

Primer Akciğer Kanserini Taklit Eden Hepatoselüler Karsinoma Metastazı: Olgu Sunumu

Hepatocellular Carcinoma Metastasis Mimicking Primary Lung Cancer: Case Report

Sinan Issı, Serkan Enön, Nezih Özdemir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı

Hepatoselüler karsinoma (HCC) etyolojisinin temelinde hepatit B ve C virüslerinin (HBV, HCV) neden olduğu sirotik süreç yatmaktadır. Karaciğer transplantasyonu, seçilmiş olgularda sirozun ya da tümör ve altta yatan sirozun eş zamanlı tedavisinde seçenektir. Transplantasyon sonrası en sık rölaps izlenen sahalarda akciğerler ve karaciğer allogreftidir. Soliter pulmoner rezektabl metastazlarda komplet rezeksiyonla sağ kalım artırılabilir. Bu makalede; HCV sirozu ön tanısıyla karaciğer transplantasyonu uygulanan ve 32 ay sonrasında primer akciğer kanseri ön tanısıyla sağ torakotomi ve alt lobektomi gerçekleştirilen 59 yaşındaki kadın hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Hepatit C virüsü, Karaciğer transplantasyonu, Hepatoselüler karsinoma, Metastaz,*

Hepatitis B and C related cirrhosis process underlies on the basis of etiology of hepatocellular carcinoma (HCC). Liver transplantation is a choice of management in the treatment of cirrhosis or combined tumor and underlying cirrhosis, in selected patients. The most frequent relapsing sites after transplantation are lungs and liver allografts. Survival can be increased by complete resection in solitary pulmonary resectable metastasis. In this literature; 59 year old female patient, whom liver transplantation because of HCV cirrhosis prior diagnosis first and then right thoracotomy and lower lobectomy performed with prior diagnosis of primary lung cancer 32 months later, is presented.

Key Words: *Hepatitis C virus, Liver transplantation, Hepatocellular carcinoma, Metastasis,*

Temelde hepatit B ve C virüslerinin (HBV, HCV) neden olduğu sirotik sürecin risk faktörü oluşturduğu hepatoselüler karsinoma (HCC) için, karaciğer transplantasyonu seçilmiş vakalarda sirozun ya da tümör ve altta yatan sirozun eş zamanlı tedavisinde seçenektir (1). En uygun adaylar erken HCC, çapı <5 cm olan tek nodül veya <3 cm olan üç veya daha fazla lezyonlu olgulardır. Bu olgularda karaciğer transplantasyonu sonrası 5 yıllık sağ kalım değerlerine vakaların %75'inde ulaşılabilir (1,2). Bu makalede; HCV sirozu tanısıyla karaciğer transplantasyonu uygulanan ve sonrasında postoperatif 32. ayda primer akciğer kanseri ön tanısıyla sağ torakotomi ve alt lobektomi gerçekleştirilen 59 yaşındaki kadın hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Sarılık ve halsizlik şikayetleriyle Gastroenteroloji kliniğinde tetkik edilen 59 yaşındaki kadın hastaya HCV'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı ile Nisan 2003'de Genel Cerrahi kliniğinde canlı donörden karaciğer transplantasyonu uygulanmıştı. Patolojisinde çıkarılan karaciğerde multifokal odaklar halinde HCC mevcuttur olarak raporlanan hastaya, postoperatif dönemde 9 ay 2x25 mg cyclosporin A, 2x250 mg mikofolenat mofetil ve 2x20 mg kortikosteroidden oluşan medikal tedavi verilmiş olup, sonrasında tedaviye mikofolenat mofetil kesilip cyclosporin A ve kortikosteroid dozu azaltılarak devam edilmiş. Postoperatif 32. ayında rutin takipleri sırasında sağ akciğerde lezyon

Başvuru tarihi: 07.08.2007 • Kabul tarihi: 14.02.2008

İletişim

Dr. Sinan Issı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı
Tel : (312) 508 29 17
E-posta adresi : sinanissi@yahoo.com

saptanması üzerine çekilen toraks BT'si sağ akciğer alt lobda 4x5 cm boyutlarında düzgün sınırlı heterojen kitle lezyonu ve patolojik boyutlarda olmayan mediastinal lenf bezleri olarak raporlanmıştı (Şekil 1-2). Yapılan transtoraksik ince iğne biyopsisinin sonucunun non-diagnostik gelmesi üzerine hasta kliniğimize sevk edildi. Yapılan fizik muayenesinde ve laboratuvar incelemelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Uzak metastaz taramaları (kranial ve abdominal BT) negatif, solunum fonksiyon testleri ile arteriyel kan gazı değerleri akciğer rezeksiyonu için uygun olan hastaya radyolojik görünümün primer akciğer kanseri kabul edilerek sağ torakotomi planlandı. Preoperatif yapılan FOB'de endobronşial lezyon gözlenmedi. Ocak 2006'da sağ torakotomi ile girişim uygulandı. Eksplozasyonda

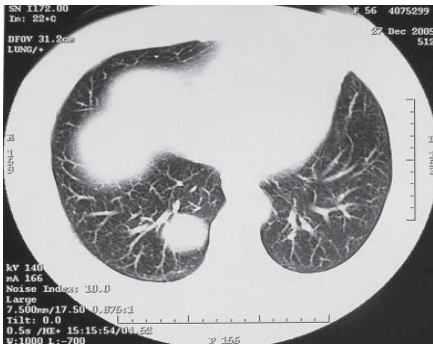
sağ alt lob posterobazal segmente yaklaşık 5 cm çaplı kitle saptanarak "frozen-section" biyopsi çalışıldı ve küçük hücreli dışı akciğer tümörü ile uyumlu olarak bildirildi. Bunun üzerine alt lobektomi ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu uygulanan hastanın uzun takip patoloji sonucu HCC metastazı ile uyumlu akciğerde kitle ve yine HCC infiltrasyonu gösteren inferior mediastinal, tümör negatif superior mediastinal lenf bezleri olarak rapor edildi. Postoperatif dönemde çekilen dinamik karaciğer BT'de ise herhangi bir patoloji olmadığı tekrar teyit edildi (Şekil 3-4). Postoperatif 21. ay asemptomatik olarak izlenmekte olan olguya sağ akciğerdeki multipl metastatik nodüller nedeniyle Cisplatin, Adremsin, 5-FU ve İnterferondan oluşan 4 kür adjuvan kemoterapi uygulandı.

Tartışma

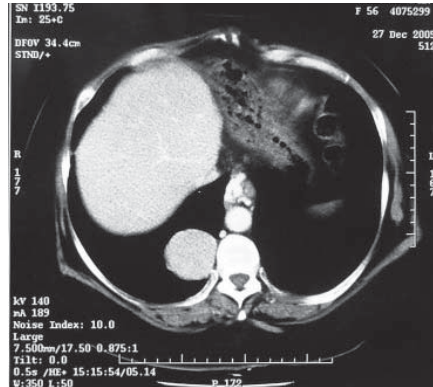
Unrezektabl fakat nonmetastatik HCC'li hastalar için terapötik seçenek olan karaciğer transplantasyonunda uzun dönem sağ kalımın başlıca sınırlayıcısı lokal nüks ya da uzak metastazlardır (1,2). HCC için karaciğer transplantasyonu sonrasında tümör nüksünün görülme zamanı 33-60 ay arasında ve %16-57 oranındadır (3,4). Transplantasyon sonrası nüks en sık akciğerlerde (%51), daha sonra da allogreftte (%47) görülür (5,6). Literatürde tanımlanmış en uzun nüks zamanı ise 143 aydır (7).

Seçilmiş hastalarda HCC'nin soliter pulmoner metastazları için cerrahi rezeksiyon sağkalımı uzatmak için etkin bir tedavi yöntemi olabilir (8,9). Fakat çoğu zaman pulmoner metastazlar multipl olup komplet cerrahi rezeksiyona olanak sağlamaz. HCC metastazları sıklıkla yavaş progresyon gösterirken, uzun dönem immünsüpresif tedavi alanlarda rekürren tümörlerin büyüme hızı almayanlara göre belirgin yüksektir. Karaciğer transplantasyonu sonrası kronik olarak kortikosteroid tedavi alan hastalarda 4 kez daha fazla rekürrens riski çalışmalarda gösterilmiştir (10,11).

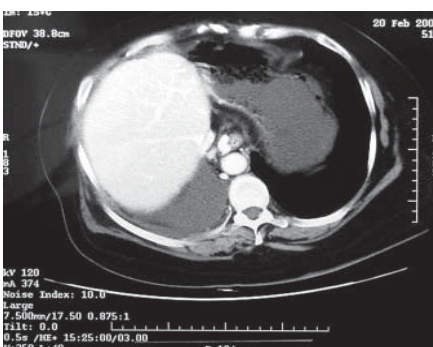
Olgumuzda akciğerdeki lezyonun transplantasyondan 32 ay sonra akciğerdeki lezyonun ortaya çıkması ve radyolojik olarak primer akciğer kanserine de benzer özellikler göstermesi, hepatic sahada ve diğer uzak organlarda preoperatif dönemde herhangi bir patolojiye rastlanılmaması ve bunun postoperatif dinamik karaciğer BT ile doğrulanması, intraoperatif frozen biyopsi incelemesinin akciğer tümörünü telkin eder nitelikte olmasından dolayı; primer akciğer kanseri gibi tanı ve tedavi basamakları uygulanmıştır. Preoperatif toraks BT'de mediastinal lenf nodlarının



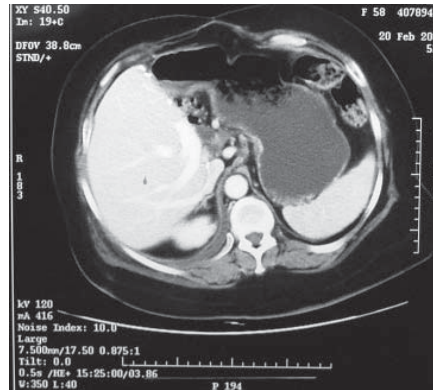
Şekil 1. Sağ akciğer alt lobdaki kitle lezyonunun Toraks BT parankim penceresindeki görünümü



Şekil 2. Sağ akciğer alt lobdaki kitle lezyonunun Toraks BT mediasten penceresindeki görünümü



Şekil 3. Postoperatif dinamik karaciğer BT



Şekil 4. Postoperatif dinamik karaciğer BT

<1 cm olması ve lezyonun alt lobda lokalize olmasından dolayı da lenf nodlarına yönelik invaziv bir evreleme prosedürü preoperatif dönemde planlanmamıştır.

Sonuç olarak HCC metastazları karaciğer transplantasyonu sonrasında

sıklıkla ilk 2 yıl içinde görülmekte olup en sık tutulum yeri akciğerlerdir. Soliter rezektabl metastazlarda komplet rezeksiyonla sağ kalım arttırılabilir. Yeni gözlenen lezyonun metastatik mi, ikinci primer bir tümör mü olduğu; gerekirse invaziv metotlardan sonuna

kadar faydalanılıp preoperatif dönemde histopatolojik olarak ortaya konmalı, rekürren tümörlerin büyüme hızını etkileyebileceğinden immünsüpresif tedavilerin süresi de postoperatif dönemde gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-24.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
3. Regalia E, Sansalone V, Reggiani GF, et al. Pattern of recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Milan multicenter experience. *Transplant Proc* 1994; 26: 3579-80.
4. Schlitt HJ, Neipp M, Weimann A, et al. Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17: 324.
5. Ferris JV, Baron RL, Marsh JW Jr, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: spectrum of CT findings and recurrence patterns. *Radiology* 1996; 198: 233-8.
6. Freise CE, Ferrell L, Liu T, et al. Effect of systemic cyclosporine on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 1999; 67: 510-3.
7. Viola C, Asselah T, Samuel D, et al. Solitary pulmonary metastasis arising thirteen years after liver transplantation for HBV-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12(30): 4911-3.
8. Kim KK, Kim JK, Kim DY, et al. Clinical outcome of pulmonary resections in patients with pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2005; 11(4): 350-8.
9. Lam CM, Lo CM, Yuen WK, et al. Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85: 1198-200.
10. Yokoyama I, Carr B, Saitsu H, et al. Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer* 1991; 68: 2095-100.
11. Marcellin P, Samuel D, Areias J, et al. Pretransplantation interferon treatment and recurrence of hepatitis B virus infection after liver transplantation for hepatitis B-related end-stage liver disease. *Hepatology* 1994; 19: 6-12.

Multidetector Computed Tomographic Urography For Evaluation Of Crossed Fused Renal Ectopia

Çapraz Füzyone Renal Ektopinin Değerlendirilmesinde Multidedektör Bilgisayarlı Tomografik Ürografi

Aysel Türkvatan, Tülay Ölçer, Turhan Cumhuri, Pınar Özdemir Akdur

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Crossed fused renal ectopia is generally an incidental finding for an otherwise normal kidney, but associated with various urological abnormalities. To date, the diagnosis of this abnormality was made by ultrasonography, excretory urography and computed tomography. Multidetector computed tomographic (MDCT) urography depicts the normal urinary tract anatomy, including both the renal parenchyma, collecting structures and ureters. Congenital fusion anomalies of kidney are easily depicted with MDCT urography than with conventional computed tomography. Herein we report four cases of crossed fused renal ectopia associated with other urological abnormalities that was suspected or diagnosed by ultrasonography and confirmed by MDCT urography and review the available literature. This report underlines the importance of MDCT urography in the diagnosis of congenital anomalies of urinary tract especially renal fusions.

Key Words: *crossed fused renal ectopia, renal fusion, ectopic kidney, congenital renal malformation, MDCT*

Çapraz füzyone renal ektopi, genellikle diğer yönlerden normal olan bir böbrekte rastlantısal bir bulgudur ancak çeşitli ürolojik anomalilerle birliktelik gösterebilir. Bu anomalinin tanısı, günümüze kadar ultrasonografi, ekskretuar ürografi ve bilgisayarlı tomografi ile yapılmıştır. Multidetektör bilgisayarlı tomografik (MDBT) ürografi, normal üriner trakt anatomisini hem renal parankimi hem de toplayıcı sistem ve üreterleri içerecek şekilde gösterir. Böbreğin konjenital füzyon anomalileri, MDBT ürografi ile konvansiyonel bilgisayarlı tomografiye oranla daha kolay olarak gösterilir. Biz burada diğer ürolojik anormallikler ile birliktelik gösteren, ultrasonografide şüphelenilen ya da tanı alan ve tanısı MDBT ürografi ile teyid edilen çapraz füzyone renal ektopili dört olguyu sunduk ve mevcut literatürü gözden geçirdik. Bu rapor, özellikle renal füzyonlar başta olmak üzere üriner traktın konjenital anomalilerinin tanısında MDBT ürografinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: *çapraz füzyone renal ektopi, renal füzyon, ektopik böbrek, konjenital renal malformasyon, MDBT*

Crossed fused renal ectopia is an uncommon congenital anomaly in which one kidney crosses over to opposite side and parenchyma of the two kidneys fuse. Most commonly, the upper pole of the inferiorly positioned crossed ectopic kidney is fused to the lower pole of the superior, normally positioned kidney. The ureter of the ectopic kidney crosses the midline and enters the bladder on the opposite side (1). The condition itself is generally not associated with symptoms, unless it is complicated by obstruction or infection, and diagnosed an incidental finding.

However, when diagnosed, further investigation is warranted to exclude other correctable pathology in the urinary tract. We report four cases of crossed fused renal ectopia associated with urological abnormalities, that was suspected or diagnosed by ultrasonography and confirmed by multidetector computed tomographic (MDCT) urography and review the available literature. Our paper underlines the importance of MDCT urography in the diagnosis of congenital anomalies of urinary tract especially renal fusions.

Received: 12.11.2007 • Accepted: 17.02.2008

Corresponding author

Uzm. Dr. Aysel Türkvatan
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı
Phone : + 90 (312) 306 10 00
E-mail address : aturkvatan@yahoo.com

Case Reports

Four patients (2 female, 2 male), ranging in age from 23 years to 69 years, were examined for a variety of reasons. All patients were sonographically suspected or diagnosed as having crossed fused renal ectopia. The diagnosis was confirmed in all patients by MDCT urography. MDCT urography was performed with a 16-row multislice CT (Light-speed Ultra, GE medical System, Wisc., USA) and the following protocol was implemented; scans are obtained in three phases: unenhanced, nephrographic phase and pyelographic phase. Additionally, in the case 3 and 4 delayed pyelographic phase images were obtained. Patient is positioned supine and receive a supplemental infusion of 250 ml normal saline immediately following the injection of contrast medium. Initial unenhanced images are obtained from the diaphragm to the symphysis pubis with 2.5 mm collimation and 1.25 mm reconstruction interval. A nephro-

graphic phase acquired with 2.5 mm collimation 100 sec after administration of 100 cc of iodinated contrast agent (Iodixanol, Visipaque 320 mg/ml, GE Healthcare Bio-Sciences, USA) a rate of 3 ml/sec and a pyelographic phase acquired after a 10 min delay with 1.25 mm collimation. For 3-dimensional image reconstruction, the raw CT data were processed on a separate workstation (Advanced Workstation 4.2, GE Medical System, Wisc., USA) with multiplanar reformatting, maximum intensity projection and volume rendering.

