, Behçet hastalığı ve sarkoidoz açısından tetkik edilerek altta yatan herhangi bir patoloji olmadığı gösterilmiştir. Semptomatik tedavi ile iyileşme sağlanmıştı. Hasta üçüncü kez aynı şikayetlerle başvurdu. Fizik incelemesinde sol gözde proptozis, sol üst göz kapağında ödem dışında diğer muayene bulguları normaldi. Bilateral göz hareketle-

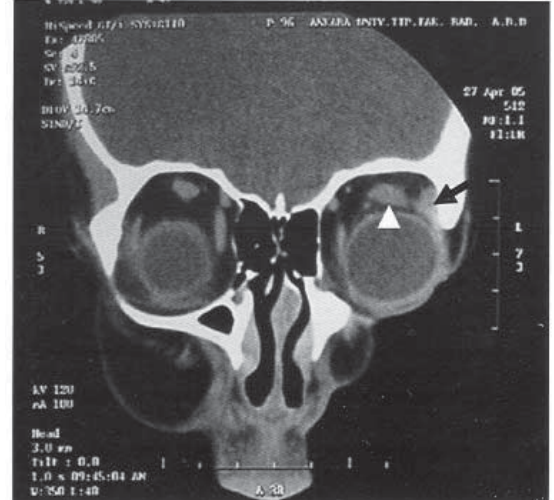
inde ağrısı kayboldu, göz kapağı şişliği ise yaklaşık bir haftada düzeldi.

## Tartışma

Orbital psödotümör ilk kez 1905'te Birch-Hirschfield tarafından, orbita ve oküler bağları tutan geniş bir hastalık grubu olarak tanımlanmıştır. Son zamanlarda orbital psödotümör orbitanın sarkoidoz, tiroid oftalmopatisi, enfeksiyon hastalıkları gibi sistemik hastalık-



Şekil 1. Aksiyal BT kesitinde solda simetriğine ve normaline göre belirgin kalınlaşmış üst kas grubu izlenmek (ok)



Şekil 2. Koronal BT kesitinde üst rektus (ok başı) yanı sıra sol lakrimal bezde hafif kalın olarak seçilmekte (ok)

## Olgu Sunumu

Ondört yaşında erkek hasta 3 gün önce başlayan sol gözde ağrı ve şişlik yakınmaları ile başvurdu. Başvurduğu doktor tarafından oral antibiyotik ve anti-inflamatuvar tedavi başlanan hastanın ağrısı geçmiş ancak göz kapağındaki şişlik devam etmekteydi. Hasta 3 hafta önce tonsillit geçirmiş ve oral antibiyotik tedavisi almıştı. Travma öyküsü yoktu. Aynı gözde 4 yıl öncesinde benzer yakınmalarının olduğu, herhangi bir sistemik te-

ri serbest fakat ağırlı idi. Hastanın çekilen orbital tomografisinde sol üst rektus kasında diffüz kalınlaşma ve sol lakrimal bezde minimal belirginleşme saptandı (Şekil 1,2). Bu radyolojik görünüm hastalığa spesifik olmamakla birlikte, enfeksiyonlar, sarkoidoz, maligniteler ve otoimmün hastalıklar gibi diğer durumlar yapılan tetkikler ile ekarte edildi ve hastanın klinik bulguları da göz önünde bulundurularak myozitik formda orbital psödotümör tanısı konuldu. Hastanın almakta olduğu antibiyotik tedavisi kesildi. İzleminde 3 gün

lar ya da herhangi bir lokal nedene bağlı olmayan non-spesifik inflamasyonları olarak tanımlanmaktadır (1). Tutulan orbital yapılar, histolojik ve patolojik görünüm, inflamatuvar sürecin evresi ve lokalizasyonuna dayanarak çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan lokalizasyona göre yapılan sınıflandırmadır (dakriyoadenit, perisklerit, miyozit, trokleit, perinörit) (7). Ağrı, proptozis, göz kapağında şişme, göz hareketlerinde kısıtlılık en sık görülen semptomlardır. Çocuklarda bilateral tutulum ve iritis daha

sık görülmektedir (1,4). Hastalık akut, subakut ve kronik gidişli olabilir. Kronik faz fibrozis ile ilişkilidir, bazı hastalarda hastalık akut inflamatuvar dönem olmaksızın doğrudan fibrozis ile başlayabilir (6). Ekstraorbital ve intrakranial yayılım (paranasal sinüsler, optik kanal, kavernoöz sinüs gibi) bazı vakalarda bildirilmiştir (2,7).

Orbital pseudotümör tanısı zor olabilir ve başlangıçta sinüzitin orbital komplikasyonu olarak değerlendirilebilir. Orbital biyopsi kesin tanı yöntemi olmakla birlikte steroid tedavisine dramatik yanıt radyolojik bulgularla birleştirildiğinde pseudotümör tanısını destekler. Biyopsi özellikle atipik klinik tablo, kemik erozyonu, ekstraorbital doku yayılımı ve izole lakrimal bez genişlemesi olan vakalarda endikedir. Steroid tedavisine yanıtızsızlık ve sistemik hastalık bulgusunda keza biyopsi endikasyonudur(1).

Orbital pseudotümör ayırıcı tanısında enfeksiyon(orbital selülit), tiroid oftalmopatisi, orbital tümörler(rabdomyosarkom, nöroblastom, granülositik sarkom, dermoid kist), vasküler malformasyonlar(hemanjiom, artero-venöz fistül) düşünülmelidir. Orbital pseudotümörü taklit edebilecek bu hastalıklardan ayırt edilmesinde klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulardan yararlanılır(1).