Case 1

A 51-year-old woman with history of multiple urinary tract infections, presented with a left lumbar pain. Urinalysis showed pyuria. The sonogram demonstrated the absence of a right kidney, and the presence of two kidneys in the left renal fossa joined by a parenchymal tissue. A mild degree of hydronephrosis and a stone 20 mm in diameter in the lower pole of

the left superior kidney were detected. A MDCT urography confirmed the ultrasound findings and revealed the fusion of of the lower pole of the normally located left kidney and the upper pole of the right ectopically located kidney. Axial images showed contrast enhancement of thickened wall of the renal pelvis and stranding of the fat in the vicinity of the inflamed renal pelvis in the left superior kidney. The attenuation value of the infected fluid was 25 HU. The diagnosis of crossed fused renal ectopia with pyonephrosis was made (Figure 1).

Case 2

A 40-year-old male presented with hypertension. Blood pressure was 90/140 mmHg. Laboratory studies revealed mild hypercholesterolemia. The sonogram demonstrated the absence of left kidney, and the presence of two kidneys in the right renal fossa, indistinguishable from one another. Renal Doppler ultrasound showed normal

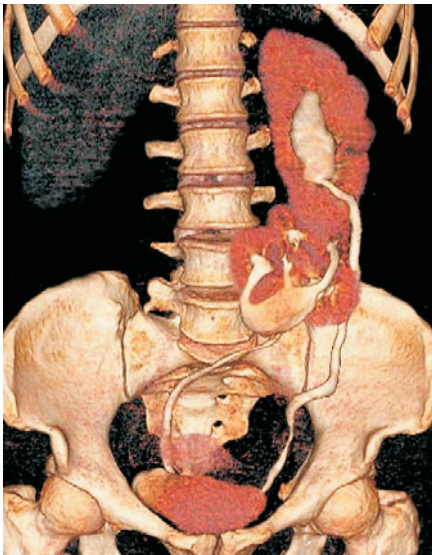


Figure 1 (A)



Figure 1 (B)



Figure 1 (C)

Figure 1. Coronal volume rendering (A) and maximum intensity projection (B) images show crossed fused renal ectopia on the left side. The ureter of the right ectopic kidney crosses the midline and enters the bladder on the opposite side. Oblique multiplanar reformatted image in the nephrographic phase (C) shows a mild degree of hydronephrosis, contrast enhancement of thickened wall of the renal pelvis (white arrow) and a stone (black arrow) in the lower pole of the left superior kidney. In addition, stranding of the fat in the vicinity of the inflamed renal pelvis in the left superior kidney is also seen.

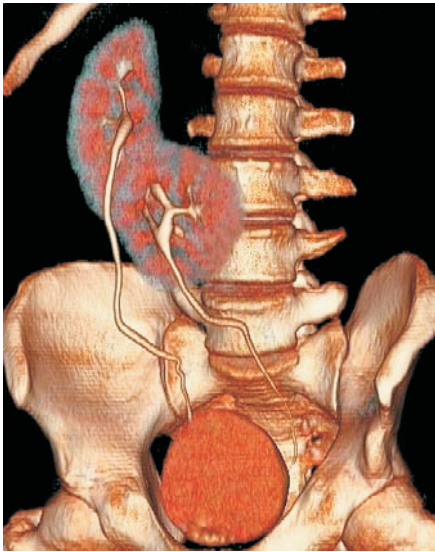


Figure 2 (A)



Figure 2 (B)

Figure 2. Coronal volume rendering (A) and maximum intensity projection (B) images show crossed fused renal ectopia on the right side. The ureter of the left ectopic kidney crosses the midline and enters the bladder on the opposite side.

renal artery in the right superior kidney, but did not demonstrate the renal artery of the left ectopic kidney clearly due to bowel gas superposition. Renal MDCT angiography revealed the renal artery of right superior kidney arose from the aorta at the normal location and it had prehilum branching. Two renal arteries were present at the

left ectopic inferior kidney. One of them arose from distal abdominal aorta, with prehilum branching, and other arose from left common iliac artery. In all of the renal arteries was not detected stenoses. The pyelographic phase images, acquired after a 10 min delay, confirmed diagnosis of crossed fused renal ectopia (Figure 2).

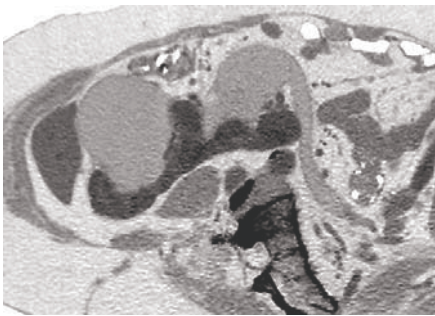


Figure 3 (A)

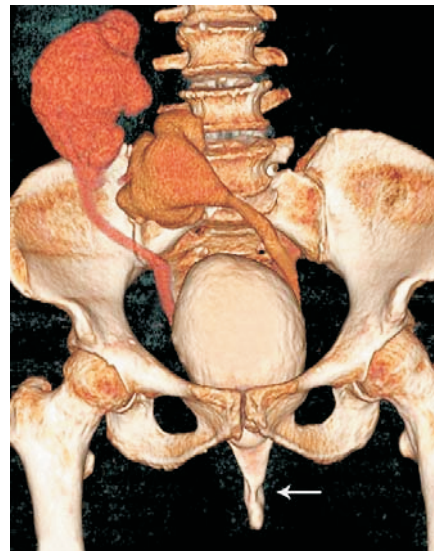


Figure 3 (B)



Figure 3 (C)

Figure 3. Oblique multiplanar reformatting image in the nephrographic phase (A) and coronal volume rendering image in the delayed pyelographic phase (B) show crossed fused renal ectopia with severe hydronephrosis. Bladder prolapse is also seen (arrow). Coronal maximum intensity projection image (C) demonstrate that both ureters entrapped by the genital hiatus and obstructed (arrows).

Case 3

A 69-year-old woman with considered for surgical intervention for pelvic organ prolapsus presented with bilateral lumbar pain. An ultrasound showed two kidneys were located in the right renal fossa which could not be separated. Severe hydronephrosis was present in both kidneys. MDCT urography revealed crossed fused renal ectopia with severe hydronephrosis. No stone was detected both either in collecting systems or ureters. Prolapse of bladder and uterus was detected. The delayed pyelographic phase images clearly demonstrated that both ureters were entrapped by the genital hiatus and obstructed. Crossed fused renal ectopia with severe hydronephrosis secondary to pelvic organ prolapsus was diagnosed (Figure 3). Ultrasonography 3 months after operation showed no hydronephrosis in the both kidney.

Case 4

A 23-year-old male presented with a left lumbar pain. The sonogram demonstrated the right kidney was located in the midline and fused to the inferior pole of the left kidney with advanced hydronephrosis. A MDCT urography revealed the right kidney, in a transverse position, it was located in the midline anterior to the fourth and fifth lumbar vertebra and fused the lower pole of the left normally located kidney. Advanced hydronephrosis of the left kidney was detected. No stone was detected in the left collecting system and ureter. In the pyelographic phase images, were acquired after a 10 min delay, was not seen a pyelogram in the left kidney. The delayed pyelographic phase images after 45 min delay showed a pyelogram in the left kidney. L-shaped crossed fused renal ectopia and advanced hydronephrosis of the left kidney secondary to pelvoureteric junction obstruction was diagnosed (Figure 4).

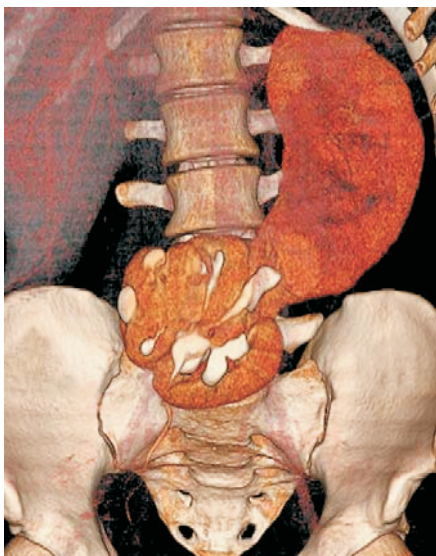


Figure 4 (A)

Discussion

Renal fusion anomalies are cake kidney (complete renal fusion), crossed fused renal ectopia and horseshoe kidney. Cake kidney is an anomaly characterized by complete fusion of both kidneys and accounts for only 2% of these fused kidneys (2). A partial renal fusion is represented by the horseshoe kidney and crossed renal ectopia with fusion. The commonest type of fusion anomaly is the horseshoe kidney which results when the axes of the kidneys are altered by a medial shift of the lower poles (or, rarely the upper poles) which are joined by a preaortic isthmus of renal parenchyma or fibrous tissue in the midline. It accounts for 90% of all renal fusion anomalies and occurs with incidence of about 0.25% of the population (1,2).

Crossed fused renal ectopia is the second most common fusion abnormality of the kidney, with an estimated incidence of approximately 1:1300-1:7500 (3). In crossed

fused ectopia, the kidneys both lie in one side of the abdomen and one ureter will cross the midline. The left kidney is most frequently ectopic (crossing to the right side of the abdomen) and there is a slightly higher incidence in males (1). Most cases are sporadic but dominant inheritance has been reported (3).

McDonald and McClellan classified crossed ectopic kidney into four types; crossed renal ectopia with fusion (85%), crossed renal ectopia without fusion (10%), solitary crossed renal ectopia and bilaterally crossed renal ectopia (4). Six variations of crossed fusion have been described. In decreasing order of frequency, they are; type 1: inferior crossed fused ectopia, type 2: sigmoid or S-shaped kidney, type 3: unilateral lump kidney, type 4: unilateral disc kidney, type 5: L-shaped kidney, type 6: superior crossed fused ectopia (1).

The etiology of crossed fused renal ectopia has been assumed to be due to a number of possible fac-

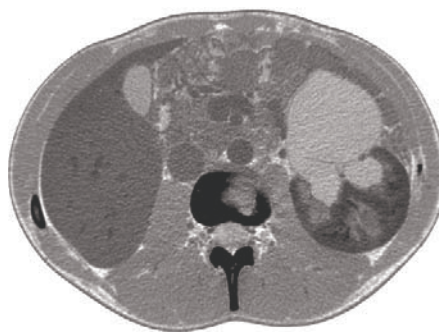


Figure 4 (B)

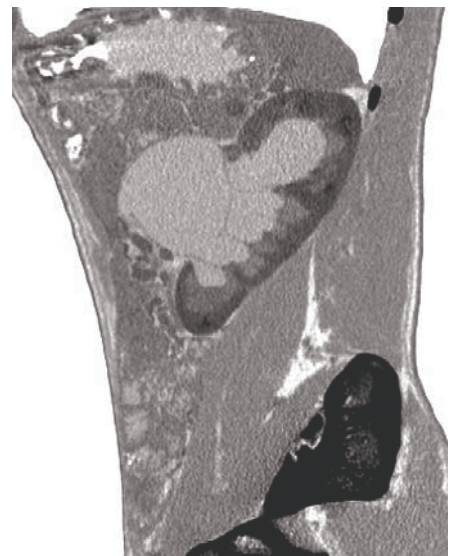


Figure 4 (C)

Figure 4. Coronal volume rendering image in the pyelographic phase (A) shows crossed fused renal ectopia on the left side. The pyelogram of the left superior kidney was not seen. Axial (B) and sagittal multiplanar reformatting image in the pyelographic phase (C) show severe hydronephrosis in the left superior kidney.

tors, including; teratogens, aberrant development of the caudal end of the fetus with abnormal rotation, a wandering ureteral bud inducing differentiation of the kidney on the opposite side, and pressure from abnormally located umbilical arteries preventing cephalad migration of the renal unit prompting migration to the opposite side along the path of least resistance. Fusion can occur at any time during the migration or ascent of the crossed kidney (1).

In all of fused kidneys, the arterial supply and venous drainage are grossly abnormal. This reflects the primitive arrangement variably seen in ectopic kidneys, often because of their very limited rostral migration. Blood supply to the ectopic kidney most frequently arises from the vessels on the ipsilateral side, but occasionally from the contralateral side. Both the normally located kidney and its fused mate commonly have aberrant arterial anatomy, with arterial supply from the upper abdominal aorta in 25% of cases, and the remainder from the lower aorta or iliac arteries. While the total number of arteries ranges from one to six, most commonly there are two to four major arteries to the two kidneys (1,5).

Generally, cross fused renal ectopia is typically asymptomatic and is diagnosed as an incidental finding when the patient is examined for other medical diseases. When symptoms do occur, the most common symptoms reported are: abdominal or flank pain, a palpable mass, hematuria, dysuria and urinary tract infections. The urological conditions associated with this anomaly are: nephrolithiasis, ureteropelvic junction obstruction, hydronephrosis, reflux, multicystic dysplasia, ectopic ureterocele (1). The abnormal position of

the kidney can lead to poor outflow and a predisposition to hydronephrosis, calculi, and infection (1,5). Tumors in crossed ectopic kidneys have been reported sporadically (6).

Pediatric patients most often present with multiple congenital anomalies, especially of the skeletal anomalies of the bony pelvis and vertebra. Other anomalies associated with this condition are cardiovascular, gastrointestinal and other genitourinary anomalies, as previously mentioned (1).

Hypertension has been diagnosed in patients with crossed renal ectopia. However a causal link is not usually established (1). In one case report of an infant with renal arterial stenosis secondary to crossed renal ectopia, renovascular hypertension was present (7). In our case 2 with hypertension was not detected stenoses all of the renal arteries.

Hydronephrosis may be associated with pelvic organ prolapsus as in our case 3. Several theories have been proposed to explain the association of hydronephrosis with pelvic organ prolapsus. The most recent and widely accepted explanation is that the ureters become entrapped by the genital hiatus against the fundus of the uterus (8). In our case 3, MDCT urography clearly demonstrated that both ureters were entrapped by the genital hiatus and obstructed.

To date, the diagnosis of crossed fused renal ectopia was made by ultrasonography, excretory urography and computed tomography (CT). Ultrasound is often the initial procedure performed in the work-up of the patient. The sonographic appearance of this anomaly consist of a characteristic anterior and/or posterior notch, difference

in orientation of the two collecting systems in the fused kidneys, and absence of a kidney in the contralateral renal fossa, or elsewhere in the abdomen or pelvis (9). Excretory urography is often useful, but the absence of fusion may not be apparent unless the two renal masses are widely separated. CT allow accurate diagnosis. The advantage of MDCT urography is its ability to depict the normal urinary tract anatomy, including both the renal parenchyma and collecting structures and ureters. Congenital anomalies of the collecting system and ureters can be visualized better with MDCT urography than with conventional CT. Congenital anomalies of renal position, number and form are easily depicted with MDCT urography, including renal ectopia, malrotation and fusion anomalies (10).

The differential diagnosis includes a solitary kidney with compensatory hyperplasia, a solitary kidney containing a mass, a solitary kidney containing a double collecting system, a horseshoe kidney, and massive displacement of the kidney by an abdominal mass (9).

Crossed fused renal ectopia is usually diagnosed as an incidentally, when patient is examined for other reasons, unless it is complicated by obstruction or infection. Yet, when it is diagnosed, further investigation is necessary to rule out other correctable pathologies in the urinary tract and concurrent congenital anomalies. MDCT urography in which both axial and 3-dimensional images are evaluated are useful for revealing urinary tract anatomy and pathologic conditions and it is promising as an alternative to excretory urography. Especially coronally reformatted MDCT urograms can provide good delineation of congenital anomalies of urinary tract especially renal fusions.

REFERENCES

1. Bauer SB. Anomalies of the upper urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: WB.Saunders Co.; 2002. p. 1898-1906.
2. Kaufmann MH, Findlater GS. An unusual case of complete renal fusion. Giving rise to a 'cake' or 'lump' kidney. J Anat 2001; 198:501-4.
3. Rinat Choni, Farkas Amicur, Frishberg Y. Familial inheritance of crossed fused renal ectopia. Pediatr Nephrol 2001; 16: 269-70.
4. McDonald JH, McClellan DS. Crossed renal ectopia. Am J Surg. 1957; 93: 995-99.
5. Bailey SH, Mone MC, Nelson EW. Transplantation of crossed fused ectopic kidneys into a single recipient. J Am Coll Surg 2002; 194: 147-50.
6. Gerber WL, Culp DA, Brown RC, Chow KC, Platz CE. Renal mass in crossed-fused ectopia. J Urol 1980; 123: 239-44.
7. Mininberg DT, Roze S, Yoon HJ, Pearl M. Hypertension associated with crossed renal ectopia in an infant. Pediatrics 1971; 48: 455-57.
8. Hadar H, Meiraz D. Total uterine prolapse causing hydroureteronephrosis. Surg Gynecol Obstet 1980; 150:711-4.
9. Goodman JD, Norton KI, Carr L, Yeh HC. Crossed fused renal ectopia: sonographic diagnosis. Urol Radiol 1986; 8: 13-6.
10. Chow LC, Sommer FG. Multidetector CT urography with abdominal compression and three-dimensional reconstruction. Am J Roentgenol 2001; 177: 849-855.

Fötal Yara İyileşmesi

Fetal Wound Healing

Hakan Gence

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Cerrahi Anabilim Dalı

Yara iyileşmesinin temel süreçlerinden biri olan skar oluşumu, fonksiyonel, kozmetik ve gelişimsel açıdan, özellikle çocuklarda olumsuz etkileri olan önemli bir tıbbi problemdir. Hayvan modellerinde, fötal deride yara iyileşmesinin makroskopik olarak minimal veya tamamen skarsız meydana geldiğinin tespit edilmesi, cerrahları fötal yara iyileşmesinin biyolojisine ve erişkinlerdeki yara iyileşmesinin manipülasyonuna yönlendirmiştir. Erişkinde eksizyonel yara iyileşmesi, akut inflamasyon, fibroblast proliferasyonu, anjiogenezis, kollajen ve matriks sentezi, kontraksiyon ve fibrozisten oluşmaktadır. Sonuçta olgun skar dokusu içeren kapanmış bir yara elde edilir. Fötusta ise eksizyonel yara iyileşmesi, inflamasyon, granülasyon dokusu, yara kontraksiyonu ve kollajen depolanması olmadan gerçekleşmektedir. Erişkin ve fötal doku yara iyileşmesi arasındaki bu farklılıklar, fötusun yara iyileşmesinde gösterdiği özelliklerin erişkinde uyarlanması açısından önemlidir. Fötal yara iyileşmesi biyolojisinin daha açık ve net bir şekilde ortaya konması, ileride yetişkinlerde cerrahi müdahale veya travmaya bağlı skar formasyonunu önlemekte büyük bir imkan yaratacaktır.

Anahtar Kelimeler: **Fötal yara iyileşmesi, skarsız iyileşme, fötal cerrahi**

Fetal Wound Healing Scarring which is one of the fundamental processes of wound healing is a major medical problem having adverse functional, cosmetic and development effects especially in children. The discovery that fetal skin wounds in animal models heal with minimal or no scarring (macroscopically) has directed surgeons to the biology of fetal healing and the manipulation of adult wound healing. Excisional wound healing in adults occur with acute inflammation, fibroblast proliferation, angiogenesis, collagen and matrix synthesis, contraction and fibrosis, while fetal excisional wound healing is without inflammation, granulation tissue, wound contraction and collagen deposition. Future developments leading to a better understanding of fetal wound healing biology seem to create new possibilities at prevention of scar formation due to surgical interventions or traumas in adults.

Key Words: **Fetal wound healing, scarless healing, fetal surgery**

Yara iyileşmesinin temel süreçlerinden biri olan skar oluşumu, fonksiyonel, kozmetik ve gelişimsel açıdan özellikle çocuklarda olumsuz etkileri olan önemli bir tıbbi problemdir. Cerrahi sonrası gelişen skarın önlenmesi veya azaltılması plastik cerrahinin en büyük hedeflerinden biridir.

Deride skar oluşumu, yara iyileşmesi sürecinde, normal deri mimarisindeki makroskopik, fonksiyonel ve yapısal karışıklık olarak tarif edilebilir. Bu olay, dokunun yapısında, renginde, kanlanmasında, inner-

vasyonunda ve mekanik özelliklerinde değişikliklerle sonuçlanabilir. Histolojik olarak çevredeki etkilenmemiş dokularla karşılaştırıldığında anormal bir kollajen organizasyonu ile karakterizedir.(1) Hayvan modellerinde, fötal deride yara iyileşmesinin makroskopik olarak minimal veya tamamen skarsız meydana geldiğinin tespit edilmesi, cerrahları fötal yara iyileşmesinin biyolojisine ve erişkinlerdeki yara iyileşmesinin manipülasyonuna yönlendirmiştir.

Erişkinde eksizyonel yara iyileşmesi,

Başvuru tarihi: 15.09.2007 • Kabul tarihi: 15.09.2007

İletişim

Hakan Gence
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Cerrahi Anabilim Dalı,
Cebeçi, Ankara
Tel : (312) 595 61 75
E-posta adresi : hakangence@yahoo.com

akut inflamasyon, fibroblast proliferasyonu, anjiyogenezis, kollajen ve matriks sentezi, kontraksiyon ve fibrozisten oluşmaktadır. Sonuçta olgun skar dokusu içeren kapanmış bir yara elde edilir. Fötusta ise eksizyonel yara iyileşmesi, inflamasyon, granülasyon dokusu, yara kontraksiyonu ve kollajen depolanması olmadan gerçekleşmektedir(2). Erişkin ve fetal doku yara iyileşmesi arasındaki bu farklılıklar, fötusun yara iyileşmesinde gösterdiği özelliklerin erişkine uyarlanması açısından önemlidir.

Prenatal tanıdaki ilerlemeler, plastik cerrahları seçilmiş konjenital anomalilerde fetal cerrahiye sevk etmiştir. İn utero olarak yarı dudak-damak gibi kraniyofasiyal malformasyonların, dermal ve iskelet yapıdaki skarsız iyileşme ile onarılabildiğinin keşfi, rekonstrüktif plastik cerrahide bir devrim yaratmıştır. Fetal cerrahi, konjenital diyafram hernisi, sakrokoksigeal teratom ve obstrüktif üropatiler gibi hayati tehlike içeren birçok hastalıkta 10 yılı aşkın süredir başarıyla uygulanmaktadır (3).

Normal Yetişkin Yara İyileşmesi

Yaralanmış dokunun bütünlüğünün yeniden oluşturulması hücre ve ekstraselüler matriks komponentlerinin kompleks etkileşimi ile tarif edilebilir. Tanımlayıcı amaçlarla, yara iyileşmesinin biyolojik süreci 4 faza ayrılabilir;

- 1- Hemostaz
- 2- İnflamasyon
- 3- Proliferasyon
- 4- "Remodeling"(4)

Hemostaz

Yara iyileşmesi, doku bütünlüğü travmatik olarak bozulduğu anda başlar. Aynı süreçler, yaralanmanın tipinden bağımsız olarak harekete geçer. Travma sonucu derinin epidermal, dermal ve damarsal elemanlarının veya diğer derin dokularının, dokuda bir boşluk kalacak şekilde bütünlüğü bozulur. Bu duruma ilk fizyolojik yanıt hemostazdır. Bütünlüğü bozulan kan damarları ve dermisten açığa çıkan kollajen, trombosit agregasyonu ve degranülasyonu için ortam oluşturur. Pıhtılaşma mekanizmaları aktive olur ve fibrin polimerasyonu meydana gelmesiyle, ortama gelen trombositlerle birlikte geçici bir örtü oluşur. Hemostaz sağlanmasında gerçekleşenler, reaktif vazospazm sonrası pıhtı ve trombus oluşumdur. Oluşan pıhtı ve trombus ayrıca, daha fazla bakteriyel kontaminasyon ve sıvı kaybı meydana gelmesini engelleyen fiziksel bir bariyer olarak görev yapar.

Bu ilk hemostatik faz, kendinden sonra başlayacak olan inflamatuvar faza da etkilidir.

İnflamasyon

Vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşma mekanizmalarının aktivasyonu ile hemostaz sağlanırken, yara bölgesine birçok madde salınır ve bu salınım sonucu sekonder vazodilatasyon, kapiller permeabilite artışı, lökositlerin bölgeye çekilmesi ve aktivasyonu meydana gelir. Kompleman 5a(C5a), N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine(FMLP) peptidi içeren bakteriyel proteinler ve Lökotrien B₄(LTB₄) nötrofiller için kemotaktiktir ve nötrofillerin endotelial hücrelere yapışmasını arttırıcı etkiye sahiptir.

Nötrofiller, yara bölgesine ilk gelen ve akut inflamasyonu başlatan lökositlerdir. Bu hücreler, bakteriyel ve fagositik özellikleri sayesinde, lokal bakteriyel kontaminasyonu ve enfeksiyon oluşumunu engelleyen immünolojik bir role sahiptirler. Ayrıca nötrofiller, elastaz, kollajenaz vb. proteazları salarak, hasarlı ve denatüre olmuş ekstraselüler matriks elemanlarını ortadan kaldırır ve ölü dokuların debridmanını sağlar (5). Nötrofillerin, kollajen dizilimi üzerine çok ufak bir etkisi vardır. Hayvan modellerinde yapılan birçok çalışmada, nötrofenik ve normal hayvanlardaki iyileşmiş yaralarda, hidrokspirolin ve kırılma kuvvetleri yönünden belirgin bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (6,7). Bunun yanı sıra, nötrofenik hastalarda yara yeri enfeksiyonu insidansında belirgin anlamlı bir artış gözlenmiştir. Nötrofil infiltrasyonu, yara oluşumunun 24. saatinde pik yapar ve monositlerin yara yerine göçüyle yavaş yavaş azalmaya başlarlar.

Monositler de, nötrofillere benzer şekilde bakterilerin salgıladığı maddeler ve C5a etkisi ile yara yerine gelir. Trombosit ve nötrofillerden salınan TGF-Beta, monositler için en potent kemotaktik ajanlardan biridir. Damarsal dolaşımdaki monositler, yara yerine geldiği zaman aktive olarak makrofajlara dönüşürler, bakterilerin yok edilmesini ve yara yerinin debridmanını sağlarlar.

Makrofajların önemi, yara iyileşmesinde hücre ve biyokimyasal olayları etkileyen birçok sitokin ve büyüme faktörü salgılamasından gelir. Örneğin, TGF-Beta'nın makrofajlardan başka kaynakları da vardır ancak makrofajlar yara bölgesinde günlerce kaldığı için en önemli kaynağı oluşturmaktadır.

Akut inflamasyon sırasında damarsal geçirgenlik artışı sonucunda plazma komponentlerinin transudasyonu meydana gelir. Böylece komplemanlar, antikorlar ve diğer plazma komponentleri yara bölgesine geçer.

Normal yara iyileşmesinde görevli diğer inflamatuvar hücreler, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleridir.

Proliferasyon

Yara bölgesindeki sitokinler ve büyüme faktörleri, birçok hücreyi etkileyerek, bunları proliferasyon, migrasyon ve hücre komponentlerinin sentezine yönlendirir. Fibroblastlar ve endotelial hücreler, yara bölgesindeki geçici matrikse ulaşınca, proliferasyon başlar ve hücre sayısında artış meydana gelir. Proliferatif veya onarım fazı birkaç haftada sonlanır.

Yaradaki makrofaj sayısı azalmaya başladığında, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler artışa geçer ve büyüme faktörü sentezleyip, salgılayama başlarlar. Fibroblastlar: IGF-1, bFGF, TGF-Beta, PDGF ve keratinositte GF(KGF) salgılar. Endotelial hücreler: Vasculer endotelial GF(VEGF), bFGF ve PDGF oluşturur. Keratinositler: TGF-Beta, TGF-Alfa ve keratinocyte-derived autocrine factor(KDAF) sentezler. Bu büyüme faktörleri, ekstraselüler matriks sentezini ve angiogenezi stimüle eder (8).

Onarım fazı sırasında, erken geçici matriks, primer olarak kollajenden oluşan daha kalıcı bir matriksle yer değiştirir. Aynı şekilde bu yeni matrikste de, glikozaminoglikanlar ve kondrotin sülfat, dermatan sülfat ve benzeri proteoglikanlar da bulunur. Neovaskü-

lerizasyon, iyileşmekte olan yara oksijen ve besin maddelerinin taşınması yönünden hayati öneme sahiptir. Anjiogenezi, endotelial hücre migrasyonu, proliferasyonu ve mevcut kapillerlerin tomurculanmasından meydana gelir.

Fibroblastlar, onarılmış dokunun primer yapısal komponenti olan kollajen sentezinden sorumludur. Bir yandan kollajen sentezi olurken, diğer yandan da erken geçici matriksteki fibrin, fibronektin ve proteoglikanlar, serin proteazlar tarafından yıkılır (8) (ör: Nötrofil elastaz). Fibroblastların yara bölgesine ulaşmasıyla, yaralanma sonrası 2.-3. günde kollajen sentezi ve birikimi başlar ve 14. güne kadar devam eder. Kollajen akışında birçok büyüme faktörü görevli olmasına rağmen, bunlardan en etkili TGF-Beta'dır. TGF-Beta, fibroblastlardan Tip1 kollajen yapımını aktive etmekle birlikte, kollajenaz gen transkripsiyonunu inhibe ederek, kollajenin yıkımını da engeller. Yara bölgesinde toplanan kollajen miktarı, normal yaralanmamış deriye göre çok daha fazladır. Yara bölgesinde üretilen kollajen miktarının hızla azalmasına rağmen, hayvan modellerinde yapılan çalışmalar yaralanma sonrası 10. haftada bile normal deriye göre daha fazla kollajen içerdiğini göstermiştir (9).

İyileşmekte olan dokularda, ilk başta Tip3 kollajen sentezlenir. Fakat yerini hızlıca normal deride hakim olan Tip1 kollajene bırakır. Kollajen, bağ dokusunun temel yapısal proteini olmakla birlikte, iyileşmiş yarada yırtılma direncini sağlayan en önemli faktördür. Hayvan modellerinde hidrokspirolin içeriğiyle ölçülen kollajen düzeyi arttıkça, yırtılma direnci de artmaktadır (10).

"Remodeling"

Yara iyileşmesinde en son ve en uzun faz remodeling'dir. Öncelikli süreç, kollajenin dinamik remodeling'i ve matür bir skar formasyonudur. Kollajenolitik aktivite ile kollajen sentezi arasında bir denge kurulur.

Remodeling sırasında kollajen sentezinde bir azalma olmasına rağmen, yaranın yırtılma kuvvetinde bir artış söz konusudur. Bu kazanç, yeni oluşan kollajenin yapısal modifikasyonunun sonucudur. Histolojik olarak, erken organize olmamış kollajen fibrilleri, kalınlaşır ve yoğun liflerden oluşan fasiküllere dönüşür (11). Kollajen fibrillerinde 'cross-link'ler oluşumu, bu morfolojik değişikliklerden ve yırtılma kuvveti artışından büyük oranda sorumludur. Bu 'cross-link'ler, kollajen molekülleri arasında oluşan güçlü kovalen bağlardır.

Remodeling fazı, kollajenin fibroblastlar tarafından ilk sentezinden sonra, skar matürasyonu sırasında aylar, hatta yıllar boyunca süren dinamik bir süreçtir. Bu süreç kursesiz değildir ve iyileşen derinin yırtılma kuvveti hiçbir zaman normal derinin yırtılma kuvvetine ulaşamaz. Yırtılma kuvvetindeki artış, ilk 3 ay boyunca plato çizer ve yaralanma sonrası 1. yılda normal deri yırtılma kuvvetinin ancak %80'ine ulaşır.

Epitelizasyon

Epitel örtüsünün korunması, termoregülasyon, sıvı dengesinin korunması, protein kaybının önlenmesi, bakteriyel enfeksiyon gelişiminin engellenmesi yönünden hayati öneme sahiptir. Yaralanma sonrasında derinin bariyer fonksiyonunun yeniden oluşturulması için

epitelin yenilenmesi gerekir. İnsizyonel yaralar genelde 24-48 saat içinde re-epitelize olurlar. Epitelizasyon, kısmi kalınlıktaki yaralanmalarda, örneğin abrazyon ve yüzeysel yanıklarda çok daha büyük öneme sahiptir. Bu tür yaralanmalarda, epitelyal hücreler yara kenarlarından ve deri eklerinden (saç folikülü, sebace bezler, kıl folikülleri ve ter bezleri) kaynaklanırlar. Bu deri ekleri dermisin altına ve subkutan dokuya dek uzandıklarından, kısmi kalınlıktaki yaralanmalardan sonra sağlam kalırlar.

İlk tanımlanan sitokin olan EGF, epitel hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu stimüle eder. TGF- α da epitel hücresi proliferasyonu ve migrasyonu için güçlü bir stimülatördür.

Açık Yara Kontraksiyonu

Kontraksiyon, yara kenarının sentripedal olarak santrale doğru hareketini gösterir. Yara kontraksiyonu da kollajen sentezi gibi yaralanmadan 4-5 gün sonra başlar. Maksimal kontraksiyon 12-15 gün sürerken, yara açık kalırsa daha uzun süre de devam edebilir.