Orbital psödötümör şüphesi olan hastalarda tam kan sayımı, sedimentasyon, anti-nükleer antikor, anti-çift sarmal DNA, anti-nükleer sitoplazmik antikor, sifiliz serolojisi ve protein elektroforezini de içeren hematolojik incelemeler planlanmalıdır (4). Radyolojik görüntüleme bulgusu olarak, orbital pseudotümörde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemede multipl kas genişlemeleri, sinir düzensizlikleri ve

orbital yağ dokusunda genişleme saptanır (6). Buna karşılık tiroid oftalmopatisinde orbital yağ dokusuna yayılım yoktur. Orbital selülitde ise orbital yağ dokusunda azalmış sinyal bulgusu, eşlik eden sinüs hastalığı, kemik erozyonu ve venöz tromboz olabilir. Atlas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada orbital pseudotümör tanısı doğrulanmış 10 vakanın manyetik rezonans incelemeleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalığa ait radyolojik bulguların malignensi ve hemorajide görülenlerden çok farklı olduğu bildirilmiştir. Buna rağmen meninjioma, lenfoma ve sarkoidozda görülen sinyal karakteristikleri ile uyumlu bulunmuştur(10). İzlediğimiz vakada, ateşin yokluğu, beyaz küre ve serum C-reaktif protein düzeylerinin normal olması, tümoral oluşum veya orbital selülit düşündürülen radyolojik görüntüleme bulgusunun olmaması, atakların spontan gerileme ve yinelenmeler göstermesi, klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir sistemik hastalığı destekleyen bulgu olmaması, tomografik incelemesinde ise sol üst rektus kasında diffüz kalınlaşma ve sol lakrimal bezde minimal belirginleşme saptanması nedeniyle dakriyoadenitin eşlik ettiği miyozitik formda orbital psödötümör düşünüldü.

İzlediğimiz olguda orbitada kitle etkisi oluşturabilecek hastalıkların ekarte edilmesi, bilgisayarlı tomografi incelemesinin orbital psödötümör ile uyumlu bulgular göstermesi ve klinik olarak kendiliğinden düzelmeye başlaması nedeniyle biyopsi yapılmasına gerek görülmedi.

Yüksek doz steroid tedavisine hızlı yanıt, orbital psödötümörü diğer birçok hastalıktan ayırır. Çocuklarda 2 mg/kg/gün, erişkinlerde 60-100 mg/gün oral prednison

tedavide ilk basamak olarak kullanılmaktadır (4). Daha ağır vakalarda yüksek doz parenteral metil-prednisolon tedavisini öneren yayınlar vardır (8). Steroid tedavisine yanıtızsız, tedavi sırasında tolere edilemeyen yan etkiler gelişen hastalarda radyoterapi önerilmektedir. Radyoterapi 2-30 (ortalama 20) Gy'lık bölünmüş dozlar ile vakaların bir kısmında lokal kontrol sağlanabilmesine karşın hastalığın tekrarlamasını engellemeyeceği birçok yayında bildirilmiştir (9). Diffüz fibrotik proliferasyon gösteren olgularda erken dönemde bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi (azatioprin, siklosporin) ya da kemoterapi (siklofosfamid) önerilen diğer tedavi seçenekleridir. Tedaviye yanıtızsız hastalarda ve lokalize lezyonlarda cerrahi dekompresyon uygulanabilir (1,4,5). Hastamızda tomografik olarak incelemesinin yapıldığı dönemde semptom ve bulguları kendiliğinden düzelmeye başladığı için herhangi bir tedaviye gerek duyulmadı.

Hastalığın klinik bulguları ve prognozu oldukça fazla değişkenlik gösterir. Tedavi ile prognoz genellikle iyi olmakla birlikte nadiren kalıcı pitozis ve görme kaybı olabilir. Bizim vakamızda olduğu gibi hiçbir tedavi almaksızın gerileyen olgular nadiren bildirilmiştir. Tedavi ile düzelen olgularda tekrarlamalar görülebilir. Bilateral hastalıkta ve iritisi olan vakalarda tekrarlama riski daha fazladır(1). Hastamızda tek taraflı orbital tutulum vardı ve iritis eşlik etmiyordu. Buna rağmen hastalığı üç kez tekrarlamış ve herhangi bir tedavi almaksızın hastalığın üç atağında kendiliğinden düzelmisti(1,10).

Bazı hafif olgular, burada sunduğumuz hastada olduğu gibi, kendiliğinden düzelse bile komplikasyonların önlenmesi açısından

erken tanı çok önemlidir. Çünkü bazı vakalarda hastalığın silik ve hafif başlangıcı tanı ve tedavide gecikmeler ile sonuçlanabilir. Bu

hastalık çocukluk yaş grubunda sık görülmediği ve çocuk hekimleri için sık karşılaştıkları bir durum olmadığı için sunulmuştur. Bu

nedenle gözde tekrarlayan ağrı, şişlik durumunda orbital psödötümör de düşünülmesi gereken tanılardan biri olmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Brown DH, MacRae DL, Allen LH. Orbital Pseudotumors. J Otolaryngol. 1988;17:164-168
2. Mahr MA, Salomao DR, Garrity JA. Inflammatory Orbital Pseudotumor With Extension Beyond the Orbit. Am J Ophthalmol. 2004;138: 396-400
3. Stevens JL, Rychwalski PJ, Baker RS *et al.* Pseudotumor of the Orbit in Early Childhood. J AAPOS. 1998;2:120-123
4. Jacobs D, Galeta S. Diagnosis and Management of Orbital Pseudotumor. Curr Opin Ophthalmol. 2002;13:347-351
5. Zurlo A, Sancesario G, Bernardi G *et al.* Orbital Pseudotumor: Case Report and Literature Review. Tumori 1999; 85:68-70
6. Weber AL, Romo IV, Sabates NR. Pseudotumor of the Orbit. Radiol Clin North Am. 1999;37:151-168
7. Andrew Hk, Hahn JF, Craciun A *et al.* Intracranial Extension of Inflammatory Pseudotumor of the Orbit. J Neurosurg. 1996;85:510-513
8. Lai Y, Wang H, Tsai R *et al.* Bilateral Orbital Pseudotumor with Suprasellar and Pulmonary Involvement: Report of a Case. J Neuroophthalmol. 2000; 20:268-272
9. Isobe K, Uno T, Kawakami H *et al.* Radiation Therapy for Idiopathic Orbital Myositis: Two Case Reports and Literature Review. Radiat Med. 2004; 22: 429-31
10. Atlas S, Grossman R, Savino P, *et al.* Surface-coil MR Oof orbital pseudotumor. AJR 1987;148:803-808.