Yara kontraksiyonunun mekanizması hakkında değişik görüşler vardır. 1972 yılında Gabbiani tarafından tanımlanan myofibroblastların kontraksiyon sırasında bolca bulunması, bunların rolünün olabileceğini düşündürmüştür. Sitoplazmalarında aktinden zengin myofibrilleri vardır, muhtemelen normal fibroblastlardan kaynaklanırlar (12). Yapılan çalışmalarda, meme implant kapsülünde, karaciğer sirozunda karaciğer biyopsilerinde ve Dupuytren kontraktüründe histolojik olarak yüksek düzeyde myofibroblastlara rastlanmıştır.

Fötal İyileşmenin Biyolojisi

İnsan fötusunun skarsız iyileştiğine dair ilk gözlem, 1979 yılında, gebeliğin ortasında fötusun mezenkimal proliferasyonla ve yetişkinlerdeki normal skar dokusu oluşmadan iyileştiğini ileri süren Rowlatt tarafından yapılmıştır (13). İnsanlarda fötal cerrahi ilk olarak 1981 yılında uygulanmıştır. Son 15 yılda, öncelikle San Francisco'daki California Üniversitesi'ndeki Fötal Tedavi Programı'nda, Michael R. Harrison yönetiminde yürütülen ve seçilmiş hayati risk taşıyan koşullar nedeniyle uygulanan fötal cerrahi, bu bulguyu doğrulamıştır. Daha sonraki araştırmalarda, civciv, fare, sıçan, tavşan, koyun ve maymun dahil çeşitli hayvan modellerinden yararlanılmıştır (14). Son yıllarda yapılan bu deneysel çalışmaların sonuçları da, bu klinik gözlemleri doğrulamaktadır.

Kullanılan cerrahi teknik, gebelik süreleri ile cerrahi uygulama zamanındaki farklar ve diğer türe spesifik özellikler nedeniyle herhangi bir hayvan modeli ile insandaki yara iyileşmesini karşılaştırmak güçleşmektedir. Buna rağmen, bütün modellerde fötal ve yetişkin yara iyileşmesindeki farkların ortaya çıkarılması ve skarsız iyileşmenin, fötal ortamdan mı, fötal dokudan mı, yoksa her ikisinin kombinasyonundan mı kaynaklandığının tespiti hedeflenmiştir. İnsan fötusundaki cerrahi uygulamalarda fötal iyileşmenin biyolojisi yavaş yavaş ortaya çıkmakta olup, bunun fötal cerrahi ve yara iyileşmesiyle ilgili olarak ileride yapılacak müdahalelerin gelişimi üzerinde derin bir etkisi olacaktır.

Fötal Ortam

Yara iyileşmesini etkileyip, etkilemediği kesin olarak belirlenmemiş

olmasına rağmen, fötus ve yetişkin yara ortamında aşağıdaki farklılıklar mevcuttur:

- 1- Fötal yara amniyotik sıvı içindedir. Bu ılık ve nemli bir ortam sağlar, ki bu ortamda, hyaluronik asit ve fibronektin dahil zengin bir ekstraselüler matriks komponentleri kaynağı, aynı zamanda da fötal gelişme için çok önemli olan büyüme faktörleri bulunmaktadır (15).
- 2- Fötal doku yetişkin dokuya nazaran hipoksemiktir. Adzick ve Lorenz(16), minyatür bir oksimetre probu kullanarak, doku oksijen basıncının gebelik ortasında kuzu fötusunda 16mmHg iken, yetişkinde 45 ila 60 mmHg olduğunu göstermiştir. İnsan fötusunda arteriyel oksijen basıncı 20mmHg'dır. Oksijene afinitesi daha fazla olan fötal hemoglobin bunu kompanze edebilir.
- 3- Fötal serum farklı bir büyüme faktörü kompozisyonuna sahiptir. 'Insulin-like growth factor-2' ve 'Hyaluronic acid-stimulating factor' seviyeleri daha yüksektir. Ki bunların birbirine olan dengesi fötal yara iyileşmesine özgü özellikler yönünde çok önemli olabilir (17,18).

Bu faktörlerin skarsız iyileşme açısından önemi tartışılabilir. Ortamın yara iyileşmesindeki etkilerini test edebilmek için, ya fötal yarayı yetişkin ortama, ya da yetişkin deriyi fötal ortama taşımak gerekir. 'Monodelphis domestica'(bir cins keseli opossum) rahim dışında fötal evre geçirmektedir, bu hayvanlarda erken gebelik dönemlerinde yapılan çalışmalarda doğumdan sonra skarsız bir iyileşme görülmüştür ki bu olay skarsız iyileşme için amniyotik ortamın şart olmadığına işaret etmektedir (19).

Longaker ve arkadaşları(20), 60 günlük gebelikte koyun derisinin

kuzu fötüsüne naklinin etkilerini incelemiştir (term gebelik 145 gündür.). Amniyotik sıvı içinde bulunan ve fetal kan ile perfüze olan yetişkin deri, normal yetişkin skar formasyonu göstererek iyileşmiştir. Müdahale 40 gün sonra gerçekleştirilmiştir. (gebeliğin 100. gününde) Bu araştırma, fetal yara iyileşmesinin ortama bağlı değil, fetal derinin intrinsek özellikleriyle regüle edildiğine işaret etmektedir. Aynı şekilde, organ kültürüne yerleştirilen fetal fare derisiyle ilgili olarak yapılan deneyler, yaranın skarsız iyileşmesinin rahim ortamı olmadan da kültür ortamında gerçekleştiğini göstermiştir (21). Bu nedenle genel bir ifade olarak, skarsız fetal yara iyileşmesinin ortamdaki çok, yetişkin fenotipten farklı olan fetal hücrelerin özellikleriyle nedeniyle olduğu söylenebilir.

Fötal İyileşmeyi Etkileyen

İntrinsek Faktörler

Gebelik Süresi: Koyun, fare ve sıçanda yapılan araştırmalar gebelik süresine bağlı olarak, skarsız iyileşmeden skar oluşumuna doğru belirgin bir değişim olduğunu göstermektedir (1). Kuzuda, insizyonel deri yaralarında bu değişim ikinci ve üçüncü trimester arasında meydana gelmektedir. Skarsız iyileşme yeteneğinin tedricen kaybolmasıyla görülen histolojik değişiklikler primatlarda da tanımlanmıştır. Başlangıçta, saç folikülü gibi dermal elementlerin rejenerasyon yeteneğini kaybolmakta, fakat derinin skarsız iyileşme yeteneği muhafaza edilmektedir. Gebeliğin daha ileri safhalarında oluşturulan yaralar, ince bir skar ile sonuçlanan dezorganize dermis ile karakterize olup, üçüncü trimester başlangıcında olan yaralarda yoğun kollajen depolanması ve

tam yetişkin tipi skar oluşumu söz konusudur (22).

Yarada skarsız iyileşmeden skar formasyonuna geçiş, yara yerinde inflamatuvar yanıt oluşturabilme yeteneğinin artışı, çeşitli sitokinlerin salınımı ve dermal ve subkutan yapıdaki kompleksliğin artmasıyla ilgilidir (19). Skarsız fetal iyileşme yalnızca belli bir gebelik süresinde meydana gelir. (İnsanda muhtemelen ikinci trimesterin ortasından önce) Buna ek olarak, prematür eylem ve fetal ölüm riski nedeniyle, açık fetal cerrahi emniyetli bir biçimde ancak belli bir sürede yapılabilir. Bu süre de türden türe farklılık gösterir. Şu anda fetal cerrahi, insanlarda sadece gebeliğin 18 ila 28'inci haftaları arasında yapılmaktadır (23).

Histoloji ve Organ Spesifitesi: Fetal derinin histolojik gelişimi, yetişkin yaralarından farklıdır. İnsan fetal epidermisi 9 ila 14 haftalık gebelikte stratifiye epitele sahiptir, 14 ila 24 haftalık gebelikte foliküller keratinizasyon geçirir ve daha sonra interfoliküler keratinizasyona uğrar. Epidermin üzerinde, 4 ila 24 haftalık gebelikte periderm vardır. Bu katman, pek çok yüzeyden çıkan mikrovilluslara sahiptir. Bunların, amniyotik ortamda absorbe edici fonksiyonu olduğu düşünülmektedir (13).

Farklı fetal dokuların farklı rejeneratif paternleri olabilir. İnsanda fetal cerrahide, diyafram hernisi tedavisinde geniş kapsamlı intra-abdominal adezyon tespit edilmiş, torasik cilt insizyonunda ise herhangi bir skar oluşumu görülmemiştir. Gebeliğin ilk evrelerinde kuzu fötüsünde yapılan araştırmalarda diyafram ve gastrik yaraların skar dokusu ile iyileştiği, deri yaralarının ise skarsız iyileştiği gözlenmiştir (24). Bu bulgular

embriyonik kökenli farklı dokulardaki iyileşmenin mekanizmasında ve zamanlamasında farklılıklar bulunduğu işaret etmektedir. Mezoderm kökenli diğer dokulara karşın, gebeliğin ortasındaki kuzu fötüsündeki kemik iyileşmesi, fetal deri iyileşmesini yansıtmaktadır. Fetal uzun kemikler minimal kallus ile iyileşmekte ve hem intramembranöz hem de endokondral kemikleşme göstermektedir. Daha da çarpıcı olan husus, postnatal durumlarda kritik büyüklükte olabilecek defektler (periost dahil kemik genişliğinin 3 katı büyüklükteki defektler), fetal kemiklerde üzerinde yeni periost oluşumu sağlanacak şekilde iyileşmektedir (25). Muhtelif organ sistemlerinde onarım zamanlamasının anlaşılması, insanda herhangi bir fetal cerrahi planlamasında hayati önem teşkil etmektedir.

Fötal Fibroblast: Fötal fibroblastlar, normal deride görülen organize paternde matriks ve kollajen depolama yeteneğine sahiptir ve bu yeteneği yetişkin ortama aktarıldıklarında da sürdürürler. Gen regülasyonundaki farklılıklar, fetal fibroblastı yetişkin fenotipinden ayırır. Kollajen üretiminde hız kısıtlayıcı basamağı kontrol eden bir enzim olan prolil hidroksilaz ekspresyonu, fetal fibroblastlarda 20. gebelik haftasına kadar daha fazladır. Bu enzim seviyesi daha sonra yetişkin hücrelerde görülen seviyeye iner. Fötal fibroblastlarda bu enzimin ekspresyonu, poli-adenozin-difosfat-riboz sentetaz tarafından kontrol edilir. Bu enzim hücre tamiri ve tümör gelişimi açısından önemlidir (16).

Fötal kuzuda fenotipik fibroblast ekspresyonu, alfa düz kas aktini (ASMA) ekspresyonunun başlaması ile aynı anda skar oluşumunun başladığını göstermektedir. Yetişkin yara iyileşmesinde, yara kontraksiyonu ve skar formasyonunda

myofibroblastların rol oynadığı ve ASMA ekspresyonu ile karakterize olduğu düşünülmektedir. İmmünohistokimyasal teknikler, fetal kuzuda gebeliğin 75. gününde yapılan eksizyonel yaranın, ASMA ekspresyonu yokluğunda, skarsız ve kontraksiyonsuz iyileştğini göstermektedir. 100 günlük gebelikte fibroblastlarda ASMA ekspresyonu gelişir ve bu olay skar oluşumunun başlangıcı ile aynı anda görülmektedir. Elektron mikroskopuyla yapılan incelemeler, zamanla artan miktarda mikrofilament küme organizasyonu göstermiştir. Bu arada tedrici olarak sıkı paralel bir matriks organizasyonu ile myofibroblast kontraksiyonu gözlemlenmiştir. Hem yetişkin yara da hem de gebelik sonuna doğru oluşan fetal yara da, myofibroblast fenotipik ekspresyonunun yarattığı kontraktıl güçler, skar oluşumuyla birlikte kollajen organizasyonunu değiştirmiştir (26).

Ekstraselüler Matriks Komponentleri: ECM, yapısal proteinler, polisakkaridler ve adezyon moleküllerinin çapraz bağlı bir ağıdır. Fetal yara, yetişkin yaralarda görülen aynı matriks komponentlerinin çoğunu sentezler, ancak fetal yara da çeşitli bileşimlerin göreceli konsantrasyon ve zamanlaması yetişkin depozisyonundan farklıdır. El değmemiş nativ derideki gibi organize iyileşmenin yaratılmasına katkıda bulunur.

Yetişkin ECM'inde en bol protein olan kollajen, fetal iyileşme açısından özellikle önemlidir. Çünkü kollajen depozisyonunun miktarı ve biçimi skar oluşumuyla yakından ilişkilidir. Hayvanlardaki fetal yaralar, yetişkinlere nazaran daha düzenli ve hızlı kollajen depozisyonu gösterir. Çevredeki el değmemiş deriden ayırt edilemeyecek retiküler biçimdedir. Doğum sonrası ve yetişkin yaraları, yara yüzeyine dik ve aşırı miktarda de-

zorganize kollajen kümelenmesi gösterir. Tip1,3,4 ve 6 kollajenlere karşı antikorlar kullanılan immünohistokimyasal çalışmalarda, gebeliğin 75,100 ve 120. günündeki insizyonel kuzu yaralarında hızlı bir depozisyon gerçekleşir. Yara dan iki hafta sonra, 75 ve 100 gün gruplarındaki kollajen depozisyon biçimi normal fetal deriden ayırt edilemez. 120 günlük fütuslarda yaratılan insizyonel yaralar ise yoğun kollajen ve skar formasyonu ile birlikte yetişkin yara iyileşme biçimi gösterir (27).

Fetal yaralarda sentezlenen kollajenin tipi, dermal iyileşmedeki farklılıkları da etkilemektedir. Hem fetal hem de yetişkin yaraları, Tip1,3,5 ve 6 kollajeni sentezlemektedir. Tip1 kollajen predominant olmakla birlikte, fetal dermis yetiştikine göre daha çok Tip3 kollajen ihtiva eder (28). Fötüs olgunlaştıkça, Tip3 kollajenin Tip1 kollajene oranı azalmakta ve yetişkin seviyelerine yaklaşmaktadır. Bu tür ultrasütrüktürel farklılıklar tedaviyi modüle etmede önemli rol oynayabilir.

Proteoglikanlar-Sülfatlı glikozaminoglikanların(GAGs) bağlı olduğu protein çekirdekten oluşan makromoleküller- yara iyileşmesinde önemli faktörlerdir. Hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu, kollajen sentezini, kollajen ve fibril organizasyonunu ve kollajen degradasyon oranını kontrol ederler. Fetal yara matriksi, GAG yönünden zengindir. Örneğin, fetal tavşan yaralarında yetiştiklere nazaran 3 kat ve yarasız fetal deriye nazaran 10 kat fazla GAG bulunur.(29) Hyaluronik asit, tekrarlayan glukuronik asit ve N-asetil-glukozamin ünitlerinden oluşan geniş bir moleküldür. Fetal ECM'deki en bol bulunan GAG'dır. Hem fetal hem de yetişkin yaralarda, hyaluronik asit sülfatlı GAG'lardan önce ortaya çıkar. Hyaluronik asitin yerine

sülfatlı GAG'ların geçmesinin pek çok fetal modelde hücre differansiasyonunu stimüle ettiği düşünülmektedir (16).

Fetal yaradaki hyaluronik asit varlığı, skarsız iyileşme için gerekli olan matriks sinyalini verebilir. Fetal yaralarda, hyaluronidaz ile hyaluronik asitin degradasyonu, inflamasyonu ve fibrozisi arttırır. Yine fetal yaralarda, hyaluronik asit degradasyon ürünlerinin yaraya eklenmesi de fibrozis ve neovaskülerizasyonu arttırır. Hyaluronik asitin mevcudiyetinin skarsız iyileşmeyi teşvik ettiği, hyaluronik asit degradasyonunun ise skar formasyonuna yol açtığı görülmektedir (30).

Amniyotik sıvı, fetal yara sıvısı ve fetal idrar, hyaluronik asit stimüle eden aktivite'ye(HASA) sahiptir. Bunun nedeni, kuzu ve buzağıda gebelik süresinin ortasında zirveye çıkan ve doğum sonrası serumda azalan, 55kD isimli glikoproteindir (17,20). HASA seviyeleri bimodal dağılım göstermektedir. İlk zirveyi (1 ila 4. gün), fetal serum HASA'sının oluşturduğu, ikinci zirvenin (8 ila 14. gün), lokal yara fibroblast HASA üretiminden kaynaklandığı görülmektedir. Amniyotik sıvıda HASA seviyeleri, gebelik süresi sonunda zirveye çıkar. Bu olay idrarın amniyotik sıvıya katkısını yansıtmaktadır. Çünkü fötüs idrarı yüksek miktarda HASA içerir (15). Fetal kuzu yarısındaki hyaluronik asit ve HASA seviyeleri, gebeliğin 120. gününde önemli miktarda azalmakta ve fetal den yetişkin tip yara iyileşmesine geçişe neden olmaktadır. Toplam GAG ve hyaluronik asit muhtevası gebelik süresi ile azalmakta, ve sülfatlı GAG'ların hyaluronik asitin yerini alması(örneğin decorin,heparan sülfat), geç gebelikte skar formasyonu geliştirebilme yeteneğinin oluşmasıyla aynı zamana denk gelmektedir (13).

Fötal yaralara karşı, yetişkin yaraları, hyaluronik asiti yalnızca yara iyileşmesinin erken evrelerinde göstermekte, daha sonra hyaluronidaz üretimi hyaluronik asiti ortadan kaldırmakta ve ekstraselüler matriks kollajenle dolmaktadır. Yetişkin yarada hyaluronik asit deposyonu, HASA aktivitesinden ziyade trombosit agregasyonu ve fibrin pıhtı oluşumu ile ilgilidir. HASA yalnızca fötal yarada görülmekte, ve bunun sonucunda da yetişkinde görülmeyen uzun süreli hyaluronik asit varlığı ile söz konusu olmaktadır (13). Hyaluronik asit hücre motilite ve proliferasyonunu stimüle etmektedir. Fötal fibroblastların, hyaluronik asitten zengin bir ekstraselüler matrikse migrasyonu, fütusta kollajen deposyonunun erişkinlerdeki gibi yoğun ve düzensiz olmamasını sağlayabilir. Fötal fibroblastlar, hyaluronik asite yanıtta medyatör olabilirler. Fötal tavşan fibroblastlarının, yetişkin tavşan fibroblastlarına nazaran daha fazla CD44 reseptöre sahip olduğu tespit edilmiştir. CD44 reseptörü, önemli bir hyaluronik asit reseptörüdür. Fibroblast CD44 reseptörünün bağlanması, fibroblast gen ekspresyonunu değiştirebilir (30).

İnflamatuvar Yanıt ve Sitokin Ekspresyonu: Fötal immün sistem en azından gebelik süresinin ortasına kadar, self-nonsel self immünolojik kimliğin yokluğu ile karakterizedir. Yetişkin yarada görülen tipik inflamatuvar yanıt da mevcut değildir. Fötal yaralar nötropeniktir. Fötal polimorfonükleer nötrofiller (PMNs), yetişkin karşıtlarının kemotaktik yeteneklerine sahip değildir. Diğer taraftan, bazı fötal yaralardaki minimal skarlaşma, önemli ölçüde azalmış mononükleer infiltrat ve endojen immünglobülin ekspresyonu yokluğunda gerçekleşir (16). İnflamasyon seviyesi gebelik süresiyle ilişkilidir; Fötal tavşanlarda ve maymunlarda yapılan çalış-

malar, gebelik evresinin uzunluğu ile doğru orantılı olarak, yabancı stimulusa karşı hücrel immün yanıtın derecesinin arttığını göstermiştir (13).

Sitokin ekspresyonundaki farklılıklar, fötal yaradaki inflamasyon yokluğunun sebebi olabilir, fötal iyileşmeye önemli katkıda bulunabilir. Bu düşünce, fötal sitokin ekspresyonuna yoğun ilgi yaratmış, skarsız yara iyileşmesinde 'kilit nokta' araştırmalarında önemli yer tutmuştur. Belki de hiçbir faktör tek başına skarsız iyileşme sebebi değildir. Aranan cevap çeşitli sitokinlerin dengesi olabilir. Bugüne kadar incelenen faktörlere, epidermal growth faktör (EGF), TGF-Alfa, TGF-Beta, basic fibroblast growth faktör (bFGF) ve PDGF dahildir. EGF, yetişkin yaralarda epitelizasyona neden olan bir mitojendir. Eksizyonel fötal tavşan yaralarına konduğunda epitelizasyonun önemli ölçüde hızlanması, EGF'ün fötal yara iyileşmesini hızlandırabildiğini düşündürmektedir (31). EGF'e karşı, TGF-Alfa-yapı olarak EGF'e benzer bir faktör- ile tedavi edilen fötal eksizyonel yaralar, reepitelizasyon olmadan mezenkimal hücre infiltrasyonu göstermekte, bu da aynı modeller kullanılarak bu growth faktörlerin aksiyon mekanizmalarının daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiğine işaret etmektedir (13).

Yara iyileşmesindeki şüphe faktörleri içinde TGF-Beta en çok araştırılanıdır. Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmekte ve aktiviteleri lokal ortama ve hedef hücreye göre değişmektedir. TGF-Beta'nın çeşitli tiplerinin fötal yara iyileşmesine etkileri tartışmalıdır. TGF-Beta'nın yetişkin fare yaralarına uygulanması, yaranın kırılma kuvvetini arttırmakta fakat aynı zamanda skar dokusu formasyonunu da arttırmaktadır (32). Gebeliğin 24. gününde fötal tavşanlara TGF-Beta

uygulanması aynı şekilde inflamasyon ve fibrozise neden olmaktadır. İnsan fötal yarasına eklendiğinde ise skar oluşmaktadır.(30) Fötal fibroblastlar, TGF-Beta'ya kollajen sentezi ve hücre proliferasyonu şeklinde yanıt vermektedir. Fötal fibroblastlar tarafından TGF-Beta geninin ekspresyonu, hipoksik şartlarda azalabilir. Bu nedenle, rahim ortamının bu faktörün daha az üretilmesine yol açtığı düşünülmüştür. Fötal hücrelerin daha düşük seviyede TGF-Beta içermesi nedeniyle, fötal yara iyileşmesinde TGF-Beta veya çeşitli tiplerinin (Beta1-2-3) nisbi konsantrasyonları önemli olabilir (30).

Daha yakın tarihlerde yapılan çalışmalar bu bulguları sorgulamıştır. Yara sıvı analiz araştırmalarında, fötal koyun yaralarında yetişkinlere nazaran daha fazla TGF-Beta varlığı tespit edilmiştir (33). Bu yara sıvı verileri, skarsız yara iyileşmesinde TGF-Beta'nın toplam miktarından ziyade, izoform konsantrasyonlarının daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Nisbi TGF-Beta izoform konsantrasyonlarının, iyileşmedeki farklılıkları izah edebileceği de ileri sürülmüştür. TGF-Beta'ya poliklonal antikorla tedavi edilen yetişkin fare yaraları, son derece az skarlaşma, normal kırılma kuvveti ve dermal yapı göstermiştir. Shah ve arkadaşları (32), hem TGF-Beta1 hem de TGF-Beta2'ye antikor uygulanmasının, tüm izoformları bloke ederek sağlanandan daha büyük sinerjistik skarsız sonuç yarattığını göstermiştir. Beta1 ve Beta2'yi downregüle eden TGF-Beta3, skarsız yara iyileşmesine katkıda bulunmuştur.

TGF-Beta gibi, bFGF'de doğum sonrası fare dudak yaralarında önemli miktarlarda bulunmuş, fötal yaralarda görülmemiştir. bFGF, oldukça anjiogeniktir. Bu nedenle, yetişkinlerde yaralarda görülen

neovaskülerizasyon artışı kısmen bFGF'e bağlı olabilir. Hızlı anjiogenezis, inflamatuvar hücrelerin erken gelmesine ve skar gelişimine neden olmaktadır (16).

PDGF, düz kas hücreleri ve fibroblastlar için kemotaktiktir. Geç gebelikte, fetal fare ekstremite yaraları PDGF antikörleri ile tedavi edildiğinde skarlaşma azalmakta, bu da PDGF'ün TGF-Beta'ninkine benzer bir fibrotik yanıt yarattığını düşündürmektedir (34). Fötal tavşan yaralarına, PDGF eklendiğinde, fibrozis ve neovaskülerizasyon artışı gözlenmiştir. Öyle görülmektedir ki, PDGF fetal ve yetişkin yara iyileşmesinde TGF-Beta'ya benzer etkiler göstermekte, aynı zamanda fetal ve yetişkin yaralarda ekspresyon göstermektedir (30).

TGF-Beta, bFGF ve PDGF dahil bir çok sitokinin rölatif ekspresyonu yetişkin skar oluşumu yönünden önemli olabilir. Fötal yaralarda sadece bu sitokinlerin ekspresyonu, skarsız iyileşmenin regülasyonunda önemli bir komponent olabilir.

Yetişkin Yara İyileştirme Uygulamaları

Fötal yara iyileşmesi biyolojisinin daha açık ve net bir şekilde ortaya konması, ileride yetişkinlerde cerrahi müdahale veya travmaya bağlı skar formasyonunu önlemekte büyük bir imkan yaratacaktır. Deney modellerinde yara iyileşmesinin erken evrelerinde büyüme faktör profilinin değiştirilmesi sonucu skar formasyonu modülasyonu

gerçekleştirilmiştir.

Daha önce belirtildiği üzere çalışmaların büyük bölümü TGF-Beta üzerinde olmuştur. Yarada TGF-Beta1 ve TGF-Beta2'ye tek bir nötralizan antikör uygulanması skar formasyonunu önlemeye yetmiştir. Bu bulgu, klinik kullanıma adaptasyon bakımından büyük önem taşımaktadır (32). Histolojik olarak, nötralizan antikörler, kollajen ve fibronektin depozisyonunda azalma, iyileşmenin ilk 14 gününde düşük dereceli anjiogenezis ve daha az monositik infiltrat sonucu sağlamıştır. Yara ekstraselüler matrisinin organizasyonu, fetal yara iyileşme bulgularına paralel olarak normal yarasız derininkine benzer niteliktedir. Yara dayanıklılığı kontrol yaralarına eşit veya daha fazla olmuş ve daha düzgün bir dermal yapı elde edilmiştir.

TGF aktivasyonu inhibitörlerinin (örn: Manno-6-fosfat) ilave edilmesi gibi yarada TGF-Beta1 ve TGF-Beta2 aktivitelerinin azaltıldığı araştırmalarda da benzer skar önleyici sonuç elde edilmiştir (1).

TFG-Beta1 ve TGF-Beta2'nin TGF-Beta3 ile dengesi, skar oluşumu açısından önemli olabilir. Yaraya TGF-Beta3 ilave edilmesi skarlaşmayı azaltmaktadır. Ancak her 3 TGF-Beta formu nötralizan antikörlerle bloke edildiği takdirde, skar formasyonunda bir iyileşme görülmemektedir. Aynı şekilde bir çok growth faktörün Suramin ajanlarıyla tam redüksiyonu, herhangi bir skarlaşmayı engelleyici nitelik sağlamamaktadır. Bunun anlamı, kortikosteroidler gibi nonspesifik

antiinflamatuvar etki gösteren ajanların kullanılmasının skar azaltıcı etkisinin sınırlı olduğudur. Skarsız iyileşmenin sağlanmasına yönelik sitokin stratejileri, çeşitli TGF-B izoformaları ile bunların ekspresyonunu etkileyen (PDGF gibi) faktörler arasındaki dengenin modülasyonunu gerektirebilir (1).

Skarlaşmayı azaltma ve yok etmeye yönelik tedavi edici müdahaleler, tıp ve cerrahinin her alanında geniş kapsamlı yer bulacaktır. Bu terapinin, plastik cerrahide fonksiyonel ve estetik sonuca büyük etkisinin olacağı ve skarlaşmaya bağlı komplikasyonların düzeltilmesi için yapılacak sekonder cerrahi müdahale ihtiyacını azaltacağı umulmaktadır. Örneğin, bu sayede mikrocerrahide nöroma formasyonu ve neointimal hiperplazi önenebilir ve sonuçta sinir ve damar anastomozlarının fonksiyonu korunabilir. Genel cerrahideki uygulamalar ise, laparotomi sonrası abdominal adezyonların ve kardiyak, vasküler, bilier, intestinal, trakeal, üriner ve transplant anastomotik obstüksiyonlarının önlenmesidir.

Farklı organ sistemlerindeki skar proseslerinin benzer özellikte olduğu görüldüğünden, siroz ve pulmoner fibrozis gibi fibroproliferatif hastalıkların çoğunun tedavisine yönelik olarak fetal iyileşme biyolojisinin kullanılması, bir gün realite olabilir. Tüm bu gelişmeler ışığında, 400 yıl önce Ambroise Pare'nin 'I dressed the wound, and God healed it' sözünün modası geçecektir.

KAYNAKLAR

1. Ferguson MWJ, Whitby DJ, Shah M, et al: Scar formation: The spectral nature of fetal and adult wound repair, *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 854-860.
2. Lorenz HP, Longaker MT, Perkacha LA, et al: Scarless wound repair: a human fetal

- skin model. *Development* 1992; 114: 253-259.
3. Adzick NS, Harrison MR: Fetal surgical therapy, *Lancet* 1994; 343: 897-902.
4. Mast BA: The skin. In Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WL, editors: *Wound healing: biochemical and clinical aspects,*

- Philadelphia: WB Saunders; 1993.
5. Mast BA, Cohen IK: Pediatric and fetal wound healing. In Benz M, editor: *Pediatric plastic surgery,* New York: Appleton-Lange; 1998.
6. Andersen L, Attstrom R, Feferskov O: Effect of experimental neutropenia on oral

- wound healing in guinea pigs, *Scand J Dent Res* 1978; 86: 237-247.
7. Simpson DM, Ross R: The neutrophilic leukocyte in wound repair: a study with antineutrophilic serum, *J Clin Invest* 1972; 51: 2009-2023.
 8. Mast BA, Schultz GS: Interaction of cytokines, proteases and growth factors in acute and chronic wounds, *Wound Rep Reg* 1996; 4: 411-420.
 9. Diegelmann RF, Rothkopf LC, Cohen IK: Measurement of collagen biosynthesis during wound healing, *J Surg Res* 1975; 19: 239-243.
 10. Sandberg N, Zederfeldt B: The tensile strength of healing wounds and collagen formation in rats and rabbits, *Acta Chir Scand* 1964; 127: 445-446.
 11. Levenson SM, Geever EF, Crowley IV, et al: The healing of rat skin wounds, *Ann Surg* 1965; 161: 293-308.
 12. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan B, et al: Granulation tissue as a contractile organ, *J Exp Med* 1972; 135: 719-734.
 13. Longaker MT, Adzick NS: The biology of fetal wound healing: a review, *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 788-798.
 14. Adzick NS, Longaker MT: Animal models for the study of fetal tissue repair, *J Surg Res* 1991; 51: 216-222.
 15. Longaker MT, Adzick NS, Hall JL, et al: Studies in fetal wound healing. VII. Fetal wound healing may be modulated by elevated hyaluronic acid stimulating activity in amniotic fluid, *J Pediatr Surg* 1990; 25: 430-433.
 16. Adzick NS, Lorenz HP: Cells, matrix, growth factors, and the surgeon: the biology of scarless fetal wound repair, *Ann Surg* 1994; 220: 10-18.
 17. Estes JM, Spencer EM, Longaker MT, et al: Insulin-like growth factor-II in ovine wound fluid: evidence for developmental regulation, *Surg Forum* 1991; 42: 659-661.
 18. Longaker MT, Chiu ES, Harrison MR, et al: Studies in fetal wound healing. IV. Hyaluronic acid stimulating activity distinguishes fetal from adult wound fluid, *Ann Surg* 1989; 210: 667-672.
 19. Armstrong JR, Ferguson MWJ: Ontogeny of the skin and transition from scar-free to scarring phenotype during wound healing in the pouch young of a marsupial, *Monodelphis domestice*, *Dev Biol* 1995; 169: 242-260.
 20. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, et al: Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation, *Ann Surg* 1994; 219: 65-72.
 21. Ihara I, Motobayashi Y: Wound closure in fetal rat skin, *Development* 1991; 114: 573-582.
 22. Lorenz HP, Whitby DJ, Longaker MT, et al: Fetal wound healing: the ontogeny of scar formation in the non-human primate, *Ann Surg* 1993; 217: 391-396.
 23. Longaker MT, Golbus MS, Filly RA, et al: Maternal outcome after open fetal surgery: a review of the first 17 human cases, *JAMA* 1991; 265: 737-741.
 24. Meuli M, Lorenz HP, Hedrick MM, et al: Scar formation in the fetal alimentary tract, *J Pediatr Surg* 1995; 30: 392-395.
 25. Longaker MT, Moelleken BRW, Cheng JC, et al: Fetal fracture healing in a lamb model, *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 161-171.
 26. Estes JM, Vandeberg JS, Adzick NS, et al: Phenotypic and functional features of myofibroblast in sheep fetal wounds, *Differentiation* 1994; 56: 173-181.
 27. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, et al: Studies in fetal wound healing. VI. Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation, *J Pediatr Surg* 1990; 25: 63-69.
 28. Merkel JR, DiPaolo BR, Hallock GG, et al: Type I and Type III collagen content of healing wounds in fetal and adult rats, *Proc Soc Exp Biol Med* 1988; 187: 493-497.
 29. DePalma RL, Krummel TM, Durham LA, et al: Characterization and quantitation of wound matrix in the fetal rabbit Matrix 1989; 9: 224-231.
 30. Olutoye OO, Cohen IK: Fetal wound healing: an overview, *Wound Rep Reg* 1996; 4: 66-74.
 31. DeLozier J, Nanney LB, Hago K, et al: Epidermal growth factor enhances fetal reepithelization, *Surg Forum* 1987; 38: 623-626.
 32. Shah M, Foreman DM, Ferguson MWJ: Neutralization of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring, *J Cell Sci* 1995; 108: 985-1002.
 33. Longaker MT, Bouhana KS, Harrison MR, et al: Wound healing in the fetus: possible role for macrophages and TGF-beta isoforms, *Wound Rep Reg* 1994; 2: 104-112.
 34. Houghton PE, Keefer KA, Krummel TM: Scar formation in wounded fetal mouse limbs is reduced by platelet derived growth factor neutralizing antibody, *Wound Rep Reg* 1994; 2: 80.