# Uterin Kavitedeki Fetal Kemik Kalıntılarına İkincil Gelişen İnfertilite

Secondary Infertility Caused by Retained Fetal Bone Fragments

Uğur Toprak<sup>1</sup>, Alper Nadir Selvi<sup>1</sup>, Sema Mutgan<sup>2</sup>, Murat Demiriz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği  
<sup>2</sup>Çağ Hastanesi,

Sekonder infertil kadınlarda uterin kavitede kemik saptanması nadir olup etiolojide genellikle sonlandırılmış gebelik öyküsü vardır. Etiyoloji tam olarak aydınlatılamasa da çeşitli teoriler öne sürülmüş olup bunlar fetal kemik kalıntıları ve endometrial dokunun osseöz metaplazisidir. Bu makalede küretaj ile sonlandırılmış gebelik öyküsü bulunan bir olguyu sunmaktayız. Kürete edilen materyalin histolojik incelemesinde kemik iliği saptanmış olup literatürde yalnızca iki kez bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: **fetal kemik kalıntısı, ikincil infertilite, endometrium, kemik, transvajinal ultrason**

Bone within the uterine cavity is an unusual finding in women with secondary infertility, and is usually associated with a past history of termination of pregnancy. The etiology is unknown, but theories include retained fetal bone and osseous metaplasia of endometrial tissue. We describe a case of infertility patient, had history of surgical termination of pregnancies. Histological examination of the curettage material revealed bone marrow formation, a phenomenon that has been merely reported twice previously in the literature.

Key Words: **retained fetal bone, secondary infertility, endometrium, bone, transvaginal ultrasound**

Son yıllarda endometrial kavitede fetal kemik kalıntıları ile ilgili çok sayıda makale yayınlanmıştır. Olgumuzdaki kemik kalıntılarında daha önce sadece iki olguda bildirilen kemik iliğine rastlanmıştır.

## Olgu

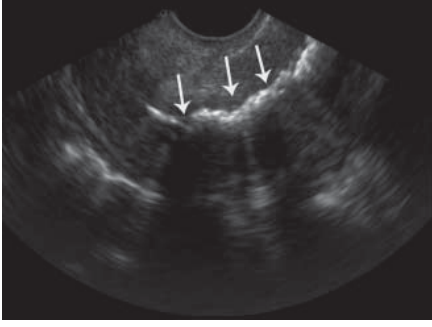
Sekonder infertilite yakınması ile başvuran gravida 2, parite 0, bayan hastanın fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Hasta 28-30 günde bir 3-4 gün süren pıhtılı kanamalı siklusları olduğunu belirtmiştir. Hastanın öyküsünde 5 ve 3 yıl önce yaklaşık 13-16. haftalarda terapötik gebelik sonlandırılması dışında özellik bulunmamaktadır. Yapılan hormonal testler ve partnere yapılan spermiogram normal olarak sonuçlanmıştır.

Daha sonra hastaya sırasıyla pelvik US, BT ve MR tetkikleri yapılmıştır. US incelemesinde uterin kavite içerisinde korpus-kollum yerleşimli 9.5 mm uzunlukta lineer, belirgin ekojen ve akustik gölgeye sahip, nisbeten düzgün konturlu kalsifiye lezyon saptanmıştır (Şekil 1,2). Bilgisayarlı tomografide bahsedilen lineer yapının kemik dansitesinde (Şekil 3) olduğu görülmüştür. Lezyonun endometrium ile ilişkisinin daha net olarak değerlendirilebilmesi için pelvik MR yapılmış olup yer yer endometriuma adezyon gösteren kavitede yerleşimli kemik sinyal özelliği gösteren lezyon saptanmıştır (Şekil 4, 5,6). Hastanın öyküsündeki geç gebelik sonlandırılması ile birlikte yorumlandığında kalsifiye yapının fetal kemik kalıntıları açısından anlamlı olduğu, bunun ise sekonder infertiliteye yol açabileceği sonucuna varılmıştır.

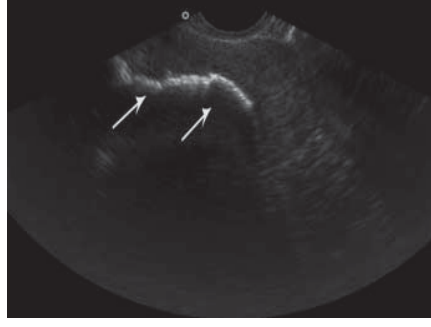
Başvuru tarihi: 30.01.2007 • Kabul tarihi: 30.04.2007

İletişim

Uğur Toprak  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği  
Sıhhiye, Ankara  
Tel : (312) 508 44 43  
E-posta adresi: toprakugur@yahoo.com



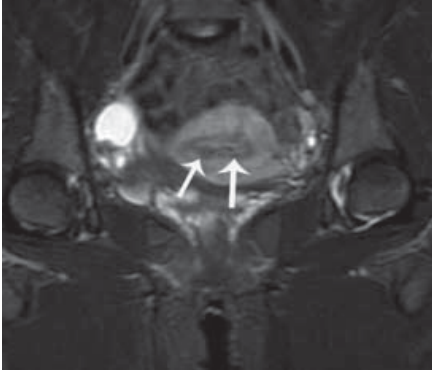
**Şekil 1.** Transvajinal US'de (aksiyal plan) endometrial kavitede yoğun posterior akustik gölgesi bulunan kalsifiye yapı izleniyor (oklar).