Intradural Ekstramedüller Melanotik Schwannom: Olgu Sunumu

Intradural Extramedullary Melanotic Schwannoma:case Report

Erhan Türkoğlu, Erdal Reşit Yılmaz, Hayri Kertmen, Habibullah Dolgun, Zeki Şekerci

S. B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Beyin ve Sinir Cerrahi Kliniği,

Melanotik schwannom nöroektodermal orjinli olup, schwann hücre stoplazmasının melanotik pigmentasyonu ile karakterizedir. Genellikle benign, yavaş büyüyen, kapsüllü ve nadir lezyonlardır. Bu çalışmada, iki aylık bel ve bacak ağrısı yakınması ile başvuran, nörolojik muayenesinde bilateral ayak dorsofleksiyonu +4/5 motor kuvvetinde ve sol L5 dermatomunda hipoestezi olup lomber manyetik rezonans incelemesinde L4-L5 intradural ekstramedüller yerleşim gösteren kitle lezyonu saptanan 41 yaşında erkek hasta sunulmuştur. Embryolojik gelişim esnasında nöral krestten göç eden hücreler melanositlere ve schwann hücrelerine dönüştüğü bilinmektedir. Tümoral dönüşüm gösteren schwann hücrelerinin melanin sentezleme özelliği kazandığına inanılmaktadır. Nadir görülen bu olgu ve manyetik rezonans görüntülemenin kesin ve erken tanıdaki önemi literatürler ışığında tartışılmıştır. Subtotal eksizyon yapılan olgulara radyoterapinin de kombine edilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: **Malign melanom, Melanom, Radyoterapi, Schwannom,**

Melanotic schwannomas are tumors of neural crest cells origin, characterized by cytoplasmic deposition of melanin. These tumors are rare and generally considered benign, capsulated. A 41-year old man presented with low-back and leg pain for two months. On neurological examination; his foot dorsoflexion muscle strength was +4/5 (5/5) bilaterally and he had hemihypoesthesia on left L5 level. His magnetic resonance imaging scan revealed an intradural extramedullary lesion at the level of L4-L5. It is generally believed that, both schwann cells and melanocytes are derived from migrating neural crest cells. Perhaps schwann cells were changed to tumor have ability for synthesizing melanin. The rarity of this entity and the relevance of magnetic resonance imaging in the accurate and early diagnosis is discussed under the view of the literature. Radiotherapy may be necessary for subtotal resected tumor.

Key Words: **Malignant melanoma, Melanoma, Radiotherapy, Schwannoma,**

Schwannomlar; differansiye neoplastik schwann hücrelerinden köken alan soliter, benign, yavaş büyüyen, kapsüllü neoplazmlardır (1,2). Nöroektodermal orjinli olup, schwann hücre stoplazmasının melanotik pigmentasyonu ile karakterizedir (3). Primer melanotik schwannomlar son derece nadir gözlenen yumuşak doku tümörleridir ve tüm periferik sinir kılıfı tümörlerinin %1 den daha azını oluştururlar (2,4,5). Non-psammomatöz ve Carney sendromunun bir varyantı olan psammomatöz olmak üzere iki alt tipi

mevcuttur. Non-psammomatöz tipte olanlar daha çok sporadiktir ve en sık görülme yaşı 3-4 dekalardır. Prognozları daha kötü olup, metastaz daha sıktır (1,5,7). Bu tümörler %47.2 lumbosakral, %30.5 torakal ve %22.2 oranında da servikal bölgede yerleşirler(7).

Bu çalışmada, lomber intradural ekstramedüller yerleşimli primer melanotik schwannom olgusu sunulmuş olup, cerrahi tedavinin prognostik önemi, lezyon lokalizasyonu ve ayırıcı tanı literatürler ışığında tartışılmıştır.

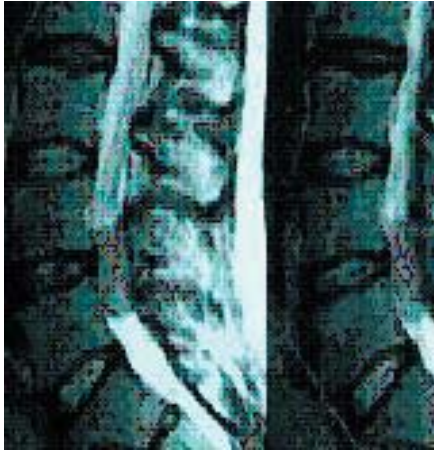
Başvuru tarihi: 07.01.2008 • Kabul tarihi: 08.12.2008

İletişim

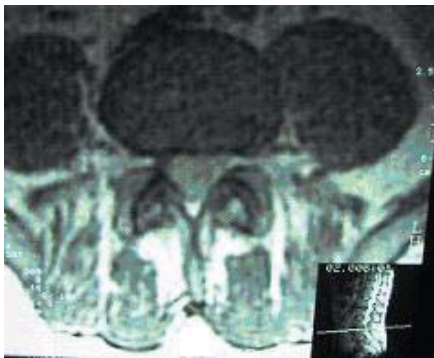
Dr. Erhan Türkoğlu
S. B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1.Beyin ve Sinir Cerrahi Kliniği, Ankara
Tel : (312) 317 05 05
E-posta adresi : drmet122@yahoo.com

Olgu Sunumu

41 yaşında erkek hasta, son 2 aydır artış gösteren bel ve sol bacakta daha fazla olmak üzere her iki bacak ağrısı, sol bacakta uyuşukluk şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan sistemik muayenesi normal olup, nörokutanöz lezyonlara rastlanmadı. Nörolojik muayenesinde bilateral ayak bilek dorsofleksiyon +4/5 motor kuvvetinde, sol L5 dermatomunda hipostezi mevcuttu. Kontrastlı manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) L4-L5 lokalizasyonunda intradural ekstremitaller yerle-



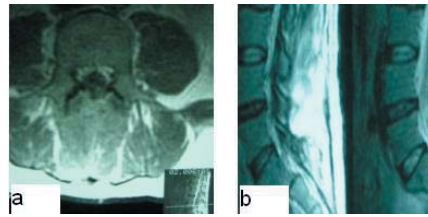
Şekil 1. Sagittal post-gadolinium T2-ağırlıklı MR görüntülemesinde iyi sınırlı, hipointens kitle görünümü izlenmektedir.



Şekil 2. Aksiyel post-gadolinium T1-ağırlıklı MR görüntülemesinde L4 sinir kökü düzeyinde hiperintens, iyi sınırlı tümöral kitle izlenmektedir. İntadural ekstremitaller yerleşimli kitlenin sol intervertebral forameni genişlettiği görülmektedir.



Şekil 3. Kahverenkli sitoplazmik granüller (melanin) içeren spindle hücreleri görülmekte (hematoksilin, phloksin ve safran boyası, x4)



Şekil 4. Postoperatif 2. yılda yapılan kontrastlı sagittal (a) ve aksiyal (b) MR görüntülemelerde nüks kitle lezyonu izlenmemektedir

şimli, belirgin kontrast tutulumu gösteren, 3.3x2.3 cm boyutlarında kitle lezyonu saptandı (Şekil 1 ve 2). Hastaya spinal tümör ön tanısıyla cerrahi tedavi planlandı. Genel anestezi altında L4-L5 total laminektomiye takibeni intradural ekstremitaller yerleşimli, kapsüllü, koyu kahverenkli, sol L5 sinir kılıfından köken alan kitle mikroskopik total çıkarıldı. Patolojik incelemesinde melanin granülleri içeren işsi hücreler ve yer yer nekroz odakları gözlemlendi (Şekil 3). İmmünohistokimyasal incelemede kuvvetli S 100 protein ve HMB 45 pozitifliği mevcuttu. Postoperatif dönemde şikayetleri ve nörolojik bulguları düzelen hastanın 2 yıllık izleminde lokal nüks ve metastaz saptanmadı (Şekil 4a-b).

Tartışma

İlk 1932 yılında Miller tarafından bildirilen torasik sempatik gangliyondan kaynaklanan bir olguda

tanımlanmıştır (1,8). Miksoma (kalp, deri ve meme), mukokütanöz pigmentasyon ve pitüiter adenom (akromegali, cushing sendromu) triadından oluşan Carney sendromunun bir komponenti olarak tanımlanmıştır. Carney sendromlu olguların %55'ini oluşturur (4,5,6,9,10,11). Embriyolojik gelişim esnasında nöral krestten göç eden hücrelerin melanositlere ve schwann hücrelerine dönüştüğü bilinmektedir (1,12,13). Tümöral dönüşüm gösteren schwann hücrelerinin melanin sentezleme özelliği kazandığına inanılmaktadır(4,6,14). Melanotik schwannomların non-psammomatöz ve psammomatöz olmak üzere iki alt tipi vardır (4,9,15,16,17). Parotis bezi, retroperitoneal bölge, trakea, pankreas, mide, özefagus duvarı, oral kavite, kalp, yumuşak dokular, orbital kavite, koroid pleksus, akustik sinir ve sempatik ganglionlarda gözlemlenir (2,5,15-18). En sık olarak posterior spinal sinir köklerinden kaynaklanırlar(19). Bunlar içerisinde melanotik schwannomlar nadir görülmekte olup, literatürde 80 kadar melanotik schwannom olgusu sunulmuştur(1,5,13). Ayırıcı tanıda; primer veya metastatik malign melanom, leptomeningeal melanositom, pigmente nörofibrom ve schwannomlar akla gelmelidir(1,6). MRG T1-ağırlıklı kesitlerde, yüksek oranda melanin içerdiklerinden dolayı, basit schwannomlara göre daha hiperintens izlenirler. Homojen kontrast tutulumu yaygındır (20). İntervertebral foramenlerde erken dönemde erozyona neden olarak T2-ağırlıklı kesitlerde hiperintensiteye neden olurlar. Ancak kesin olarak melanotik schwannom ile standart schwannomu ayırabilecek bir görüntüleme tekniği bulunmamaktadır (11,21). Sporadik melanotik schwannomlar 3 ve 4. dekatlarda sık gözlenir. Sporadik olguların prognozu daha kötü-

dür (7). Zhang ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada tümörlerin %10,2'nunda malign transformasyon gözlenmiş, total rezeksiyonu takiben %18.2 oranında nüks, %9.1'inde metastaz bildirmişlerdir (6,13). Carlo ve arkadaşları 2 yıllık takip sonrasında tümörün daha

agresif şekilde nüks ettiğini ve seeding yoluyla spinal korda metastaz yaptığını bildirmişler, bu hastalara radyoterapiyi önermişlerdir (2).

Sonuç olarak, melanotik schwannomlar nadir görülen tümörler olup, cerrahi tedavide nörolojik

defiste yol açmayacak şekilde mikroskopik total eksizyon prognoz açısından önemlidir. Subtotal eksizyon yapılan hastalarda tedaviye radyoterapinin de kombine edilmesi önerilmektedir (1,7,11,18).

KAYNAKLAR

1. Er U, Kazancı A, Eyriparmak T, Yigitkanlı K, Senveli E: Melanotic schwannoma. *J Clin Neurosci* 2007;14:676-678
2. Santaguida C, Sabbagh AJ, Guidot MC, Del Maestro RF: Aggressive intramedullary melanotic schwannoma. *Neurosurgery* 2004;55(6): 1430-1434.
3. Bird CC, Willis RA: The histogenesis of pigmented neurofibromas. *J Pathol* 1969; 97: 631-637.
4. Carney JA, Stratakis CA: Epithelioid blue nevus and psammomatous melanotic schwannoma. *Semin Diag. Pathol* 1998;15(3): 216-24.
5. Tawk RG, Fenstermaker RA: Melanotic schwannoma with drop metastases to the caudal spine and high expression of CD 117(c-kit). *J Neurooncol* 2005;71(2): 151-156.
6. Carney JA: Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol* 1990;14: 206-222.
7. Goasgen O, Boucher E, Pouit B, Soulard R, Pernot P: Melanotic schwannoma, a tumor with a unpredictable prognosis: Case report and review of the literature. *Neurochirurgie* 2003; 49: 31-38.
8. Miller WG: Malignant melanotic tumor of ganglion cells arising from the thoracic sympathetic ganglion. *J Pathol* 1932; 35: 351-357.
9. Abbott AE, Murray GF: Melanotic schwannoma of sympathetic ganglia. Pathologic and clinical characteristics. *Ann Thoracic Surg* 1990; 49(6):1006-8.
10. Carney JA: The Carney complex myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Dermatol Clin* 1995;13: 19-26.
11. Peltier J, Page C, Toussaint P, Bruniau A, Desenclos C, Le Gars D: Melanocytic schwannomas: Report of three cases. *Neurochirurgie* 2005 ;51:183-189.
12. Wetson JA: The migration and differentiation of neural crest cells. *Adv Morphogenesis* 1970;8:41-42.
13. Zhang Hang-Yong, Yang Guang Hua, Zhnag Yuan-Hnag: Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 13 case with melanotic schwannoma. *Chin Med J* 2005 118:1451-1461.
14. Killen RM, Davy CL, Bauserman SC: Melanocytic schwannoma. *Cancer* 1998;62: 174-183.
15. Martin Reay D.G: Psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Clin Pathol* 1991;95(4): 484-489.
16. McGavran WL, Sybert GW, Ballinger WE: Melanotic Schwannoma. *Neurosurgery* 1978;2(1): 47-51.
17. Utiger CA: Psammomatous melanotic schwannoma: A new cutaneous marker for Carney's complex. *Arch Dermatol* 1993;129(2): 202-204.
18. Mennemeyer RP, Bockus D. Melanotic schwannoma: Clinical and ultrastructural studies three cases with evidence of intracellular melanin synthesis. *Am J Surg Pathol* 1979;3(1):3-10.
19. Marchese MJ, McDonald JV: Intramedullary melanotic schwannoma of the cervical spinal cord: Report of a case. *Surg Neurol* 1990;33: 353-355.
20. Liessi G, Barbazza R, Sartori F, Sarbadin P, Scapenillo A: CT and MR imaging of melanocytic schwannomas: Report of three cases. *Eur J Radiol* 1990;11: 138-142.
21. Lecam-savin C, Gontier MF, Martin A, Sevestre H, Cordonnier C, Samadja A: Spinal melanocytic schwannomas with malignant course: Microscopic and ultrastructural study of a case. *Arch Anat Cytol Pathol* 1995; 43: 160-163.

Association of Rectal and Bladder “Ears”: Is It A Transient Variant of Normal, or A Pathological Entity?

Rektum Ve Mesane Kulağı Birlikteliği: Geçici Bir Varyant mı Yoksa Patolojik Bir Durum mu?

Rahşan Vargün¹, Bilal Alper², Selçuk Yüksel³, Suat Fitöz⁴, Meltem Bingöl-Koloğlu⁵

¹Özel Medicana International Ankara Hastanesi

²İskenderun Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi

³Bursa Devlet Hastanesi

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyolojik Anabilim Dalı

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

In a three-month-old boy with right renal multicystic dysplasia and inguinal hernia, rectal and bladder “ears” were encountered during evaluation for chronic constipation and vesicoureteral reflux. The etiology and clinical importance of these radiological observations are discussed.

Key Words: **Rectal “ears”, bladder “ears”, child**

Sağ multikistik displastik böbrek ve kasık fıtığı nedeniyle takip edilen üç aylık erkek bebekte, kronik kabızlık ve vezikoureteral reflü açısından yapılan değerlendirmede, rektum ve mesane kulağı tespit edildi. Bu radyolojik bulguların etiyojisi ve klinik önemi tartışılmak istendi.

Anahtar Kelimeler: **Rektal kulak, mesane kulağı, çocuk**

Rectal and bladder “ears” which has been regarded as transient protrusions of rectum and bladder wall are very rare entities described only in infants. Etiology and clinical importance of these radiological observations are unclear in the scarce number of reports in literature (1-4). Although it is reported that bladder “ears” usually observed during voiding cystourethrograms and if not recognized may cause bladder injury during inguinal hernia repair (1), there is no knowledge about the rectal “ears” other than they may be observed intermittently during barium enema (3, 4). The case of a 3-month-old boy with right renal multicystic dysplasia, and both rectal and bladder “ears” is herein reported in which we discussed the etiology and clinical importance of these radiological findings.