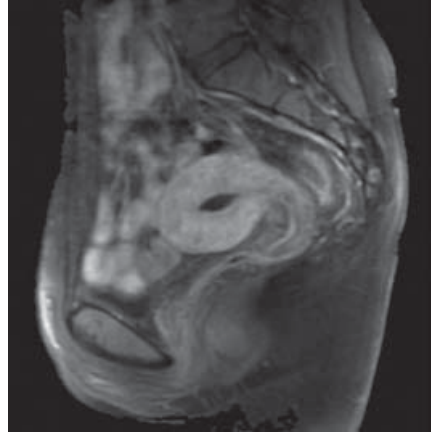
**Şekil 2.** Transvajinal US'de (sagittal planda) endometrial kavitede yoğun posterior akustik gölgesi bulunan kalsifiye yapı izleniyor (oklar).



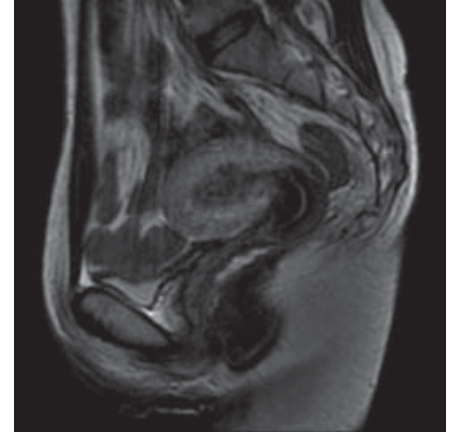
**Şekil 3.** Sagittal reformat BT görüntüsünde endometrial kaviteye kalsifiye yapının (oklar) yerleştiği görülüyor.



**Şekil 4.** Fast STIR koronal MR görüntüsünde endometrial kavitede düşük sinyal özelliğinde yapı izleniyor (oklar).



**Şekil 5.** T1 ağırlıklı sagittal MR görüntüsünde endometrial kavitede düşük sinyal özelliğinde yapı izleniyor.



**Şekil 6.** T2 ağırlıklı sagittal MR görüntüsünde endometrial kavitede düşük sinyal özelliğinde yapı izleniyor.

Bunun üzerine gerçekleştirilen histeroskopi işlemi ile posterior duvar içine gömülmüş kemikle uyumlu lineer yapı tesbit edilmiş ancak gömülü olması ve kanamaya yol açması sebebiyle uzaklaştırılamamıştır. Devamında histerotomik açık cerrahi dönülmüş ve kemik kalıntıları tamamen çıkarılmıştır (Şekil 7,8). Patolojik inceleme sonucunda trabeküler kemik alanları içerisinde yerleşmiş kemik iliği hücreleri ve endometrial doku saptanması ile tanı doğrulanmıştır (Şekil 9, 10)

## Tartışma

Genel olarak endometrial kavite yerleşimli kemik parçalarının etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bu teorilerden en önemlisi vakaların %80'inden sorumlu olduğu düşünülen fetal kemik kalıntılarıdır (1). Özellikle 12. hafta üzeri (fetal encondral kemikleşme başlangıcı) geç ve komplike küretajlar riski artırmaktadır. Diğer bir teori endometrial stromanın osseoz metaplazisi olarak ön plana çıkmakta olup özellikle kronik klamidyayla endometritinin undiferansiye stro-

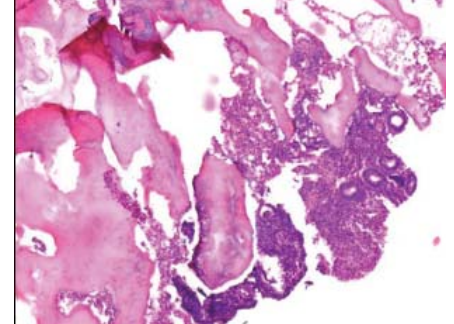
mal mezenşimal hücreleri osseoz metaplaziye uğrattığı veya distrofik kalsifikasyona uğratabileceği üzerinde durulmaktadır (2). Ayrıca yine kalsiyum metabolizma bozukluğu, uzamış östrojen etkisi ve miks mezodermal tümörlerin de sebep olabileceği düşünülmektedir. Subfertil hastalarda oligo-amenore dışında endometrial değerlendirme rutin olmamakla birlikte özellikle geç gebelik sonlandırma öyküsü bulunan ve kronik klamidyayla endometritli hastalarda gereklidir. Olgumuzdaki hastalık öyküsü etiyolojinin geç gebelik sonlandırılmasına bağlı olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.



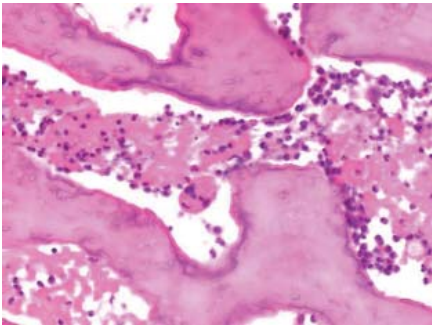
Şekil 7. Operasyon sırasında endometrial kavitede fetal kemik fragmanları.



Şekil 8. Endometrial kaviteden çıkarılan fetal kemik fragmanları.



Şekil 9. Trabeküler kemik yapısı ve trabeküller arasında endometrial doku (HE, x 50)



Şekil 10. İntertrabeküler kemik iliği alanları (H+E, x 200)

Sonografik görünüm RİA, kalsifiye submuköz fibroidler, heterotopik kemik, Asherman sendromu ve yabancı cisim ile karışabilir. Fetal kemik kalıntıları ve buna bağlı sekonder infertiliteye literatürde 50 civarında hastada rastlanılmış olup gerçekte çok daha fazla hastada rastlanabilecek bir durum olduğu düşünülmektedir (3).