Case Report

A three-month-old boy with right renal multicystic dysplasia was referred to our department for right inguinal hernia repair and intractable constipation. There was infrequent stooling once a week while breast-feeding. Laxatives were commenced at the age of 2- months but were found to be decreasingly effective. Following inguinal hernia repair barium enema and anorectal manometry was performed to rule out Hirschsprung’s disease. At fluoroscopy, lateral protrusion of the rectal wall which was intermittent and appeared with contractions of levator ani was observed (Figure1a, 1b). Rectoanal inhibitory reflex was present on anal manometry. Voiding cystourethrography which was performed to evaluate vesicoureteral reflux revealed lateral protrusions of the bladder

Received: 09.10.2007 • Accepted: 08.12.2008

Corresponding author

Uzm. Dr. Rahşan Vargün

Özel Medicana Ankara Hastanesi

Phone : +90 (312) 292 92 92/54310

Fax : +90 (312) 220 35 78

E-mail address : rahsanvargun@gmail.com

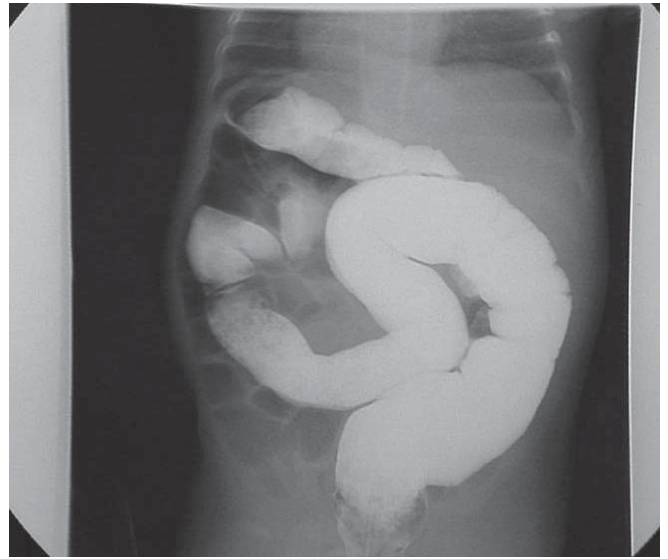
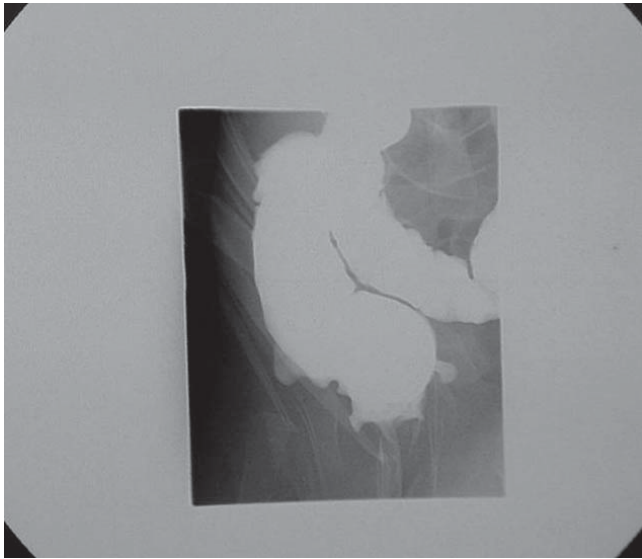


Figure 1a, 1b: Lateral protrusions of rectal walls which were intermittent and appeared with contractions of levator ani.

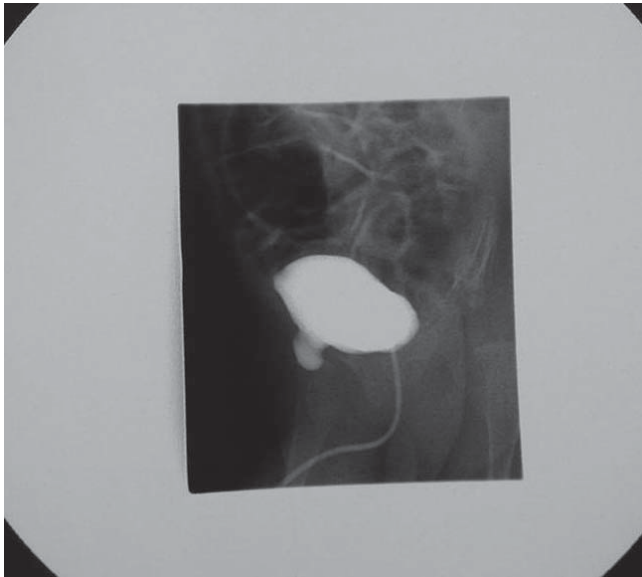


Figure 2: Voiding cystourethrography, oblique radiography reveals anterolateral protrusions of bladder through internal inguinal ring.

through the internal inguinal ring (Figure 2). Patient's constipation was resolved 2 months after the commencement of a regular enema plan in addition to laxatives. He was given antibiotic prophylaxis for urinary tract infections. The patient was still doing well on his 6-month follow-up.

Bladder "ears" are rarely seen in the first six months of life on voiding cystourethrograms and represents a transient extraperitoneal protrusion of bladder wall into internal ring (1). They are frequently bilateral and disappear with voiding and complete filling of the bladder. In infants, bladder assumes a more abdominal position, which places it in close proximity to in-

Discussion

There is no knowledge in literature answering the question if rectal and bladder "ears" are variant of normal anatomy or real pathological entities requiring treatment. Moreover the role of altered embryogenesis leading to rectal and bladder "ears" is a matter of speculation, and there is no clue indicating an embryologic cause of these lesions.

ternal inguinal ring. With growth, the pelvis becomes more developed, and bladder assumes a more pelvic position. Therefore, bladder "ears" are rarely observed in adults. Knowledge of this entity is important to surgeons during inguinal herniotomy because of bladder injury may occur in presence of bladder "ears" (1).

As far as we know there are three reports of rectal "ears" observed in a 3-month-old, 6-month-old and 16-month-old female all with history of constipation. Depending on these reports, rectal "ears" are intermittent protrusion of rectal wall observed synchronous with contraction of levator ani (2-4). The appearance and location of these rectal wall protrusions are similar to the more commonly observed bladder "ears" and represent rectal "ears". The similarities between our case and these reported cases are the presentation with constipation and same radiological observation. An explanation for rectal "ears" could be that different localization of peritoneal reflections around rectum allowing more mobility than normal. Contraction of levator ani therefore pulls rectum

anteriorly and leads to transient herniation of rectal wall into deep inguinal ring (4). The weakness of perirectal supportive tissues resulting in extensive mobility of rectal wall and leading protrusion during first year of life might be another explanation for rectal "ears". Depending on literature and our case it is evident that rectal "ears" may cause constipation. The reason why they cause constipation is unclear. It might be speculated that they may interfere propulsion of rectal contractions resulting in constipation. The association of both rectal and bladder "ears" in our patient raises the query if there is a real ethological connection between bladder and rectal

"ears". There are many similarities between rectal and bladder "ears" such as intermittent protrusion of rectal or bladder wall into deep inguinal ring and transient presentation in the first year of life. The only difference between them is the lack of anatomic confirmation of rectal "ears" whereas protrusion of bladder "ears" to internal inguinal ring and bladder injury during inguinal hernia repair has been reported (1). Both weakness of supportive perirectal tissue or different orientation of peritoneal reflexions might result in rectal and bladder "ears" in the same patients. Voiding cystourethrography which revealed bladder "ears" was indicated in our case because of

the presence of the renal pathology and urinary infection.

From clinical point of view rectal "ears" might cause refractory chronic constipation in the first year of life. Therefore rectal "ears" should be considered in differential diagnosis of constipation encountered in infancy. Conservative treatment of constipation might be sufficient because they usually disappear by growth and development. Bladder "ears" should be suspected during inguinal hernia repair in infants to avoid bladder injury. During radiological evaluations care should be taken not to mistake bladder and rectal "ears" for diverticula.

REFERENCES

- 1- Chung Hui-Ming, Yu Tsan-Jung. Bladder rupture after inguinal herniotomy. *Pediatric Surg Int* 1999; 15: 584-585.
- 2- Kassner EG, Schussheim A, Gordon DH. Rectal ears. *J Can Assoc Radiol*. 1975; 26:125-127.
- 3- Saxena AK, Choudhary S. Rectal ears. *J Postgrad Med* 2006; 52:139.
- 4- Morrison SC. Rectal "ears". *Pediatr Radiol* 2003; 33: 658-659.

Toksoplazmoz Tanısı

Diagnosis Of Toxoplasmosis

Gülay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Toksoplazmoz, Apikompleksan bir protozoon olan *Toxoplasma gondii*'nin etken olduğu bir paraziter hastalıktır. Immunkompetan kişilerde çoğunlukla asemptomatik, kendini sınırlayan nezle benzeri bir tablo veya lokal lenfadenopati ile seyrederken; immün yetmezliği olanlarda ve enfekte fetus veya yenidoğanlarda ölümle sonuçlanabilen ağır tablolara yol açabilmektedir. Histolojik tanı veya organizmanın izolasyonu zor ve zaman alıcı olduğu için, tanıda esas olarak serolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bu derlemede, toksoplazmoz tanısında değişik hasta gruplarında kullanılabilecek antikor tipleri ve serolojik yöntemler gözden geçirilmiştir. Özellikle toksoplazmoz tanısının önemli ama zor olduğu gebeler ve yeni doğanlarda öne çıkan bazı yeni ve geliştirilmiş tanı yöntemlerinden bahsedilmiş ve serolojik testlerin yorumlanmasında karşılaşılabilecek sorunlar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: ***Toxoplasma gondii*, tanı, seroloji, gebelik, immünkompromize**

Toxoplasmosis is a parasitic disease caused by the Apicomplexan protozoan *Toxoplasma gondii*. Toxoplasmosis is generally asymptomatic or characterized either with regional lymphadenopathy or a flu-like illness in immunocompetant patients. On the other hand, it can have deleterious effects with fetal consequences on fetuses, newborns and immunocompromised patients. As histological diagnosis and isolation from tissues is labor-intensive, time-consuming and less sensitive than indirect diagnostic methods, serology became the main diagnostic choice in toxoplasmosis. Antibody types and different serological methods which are suitable for the diagnosis of toxoplasmosis in different patient groups were reviewed. Some new and improved immunological techniques used for the detection of toxoplasmosis in pregnant women and newborns were summarized and the problems due to the difficulty of interpretation of serological results were discussed.

Key Words: ***Toxoplasma gondii*, diagnosis, serology, pregnancy, immunocompromise**

Toxoplasma gondii, ilk defa Pasteur Enstitüsü'nde Charles Nicolle ve Louis Manceaux tarafından 1908 yılında Tunus'ta, Kuzey Afrikalı bir kemirgen olan *Ctenodactylus gundi*'den izole edilerek tanımlanmıştır. (1). Bununla birlikte yaşam döngüsü tam olarak 1970'lere kadar belirlenmemiştir. İlk konjenital insan vakası, göz hekimi Janko tarafından 1923'te, ilk erişkin vaka ise 1940'ta tanınmıştır. *Toxoplasma* klinik öneminin yanısıra son zamanlarda Apikompleksan parazitlerin biyokimyası, biyolojisi ve genetiği ile ilgili çalışmalarda da model olarak kullanılmaktadır (2).

İnsanlarda *T. gondii*, iki değişik formda bulunmaktadır. Aktif olarak proliferen hücre içi formlar, virgül şeklinde olup, takizoit ismini almakta ve hemen tüm çekirdekli hücreleri enfekte edebildikleri için akciğer, kalp, lenfoid organlar ve santral sinir sistemini de içeren yaygın bir yerleşim göstermektedirler. Doku kisti formları ise parazitofor vakuol içinde takizoitlerden daha yavaş çoğalan bradizoitlerdir. *T. gondii*'nin üçüncü formu olan ookistler son konak olan kedinin barsağında gelişmekte ve dışkı ile dış ortama atıldıktan sonra sporule olarak insan için enfektif hale gelmektedir (3).

Başvuru tarihi: 21.10.2008 • Kabul tarihi: 23.10.2008

İletişim

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

Parazitin uyardığı konak hücre haberiyeti sonucu oluşan patoloji, enfekte eden parazit virülansına bağlıdır. *T. gondii*'nin, %1 civarında genetik farklılık gösteren ama belirgin fenotipik farklılıkları bulunan 3 ayrı klonal ırk (lineage) tanımlanmıştır: Tip I, sık görülmeyen ve farelerde en virülant olan ırk; tip II, insanlarda en sık enfeksiyona yol açan ama daha az virülant olan ırk ve tip III, sık görülmeyen ve fenotipik olarak değişken ırk (4). *T. gondii*, memeli, kuş ve sürüngenleri içeren geniş bir canlı grubunu enfekte edebilmektedir. Doğada kemirgenler ve küçük kuşlar önemli rezervuarlardır. Enfeksiyon, Felidae ailesinin üyelerinin dışkılarıyla yayılan ookistlerin, genellikle, kontamine su veya yiyecekler yoluyla ağızdan alınması ile; çiğ veya az pişmiş etlerdeki bradizoit formunu barındıran doku kistlerinden; organ transplantasyonu, transfüzyonlar veya transplasental geçiş ile bulaşabilir. İnsan enfeksiyonunda en çok görülen bulaş, doku kisti içeren çiğ veya az pişmiş etler aracılığı ile gerçekleşmektedir (5). Dünya nüfusunun ortalama olarak %30-65'inin *Toxoplasma* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Prevalans, Fransa, Almanya, Hollanda'da %80 civarında iken, İngiltere'de %22 ve Güney Kore'de sadece %4.2'dir. Ülkemizde, çoğunlukla öntanılı vakalardan yapılan çalışmalarda IgG seropozitifliği araştırılmış ve %23.1 ile %57.6 olarak bildirilmiştir. Altıntaş ve arkadaşlarının 1998 yılında İzmir çevresindeki yerleşim bölgelerinde yaşayan 1865 kişi ile yaptıkları araştırma, bölgesel olmakla beraber bu anlamda yapılan çalışmaların en kapsamlılarından olup seropozitiflik %23.1 olarak bildirilmiştir (6).

Klinik

Toksoplazmoz, immunkompetan kişilerde %90 asemptomatik, %10 ise hafif, kendini sınırlayan semptom ve bulgularla (ağrısız servikal lenfadenopati, nezle benzeri tablo gibi) seyretmektedir. Konjenital enfeksiyonlarda ve immunkompromize hastalarda ise ölümcül hastalığa kadar ilerleyebilmektedir. Akut fazdan sonra parazit, merkezi sinir sistemi ve kas dokusu gibi dokularda bradizoitler içeren yalancı kistler olarak kalabilmekte ve altta yatan bir neden olduğunda reaktivasyon gösterebilmektedir.

Enfeksiyon, immunkompromize hastalarda (maligniteler, kollajen vasküler hastalıklar, organ transplantasyonları ve AIDS) en sık, difüz ensefalopati, meningoensefalit veya beyinde yer tutan lezyonla karakterize sinir sistemi tutulumu ile kendini göstermektedir (7). AIDS hastalarında insan ve hayvan enfeksiyonlarında sık görülmeyen tip I suşu ile enfeksiyon daha sıktır. *T. gondii* ve HIV-1 karşılıklı olarak birbirlerinin replikasyonunu arttırmaktadır. Steroid veya diğer immunsupresif ilaçlar alan hastalar, organizma ile akut karşılaşma ya da latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu yaygın toksoplazmoz geliştirme eğilimindedirler.

Transplantasyon hastalarında hastalığın şiddeti, donör ve alıcının daha önceden *T. gondii* ile karşılaşma karşılığınmasına, transplante edilen organa, immunsupresyonun miktarına göre değişebilmektedir (8). Transplant alıcıları, antikor durumlarının anlaşılması açısından *Toxoplasma*'ya özgül IgG antikorları için taranmalıdır.

Oküler toksoplazmoz, koryoretinit ve körlüğün önemli bir sebebidir. Immunkompetan kişilerde sıklıkla konjenital enfeksiyonun bir sonucudur ve semptomlar 2.-3. dekata

kadar pek ortaya çıkmamaktadır (9). Tüm konjenital toksoplazmozların 2/3'ünde sonradan koryoretinit geliştiği tahmin edilmektedir. Genellikle bilateraldir ve tedaviden sonra da %30 oranında nüks görülebilir. Immunkompromize olanlardaki reaktivasyon ise herhangi bir zamanda kazanılmış olan enfeksiyona bağlıdır ve genellikle edinsel koryoretinitler tek taraflı olarak ortaya çıkmaktadır.