Melius ve arkadaşları literatürde 50'nin üzerinde olgu olduğunu belirtmişler ve bunların %80'inin geç gebelik sonlandırması sonrası oluşan olgular olduğunu altını çizmişlerdir(4). Otuzüç olguda ise kartilaj saptanmıştır. Sonuç olarak bu durum özellikle öyküsünde geç gebelik sonlandırması bulunan sekonder infertilite hastalarında akla getirilmelidir. Daha önce sadece 2 olguda kemik iliği saptanmış olup bu anlamda bizim vakamız ayrı bir önem arz etmektedir(5). İlik formasyonu kemiklerin endometrial kavitede dolaşımdaki kök hücrelerin kolonize olabileceği kadar uzun süre durması sonucu oluşabilir(6). Çünkü bilindiği gibi 3. trimestere kadar fetal kemiklerde fetal kemik iliği oluşmamaktadır. Bu bulgular ışığında olgumuzda rastlanan kemik iliğinin de bu mekanizma ile oluşmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Endometrial kavitedeki fetal kemik kalıntıları tıpkı RİA mekanizmasında olduğu gibi endometrial prostoglandin üretimine yol açarak ve devamında oluşan reaktif endometrit sebebiyle blastokist implantasyonunu önleyerek subfertilite sebebi olurlar(7). Lewis, fetal kemik artıklarının uzaklaştırılmasıyla menstruasyon kan volümünde ve endometrial prostoglandin miktarında %50 azalma olduğunu saptamıştır(8). Olgumuzda kontrollerde endometrium sonografik olarak normale dönmüş ve menstruasyon sırasındaki pıhtıların kaybolduğu öğrenilmiştir.

Son olarak dikkat edilmesi gereken bir husus da, bu durumların uterin anomalilerde daha sık görülmesi sebebiyle özellikle histereskopi ve enstrumantasyonlar sırasında çok hassasiyet gösterilmesi gerekliliğidir(4,9).

#### KAYNAKLAR

1. Al-Shawaf T, Brown J, Keegan C. Retention of fetal bones 8 years following termination of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 61-63.
2. Acharya U, Pinion SB, Parkin DE, *et al.* Osseous metaplasia of the endometrium treated by hysteroscopic resection. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 391-392.
3. Radestad A, Flam F. Intrauterine retention of fetal bones after abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:662-4
4. Melius F, Julian T, Nagel T. Prolonged retention of intrauterine bones. *Obstet Gynecol* 1991;78:919-21.
5. Ganem KJ, Parsons L, Friedell GH. Endometrial ossification. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 1592-1594.
6. Basu M, Mammen C, Owen E. Bony fragments in the uterus: an association with secondary Subfertility *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 402-406.
7. Marcus SF, Bhattacharya J, Williams G, *et al.* Endometrial ossification: A cause of secondary infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1381-1383.
8. Lewis V, Khan-Dawood F, King M, *et al.* Retention of fetal bone increases menstrual prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1990;75:561-3
9. Chervenak F, Amin H, Neuwirth R. Symptomatic intrauterine retention of fetal bones. *Obstet Gynecol* 1982;59:58S-61S.



# Penile Schwannoma

*Penile Schwannoma*

Halit Talas<sup>1</sup>, Özcan Kılıç<sup>2</sup>, Tansu Güdelci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Urology  
<sup>2</sup>Etimesgut Military Hospital, Department of Urology

A 35-year-old patient with penile schwannoma located in the shaft of penis treated by surgical excision and diagnosed by S-100 immunoperoxidase staining is reported in this article.

**Key Words:** *Penile schwannoma, treatment, diagnosis*

Bu makalede penis shaftına localize olmuş penil schwannoma lezyonu bulunan 35 yaşında bir vaka sunulmaktadır, tedavisinde cerrahi eksizyon yapılmış ve tanısı S-100 immünperoksidaz boyasıyla konmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** *Penil schwannoma, tedavi, tanı*

Schwannoma is a neoplasm, originating from the Schwann cells of the neurons, which may occur in any region of the body, but is very rare in the penis (1). To our knowledge, penile schwannoma has been reported scarce in the literature. In this report, a case of a penile schwannoma is presented and characteristics are discussed.

## Case Report

A 35-year-old white man presented for evaluation of an asymptomatic nodule on the dorsal aspect of the penile shaft (Figure 1). The patient was taken to the operating room after receiving intravenous antibiotics for prophylaxis and underwent an operation including the excision of the nodule. It was well circumscribed and encapsulated. It had not infiltrated the deep layer of the penis.

During microscopic examination, he-

matoxylin-eosin staining revealed dense fasciculus formed by spindle shaped cells (Antoni A) mixed with edematous parts consisting of the sparse tumor cells (Antoni B). Pleomorphic appearance and mitosis are rarely seen and there were no hemorrhage and necrotic lesions. Special staining of the tumor using S-100 immunoperoxidase was intensively positive and were negative for both actin and desmin (Figure 2). These findings are typical for the diagnosis of schwannoma. After 9 months follow-up period, no recurrence had been observed.

## Discussion

Schwannomas are rare tumors and generally encountered in young and middle-aged adults at the flexor surfaces of the extremities, neck, mediastinum are exceedingly rare in the penis (1,2). Schwannoma may be benign or malignant

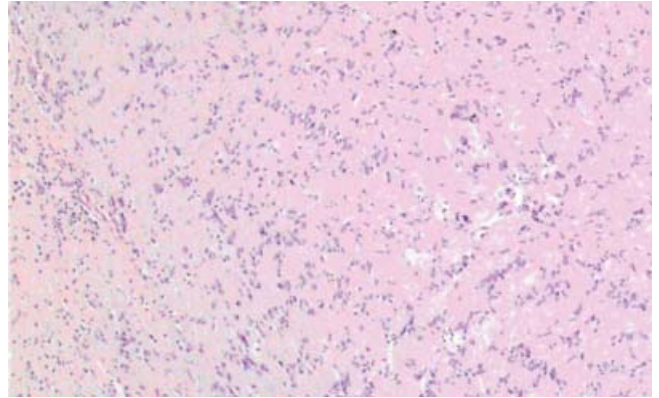
Received: 16.02.2007 • Accepted: 03.05.2007

Corresponding author

Halit Talas  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara  
Phone : +90 (312) 508 28 17  
Fax : +90 (312) 311 21 67  
E-mail address : halittalas@yahoo.com



**Figure 1.** Macroscopic image of the patient's penile schwannoma



**Figure 2.** Antoni A (Verocay bodies) and Antoni B areas in the microscopic image of penile schwannoma (Hematoxylin Eosin reduced from x100)

tumors; malignancy is associated with von-Recklinghausen disease. Despite the abundant sensitive innervation of the penis and perineal skin, schwannomas of the penis are rarely reported in the literature (3-6).

The pathological hallmarks of schwannoma are the patterns of Antoni A and B areas. Because of

S-100 protein, expressed in the supporting cells of the nervous system, in these tumors S-100 immunoperoxidase stain should be used to establish the pathological diagnosis.

The treatment of this tumor is surgical removal. Because of schwannoma's being a benign disease, recurrence rarely occurs.

In spite of rare presentation of schwannomas which would be expected to occur on the dorsum of the penis, it is important to consider other differential diagnosis including lipoma, fibroma, atheroma, leiomyosarcoma and Peyronie's disease.

#### REFERENCES

1. Jiang R, Chen JH, Chen M *et al.* Male genital schwannoma, review of 5 cases. *Asi J Androl* 2003; 5: 251-4
2. Suzuki Y, Ishigooka M, Tomaru M *et al.* Schwannoma of the penis: report of a case and review of the literature. *Int J Urol* 1998; 30: 197-202
3. Oberman HA, Sullenger G. Neurogenous tumors of the head and neck. *Cancer* 1967; 20: 1992-2001
4. Marsidi PJ, Winter CC. Schwannoma of the penis. *Urol* 1980; 16: 303-4
5. Mayersak JS, Viviciano CJ, Barbiarz JW. Schwannoma of the penis. *J Urol* 1995; 153: 1931-2
6. Sato D, Kase T, Tajima M *et al.* Penile schwannoma. *Int J of Urol* 2001; 8: 87-89

# A Severe Form of Cantrell's Pentalogy with Complete Ectopia Cordis

*Komplet Ektopiya Kordisli Cantrell Pentalojisi Olgusu*

Bilal Alper<sup>1</sup>, Meltem Bingöl Koloğlu<sup>1</sup>, Hülya Özkan Ulu<sup>2</sup>, Aydın Yağmurlu<sup>1</sup>, İsmail Haluk Gökçora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı  
<sup>2</sup>Zekai Tahir Burak Doğum Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

Cantrell's Pentalogy (CP) is a rare congenital syndrome characterized by defects of lower sternum, anterior diaphragm and pericardium with complete or partial ectopia cordis, an omphalocele and congenital intracardiac defects. Few cases manifesting all the defects have been reported, however, only a small number have survived as the outcome mainly depends on the cardiac malformation. Herein, we report a case of most severe form of CP manifesting all defects and associated with complete thoracoabdominal ectopia cordis to discuss the challenges in management of this uncommon entity.

**Key Words:** *Ectopia cordis, Cantrell's pentalogy, omphalocele*

Cantrell pentalojisi, komplet veya parsiyel ektopia kordis ile birlikte alt sternum, anterior diyafragma ve perikard defektleri, omfalosel ve konjenital intrakardiyak defektlerle karakterize olan ve seyrek görülen bir konjenital sendromdur. Tüm bu defektlerin birlikte görüldüğü çok az sayıda vaka rapor edilmiştir. Bununla birlikte sonuçlar ana olarak kardiyak malformasyona bağlı olduğundan çok az sayıda hasta sağ kalabilmiştir. Burada, sözügeçen tüm defektlerin ve eşlik eden komplet torakoabdominal ektopia kordisin tespit edildiği Cantrell pentalojisinin en ağır formu ve bu nadir görülen durumun tedavisindeki fikir ayrılıkları rapor edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Ektopia kordis, Cantrell pentalojisi, omfalosel*

Ectopia cordis is a rare congenital malformation occurring in 5.9-7.9 million live births and is characterized by complete or partial displacement of the heart out of thoracic cavity(1-6). Cantrell and colleagues described the association of complete or partial ectopia cordis with defects of lower sternum, anterior diaphragm and parietal pericardium, midline supraumbilical abdominal wall defects and congenital intracardiac defects in 1958, since called, Cantrell's Pentalogy (CP) (7). Few cases manifesting all the defects have been reported (4,5,7,8,9), however, only a small number have survived as the outcome mainly depends on the cardiac malformation and operations for ectopia cordis still carry extremely

high mortality despite the improvements in neonatal surgery (8). Herein, we report a neonate manifesting all defects of CP and complete ectopia cordis to discuss the challenges in management of this uncommon entity.

## Case Report

A 6 hour-old, 2000g, female infant delivered vaginally at 38 weeks gestation to a G2 P2 mother was referred from a maternity hospital because of having extrathoracic heart. Prenatal investigations were not present. Apgar scores were 5 and 8 at 1 and 5 minutes. The patient was moderately cyanotic newborn female with complete

Received: 08.03.2007 • Accepted: 03.05.2007

Corresponding author

Bilal Alper  
Bülten sk. 38/10 Kavaklıdere, Ankara  
Phone : +90 (505) 273 05 16  
E-mail address: bilal.alper@gmail.com

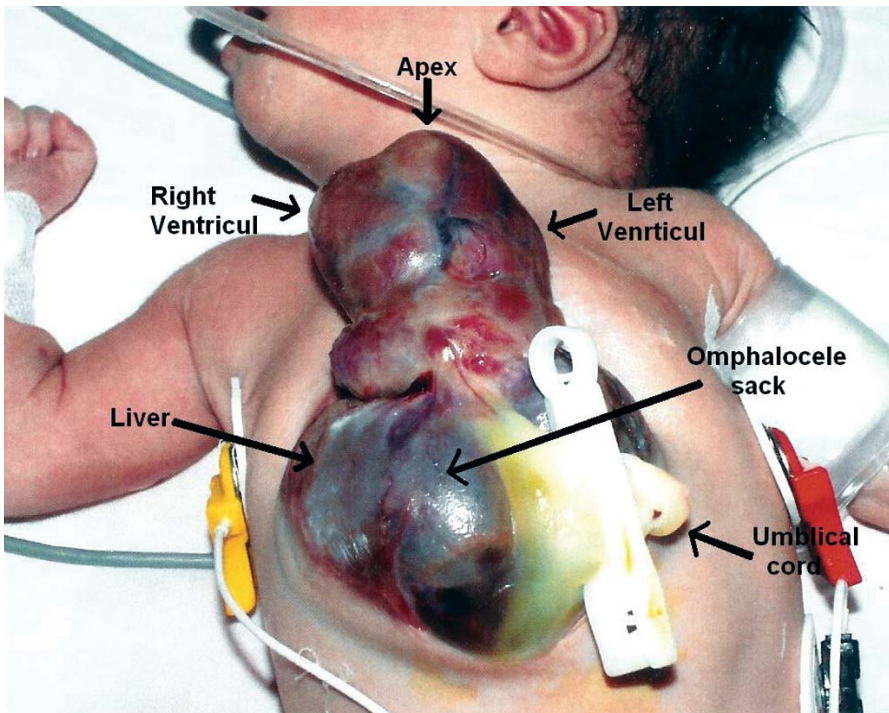


Figure 1. Photograph of the patient with CP and ectopia cordis obtained at initial presentation

thoracoabdominal ectopia cordis and inverted positioning of the heart. The heart rate was 194 beats/min, systolic/diastolic blood pressure was 82/55 mmHg and respiratory rate was 65 breaths/min. There was a paradoxical retraction of the anterior chest wall with each inspiratory effort. Pulse oximetry showed oxygenated hemoglobin saturation of 85 %. There was a midline defect in the anterior chest wall extending from suprasternal notch superiorly to the umbilicus inferiorly. The heart was visibly pulsating outside the thoracic cavity without any skin or pericardial cover. The apex of the heart and ventricles were positioned superiorly, and the atria were lying inferiorly. Four pulmonary veins, inferior and superior vena cava, and aortic arch were visible and arcus aorta was lying inferiorly. Additionally there was an eight cm diametered omphalocele in which a significant part of liver was observed (Fig 1).

Initial laboratory evaluations including hemoglobin level, white blood cell count, liver and kidney function tests were within normal limits. Blood gas analysis revealed a pH of 7.15,  $PO_2$ : 48 mmHg and  $PCO_2$ : 62 mmHg with base excess of  $-9.1$  mmol/L. The patient was promptly intubated and ventilated. Further work-up included an echocardiogram demonstrating large atrial and ventricular septal defects and pulmonary stenosis. The patient was consulted with the department of Pediatric Cardiovascular Surgery. Corrective heart operation and repositioning the heart into the thoracic cavity was not considered during initial surgery. Primary surgical repair was decided to provide soft tissue coverage to abdomen and heart.

After dissection of the myocardium and omphalocele sac from the skin edges were carried out, the anterior diaphragmatic defect was noted. The right and left hemidiaphragm were lying

separately and herniation of the liver into the thoracic cavity from the diaphragmatic defect was present. After reduction of the liver into the abdominal cavity, the right and the left hemidiaphragms were sutured at the midline. Coverage of the anterior chest wall was tried by careful dissections of the myocardium and the skin edges, followed by elevation of full thickness skin flaps. The edges were approximated with close monitoring of hemodynamics, necessitating a Gore-Tex (W.L. Gore & Assoc, Naperville, IL) pericardial substitute extension. The abdominal defect was also repaired using Gore-Tex (W.L. Gore & Assoc, Naperville, IL) fascial substitute for facial defect reconstruction with elevation of intraabdominal pressure 10 cm  $H_2O$ . After a successful hemodynamic palliation and respiratory support during the first 24 hours, the baby suddenly developed hemodynamic that led to death.

Autopsy confirmed the clinical diagnosis of CP with the following intracardiac defects: Large ventricular septal defect, atrial septal defect, right ventricular double outlet and severe narrowing of infundibulum. There was no hypoplasia of the lungs.

## Discussion

The pathogenesis of CP has not been understood since its first description. Cantrel et al. postulated these malformations to result from developmental failure in differentiation of a segment of intraembryonic mesoderm between splanchnic and parietal planes around 14-18 days of embryonic life (7). It has been proposed that compression

of the thoracic cavity, resulting from rupture of the chorion /yolk sac around 21 days of gestation prevents proper midline fusion of the developing chest wall (1,3-5,9-11). That may result in delayed retraction of the bowel in embryo with defective formation of ventral body wall and defective formation of septum transversum (1,3-5, 9-11).

Ectopia cordis is characterized by complete or partial displacement of the heart out of thoracic cavity (1-6). It is classified as either cervical, thoracic, thoracoabdominal or abdominal type, relative to the position of the displacement of the heart (1-6). The thoracoabdominal is the most common form and is commonly associated with CP (1-6). The overall survival of the thoracoabdominal form is reported as 50% depending on other associated congenital anomalies and the type of heart defect (1-6). The thoracic type is usually associated with dismal prognosis(1-6). Common cardiac congenital anomalies associated with ectopia cordis are ventricular septal defect (60-100%), atrial septal defect (53%), left ventricular diverticulum (9-20%), and tetralogy of Fallot (9.3 -20%) (1-6). Rarely ectopia cordis can occur with structurally normal heart.

Although there is controversy as to the treatment of CP, surgical strategy mostly depends on the type of ectopia cordis, associated heart anomalies and the size and content of the omphalic defect (1,4,5,8) In milder cases of thoracoabdominal ectopia cordis and CP, in which the omphalocele is small or nonexistent or heart is protruding through an anterior diaphragmatic defect and is covered by skin and soft tissues,

corrective heart operation, ventral hernial and the diaphragmatic defect repair can be performed at the same time (1-5,8,12,13). In severe forms of CP in which a large omphalocele, herniation of the liver into the chest, pulmonary hypoplasia and complete ectopia cordis are present, a two-stage repair is advocated (1-5,8). The goal of the first operation in the neonatal period is to provide urgent soft tissue coverage to abdomen and heart and closure of the pericardiopleural communication.

In majority of the successful cases coverage of anterior chest wall with skin flaps or use of prosthetic patches were well tolerated (1,13,14). During the second stage corrective heart operation is performed between 6 months and 2 years of age. Intracardiac repair with concomitant chest wall reconstruction by means of a neosternum formed by ribs and perichondrium and reduction of the heart into the thoracic cavity could be performed (14-15).

Despite modern surgical standards, severe form of CP and complete ectopia cordis represents a challenge to the surgeon because of the wide range of the anomalies and severity of the abdominal and cardiac malformations. Any significant extracardiac defects, pulmonary hypoplasia, large abdominal defects, cerebral defects and herniation of liver and bowel into the thoracic cavity worsen the prognosis of CP. Although there are some reports of successful cases of complete ectopia cordis, survival after birth averages 36 hours; intracardiac defects are associated in 80% of the cases and all unoperated patients died (1,2,3,10). The present case represents the one of most severe form of CP and complete ectopia

cordis with inverted positioning of the heart and severe intracardiac defects consisting of double outlet of right ventriculi with atrial and ventricular septal defects and narrowing of the infundibulum. Urgent soft tissue coverage of the heart and abdomen was carried out to prevent hypothermia, fluid loss, cardiac desiccation and trauma. However, coverage of the chest wall led to hemodynamic instability and compromise of cardiac function with fatal outcome although meticulous hemodynamic support with positive inotropic agents and mechanical ventilation was tried. Hemodynamic palliation is utmost important during soft tissue coverage of the heart. The other crucial problem seems to be the avoidance of high intraabdominal and intrathoracic pressures postoperatively as they cannot be tolerated in the presence of severe cardiac malformation. Coverage of the ectopic heart should be tried with close hemodynamic monitoring, and if there is any decompensation when the edges of full thickness skin flaps are approximated, a Gore-tex extension should be attached and reduced slowly over ensuing weeks. In attempting to reposition the heart into mediastinum angulation of the great vessels and fatal compromise of the cardiac function may easily occur especially if apex of the heart is directed cephalad. Angulation of great vessels can be minimized if they are dissected as free as possible. Intracardiac defects had major influence fatal outcome of the present case. Some surgeons consider it preferable to attempt cardiac repair prior to repair of the abdominal and chest wall defects believing that infants with congenital heart lesions do not tolerate abdominal and thoracic wall repair unless cardiac defect is

repaired (13).

Depending on our experience, the major challenge in management of

severe cases of CP with complete ectopia cordis is the difficulty to maintain hemodynamic stability because of the major intracardiac

defects. However, despite poor outcomes, surgical repair should still be attempted on these cases because the best and only chance

## REFERENCES

- Morales JM, Patel SG, Duff JA, *et al*: Ectopia cordis and other midline defects. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 111-114.
- Hornberger LK, Colan SD, Lock JE, *et al*: Outcome of patients with ectopia cordis and significant intracardiac defects. *Circulation* 1996; 94: 1132-1137.
- Sharma VK, Kiran U, Sharma J, *et al*: Challenges in the management of ectopia cordis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 618-623.
- Abdallah HI, Marks LA, Balsara RK, *et al*: Staged repair of pentalogy of Cantrell with tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 1993 ; 56: 979-980.
- Fernandez MS, Lopez A, Vila JJ, *et al*: Cantrell's pentalogy. Report of four cases and their management. *Pediatr Surg Int* 1997; 12: 428-431.
- Tokunaga S, Kado H, Imoto Y, *et al*: Successful staged -Fontan operation in a patient with ectopia cordis. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 715-717.
- Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM: A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall sternum, diaphragm, pericardium, heart. *Surg Gynecol Obstet* 1958; 107: 602-614.
- Vazquez-Jimenez JF, Muehler EG, Daebritz S, *et al*: Cantrell's syndrome: A challenge to the surgeon. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(4): 1178-1185. Review.
- Geva T, Van Praagh S, Van Praagh R: Thoracoabdominal ectopia cordis with isolated infundibular atresia. *Am J Cardiology* 1990; 66: 891-895.
- Kaplan LC, Matsuoka R, Gilbert EF, *et al*: Ectopia cordis and cleft sternum: evidence for mechanical teratogenesis following rupture of the chorion or yolk sac. *Am J Med Genet* 1985; 21(1): 187-202.
- Carmi R, Boughman JA: Cantrell and associated midline anomalies: a possible ventral midline developmental field: *Am J Med Genet* 1992; 42: 90-95.
- Morello M, Quaini E, Nenov G, *et al*: Extrathoracic ectopia cordis. Case report. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994; 35(6): 511-515. Review
- Amato JJ, Zelen J, Talwalkar NG: Single-stage repair of thoracic ectopia cordis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 518-520.
- Hochberg J, Ardenghy MF, Gustafson RA, *et al*: Repair of thoracoabdominal ectopia cordis with myocutaneous flaps and intraoperative tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95(1): 148-151.
- Daum R, Zachariou Z: Total and superior sternal clefts in newborns: A simple technique for surgical correction. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 408-411.