Konjenital toksoplazmoz, gebelikleri sırasında primer akut toksoplazmoz geçiren kadınların bebeklerinde düşüklere, ölü doğumlara veya doğumsal anomalilere yol açabilmektedir. Konsepsiyondan önceki akut hastalığa bağlı olan konjenital enfeksiyon ihmal edilebilecek kadar az sayıdadır. Enfekte yenidoğanların yaklaşık %75'i doğumda asemptomatik olmasına rağmen, bu subklinik hastalığı olan çocuklarda sonradan beyin ve gözdeki hasarlara bağlı olarak mental retardasyon veya körlüğe varabilen görme bozukluğu ortaya çıkabilmektedir. Gebelikte enfeksiyonun hemen tanınması ve tedavi edilmesi bu sekelleri azaltabilmektedir. Ancak bu görüş hakkında kohort meta-analizleri ve bazı prospektif çalışmalar sonucu bazı şüpheler ortaya çıkmıştır (10). Konjenital toksoplazmozun insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte olduğundan daha az bildirildiği tahmin edilmektedir. Amerika'da gebelerde insidans %0.2-1.0 olarak bildirilmiştir (11). Bazı ülkelerde IgM yüksekliği %2.4'e kadar ulaşabilmektedir (12). Konjenital enfeksiyonun ciddiyeti, annenin gebeliğinin hangi trimestrinde enfekte olduğu ile yakından ilişkilidir. Üçüncü trimestrede alınan bir enfeksiyonun bebeğe bulaşma riski fazla (%60-65) olmakla birlikte, bu çocukların çoğunda hastalık belirtisi olmamaktadır. Enfeksiyonu gebeliğin ilk trimestrinde alan kadınların bebeklerine geçiş daha

az (%15-25) olmakla beraber, düşüğü de içeren ciddi sonuçlar görülmektedir. İkinci trimestrede ise geçiş %30-45 oranında olmaktadır. Gebelikteki anne enfeksiyonuna bağlı konjenital toksoplazmoz riski yaklaşık olarak %20 ile %50 arasında değişmektedir (13). Doğumda toksoplazmoz bulguları 2. trimestrede enfekte olan yeni doğanlarda %21-28 oranında görülürken, 3. trimestrede enfekte olanların %11'inden azında saptanmaktadır. Toksoplazmozlu doğanların %10'unda ciddi hastalık tablosu gözlenmektedir. Konjenital toksoplazmozun en ağır şekli, mental retardasyon, epilepsi ve görme bozuklukları ile seyreden, hidrosefali, serebral kalsifikasyonlar ve koryoretinit tablosudur. Gebelikte akut enfeksiyon tanısı alan annelerin bebeklerine çeşitli yöntemlerle (amniyon sıvısında PZR gibi) tanı konmaya çalışılsa da, bazen bu vakalar atlanabilmektedir. Bu durum da riskli olan bebeklerin doğum sonrası takibinin önemini ortaya çıkarmaktadır. Mayıs 2005'te yapılan 8. Uluslararası Toksoplazmoz Kongresi'nde bildirildiğine göre; 1981 ile 2004 yılları arasında, bebekliklerinde primetamin-sulfadiyazin kombinasyonu ile tedavi edilmiş 120 kişi takip edilmiş ve tedavi edilememiş veya sadece 1 ay tedavi edilmiş kişilere göre çok daha iyi kognitif, nörolojik ve işitsel sonuçlara ve daha az yeni göz lezyonuna rastlanmıştır (14).

Tanı

Toksoplazmoz tanısının önemli olduğu 4 klinik grup; gestasyonları sırasında enfeksiyonu geçiren gebeler, konjenital olarak enfekte olan fetus ve yeni doğanlar, immunkompromize hastalar ve koryoretiniti olanlardır. Bu grupların hiçbirinde klinik belirtiler toksoplazmoza özgül değildir ve herbir

grupta farklı tanı yöntemlerine ve yorumlamalara ihtiyaç duyulmaktadır (15). Bu hastalarda tanı ile ilgili farklı problemler olmakla birlikte en çok karşılaşılan sorun, gestasyon sırasında bir gebenin akut enfeksiyonunu tanımlamaktır. Eğer bir kadın gebeliğinden önce enfeksiyonu almışsa, immunkompromize olması durumu hariç konjenital toksoplazmoz görülme-yeceği varsayılır.

Akut toksoplazmozun tanısı; kan veya vücut sıvılarından doku kültürü veya hayvan inokülasyonu ile organizmanın izolasyonu, sitolojik preparatlarda veya doku kesitlerinde takizoitlerin ve/veya antijenlerinin gösterilmesi (ör: immunperoksidaz boyama ile), plasenta gibi dokularda veya fütusta ya da yenidoğanda takizoitlerin ve bradizoit içeren kistlerin gösterilmesi, PZR ile *Toxoplasma* DNA'sının saptanması ve çeşitli serolojik testlerin kullanılması ile konabilmektedir.

Direkt tanı:

Toxoplasma izolasyonu için fare intraperitoneal olarak hasta materyali ile inoküle edildikten 6-7 gün sonra peritoneal yıkıntı sıvısında takizoitler görülebilmektedir. Eğer görülemediyse, 6-8 hafta sonra beyin gibi organlarda doku kistleri aranır veya serolojik olarak farede enfeksiyon araştırılır. Daha az duyarlı olmakla birlikte, izolasyon işlemi hücre kültür ortamı kullanılarak da yapılabilir. Toplumda *T. gondii* ile karşılaşanların çokluğu ve bunlarda parazitin dokularda latent kalabileceği gerçeği, *T. gondii* izolasyonunun akut enfeksiyonun tanısındaki değeri üzerinde şüphelere neden olmaktadır. Histolojik tanıda ise, hematoksilen eozin ve PAS yöntemleri ile boyanan preparatlarda çok ince bir duvara sahip kistler içinde bra-

dizoit formları PAS pozitif olarak görünür. Eğer doku kistinde çok sayıda bradizoit varsa virgül şeklinde değil de nokta şeklinde görülebilirler. Ayırıcı tanıda daha çok iskelet ve kalp kasında görülen ve daha büyük olan *Sarcocystis* düşünülmalıdır (16). Yaygın enfeksiyonda, periferik kandan hazırlanan boyalı preparatta takizoitler bulunabilmekte veya deri tutulumu olan vakalarda deri biyopsi örneklerinden immunperoksidaz boyama ile tanı konabilmektedir. Ayrıca *Toxoplasma* DNA'sının vücut sıvılarından ve doku örneklerinden temizlenme zamanı tam olarak bilinmediğinden PZR'nun enfeksiyonun zamanı konusunda çok yardımcı olması beklenmemelidir. Bu nedenlerle, serolojik tanı yöntemleri tercih edilmelidir. Ancak organizmaların saptanmasının akut enfeksiyonu işaret edeceği durumlar da bulunmaktadır. Bunlar, beyin omurilik sıvısında, akut pulmoner hastalıkta bronkoalveoler lavaj sıvısında ve amniyon sıvısında takizoitlerin saptanması olarak sıralanabilir.

Antijen saptamaya yönelik çalışmalar sırasında, hem *T. gondii* ekstraktlarında hem de yakın zamanda kazanılmış enfeksiyonu olduğu doğrulanmış hastalarda, yüksek reaktiviteye sahip 36 kDa'luk bir antijen saptanmış ve gelecek vaat eden bir yöntem olarak, bu dolaşan antijeni hasta serumunda araştırmak amacı ile bir ELISA yöntemi geliştirilmiştir (16).

Dolaylı tanı

Serolojik testlerde, hemolizli, lipemik veya kontamine serumlar kullanılmamalıdır. Serumlar, 2-8°C'de 5 günden fazla saklanmamalı, daha uzun süre saklanacaksa -20°C'ye kaldırılmalıdır.

Toksoplazmoz tanısında kullanılan antikorlar

Ig G Antikorları

Bu antikorların kantitasyonu, Sabin-Feldman testi ve toksoplazmoz için uluslararası standart serum preparasyonunun geliştirilmesinden sonra mümkün olmuştur (17,18). Bu adımlar, dünyada değişik laboratuvarlarda toksoplazmoz serolojisinin standardizasyonunda da önemlidir. Ig G antikorları genellikle enfeksiyonun 2. haftası civarında ortaya çıkmakta, 6-8 haftada en yüksek düzeyine ulaşmakta ve değişen oranlarda düşerek genellikle hayat boyu pozitif kalmaktadır. Titre, hastalığın şiddeti ile orantılı değildir. Sabin-Feldman testi, ELISA, İHA, İFA gibi testler kullanılarak özgül IgG antikorları saptanabilir.

Ig M Antikorları

T. gondii enfeksiyonunda ilk oluşan antikorlar olup çoğu vakada bir kaç ay sonra negatifleşmektedirler. İmmünkompetan kişilerde duyarlı bir test ile negatif çıkması akut enfeksiyonu ekarte ettirecek bir bulgudur. Ancak pozitif çıkması çoğu zaman akut enfeksiyona karar vermek için yeterli bir kriter olmayabilir. Bazı akut enfeksiyonlarda pozitiflik aylar hatta yıllar boyunca devam edebilmektedir ancak bunun klinik bir önemi yoktur ve enfeksiyon kronik olarak kabul edilmelidir (19). “Çift-sandviç” veya “immun-capture”(yakalama) IgM ELISA yöntemi, romatoid faktör veya antinükleer antikorların varlığında yanlış pozitif sonucu büyük ölçüde engellemektedir.

Ig A Antikorları

Toxoplasma enfeksiyonunda erken dönemde meydana gelmekte ve 3-9 ay arasında düşmektedir. ELISA veya ISAGA (immunosorbent ag-

glutination assay) metodları kullanılarak akut erişkin enfeksiyonunda, aktif hastalığı olan veya olmayan immünkompromize hastalarda ve konjenital olarak enfekte olmuş yenidoğanlarda saptanabilir (20). Erişkinde Ig M'de olduğu gibi aylarca devam edebilir. Oysa konjenital toksoplazmozda Ig A antikor testlerinin duyarlılığı, Ig M testlerinden daha fazladır. Bazı konjenital toksoplazmoz vakalarında, Ig M antikorları saptanamamasına rağmen Ig A ve Ig G antikorları saptanarak tanı konabilmektedir. Öte yandan IgM ve IgA antikorları, konsepsiyondan hemen sonra alınan enfeksiyonlarda, 2. trimestrede bile pozitifleşebilir.

Ig E Antikorları

Akut enfeksiyonda, konjenital olarak enfekte bebeklerde ve konjenital toksoplazmik koryoretiniti olan çocuklarda ELISA ile saptanır (21). Ig M ve Ig A'dan daha kısa sürelidir. İmmünkompromize hastalarda IgE bulunması koryoretinit veya hastalık reaktivasyonu gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Serolojik yöntemler

Sabin-Feldman Testi

Sabin ve Feldman tarafından 1948'te serolojik bir boya testi tanımlanmıştır (22). Sabin-Feldman testi (SF) veya *Toxoplasma* lizis testi halen “altın standart” olarak kabul edilmektedir. Son derece duyarlı ve özgül bir yöntemdir. Takizoitlerin *Toxoplasma* antikorları ve kompleman varlığında lizisine dayanmaktadır. Tüpte veya mikropakta yapılabilir. Dilüe edilmiş hasta serumları ve takizoitler, aktivatör serum varlığında 37°C'de inkübe edilir. Takizoitlerin %50'sinin canlılığını yitirdiği dilüsyon, son dilüsyon olarak kabul edilir. Taki-

zoitlerin canlılıkları, faz kontrast mikroskopta incelenerek veya metilen mavisi ile boyanarak anlaşılabilir. Faz kontrast mikroskopta kararmış olarak görünen ölü takizoitler, alkali metilen mavisi ile de boyanmazlar. Sonuçlar, titre veya referans serum ile karşılaştırılarak “iu” cinsinden verilebilir. Pozitif test, hastanın parazit ile karşılaştığını gösterir. Bu testin saptadığı antikorlar (IgG) enfeksiyonun edinilmesinden 1-2 hafta sonra ortaya çıkar, 6-8 hafta sonra en yüksek değerine ulaşır, 1-2 yılda yavaşça azalır ve düşük titrelerde ömür boyu saptanırlar. Negatif SF testi, eğer hasta hipoglobulinemik değil ise, *T. gondii* ile karşılaşmadığını gösterir. Sabin-Feldman boya testi, BOS'nda serumdan daha yüksek titrede bulunduğu akut toksoplazmoz açısından değerli olabilir. Öte yandan, toksoplazmik koryoretiniti ve ensefaliti olan immünkompromize vakalarda da, *T. gondii* spesifik IgG antikorları bulunmayabilir.

Ayrırtedici Aglutinasyon (AC/HS) testi

Bir tanesi akut enfeksiyonu takiben erken dönemdeki (AC), diğeri de enfeksiyonun geç evrelerindeki (HS) antijenik determinantları içeren iki antijen preparasyonu kullanılmaktadır. AC testi, aseton veya metanol ile tespit edilmiş takizoitler ile uygulanırken, HS testinde formalin ile tespit edilmiş takizoitler kullanılmaktadır. Serumlar, merkaptotanol içeren tampon içinde sulandırılır ve direkt aglutinasyon testi uygulanır. Eğer pozitif çıkarsa, ayrırtedici aglutinasyon testine başlanır. AC aglutinasyon titresinin HS'ye oranı akut, eşik değerinde ve akut olmayan reaktivite paternini gösterir. Akut patern, enfeksiyonu takiben 1 yıl veya daha fazla devam edebilir. Diğer testler ile birlikte kullanıldığında akut enfeksiyonu kronikten ayır-

mada faydalı olabilen bir yöntemdir (23).

İndirekt immunfloresan antikor testi (İFAT)

Yapılması kolay, güvenli ve ekonomiktir. SF testi ile aynı tip antikorları ölçmekte ve titreleri paralellik göstermektedir. Bazı ANA(+) serumlarla yalancı pozitif sonuç verebilir. Düşük serum IgG seviyelerinde yalancı negatif sonuç alınabilir. IgG veya IgM'e karşı hazırlanan antiserumla çalışılabilir.

İndirekt Hemagglutinasyon Testi (İHA)

Sabin-Feldman testi ve IFA testine göre daha geç pozitifleştiği için gebelerde akut infeksiyon tanısında, yalancı negatif sonuçları nedeniyle de konjenital toksoplazmoz tanısında kullanılmaz.

Anti-Toxoplasma IgM ELISA (immün-yakalama veya çift-sandviç)

Örnekteki IgM sınıfı antikorlar, öncelikle plağa kaplanmış olan anti-insan IgM antikorları ile yakalanır. Serumdaki, özellikle IgG'yi de içeren, tüm diğer bileşenler yıkandıktan sonra özgül IgM antikorlarının tüm IgM antikorları içinde saptanması için enzimle konjuge özgül monoklonal antikor ile işaretli antijen ortama eklenir. İnkubasyondan sonra bağlanmayan konjugatı uzaklaştırmak amacı ile kuyucuklar yıkanır ve kromojen/substrat ortama eklenir. Enzim varlığında, renksiz olan substrat renkli bir son ürüne dönüşür ve örnekteki özgül IgM antikorları ile orantılı olan optik dansitesi ölçülerek sonuç belirlenir (24).

IgM Immunosorbent Aglutinasyon Testi (IgM ISAGA)

Hastaya ait IgM tipi antikorların katı

bir yüzeye yapıştırılıp formalinle tespit edilmiş organizma veya antijenle kaplı lateks parçacıklarıyla karşılaştırılması prensibine dayanır. Aynı teknikle IgA ve IgE tipi antikorlar da saptanabilir. Diğer IgM saptayan testlere göre daha duyarlı sonuçlar vermektedir. O nedenle gebelerde kullanılması tavsiye edilmemektedir (25).

Anti-Toxoplasma IgG ELISA

Sulandırılmış serum örnekleri, antijenle kaplanmış olan kuyucuklarda özgül antikorların bağlanması için inkübe edilir. Bağlanmayan antikorlar ve diğer serum elemanları yıkandıktan sonra *T. gondii* özgül antikorları, enzimle konjuge edilmiş anti-insan IgG antikorları kullanılarak saptanır. İnkubasyondan sonra, bağlanmayan konjugat yıkanarak uzaklaştırılır ve substrat ortama eklenir. Antikor varlığına göre bir renk reaksiyonu ortaya çıkar. Reaksiyon durdurularak, optik dansiteler okutulur. Kitlerin içlerinde bulunan International Standard for Anti-Toxoplasma serumu (code TOXM) göre ayarlanmış standartlar kantitasyon amacıyla kullanılmaktadır.

Anti-Toxoplasma IgG Avidite

Hedman ve arkadaşlarının 1989'daki çalışmalarından beri akut toksoplazmoz tanısındaki rolü araştırılmaktadır (26). *Toxoplasma*'ya özgül Ig G antikorlarının aviditesinin (fonksiyonel afinite) ölçülmesine dayanır. Antijen ile karşılaşmadan sonra oluşan antikorların ortalama aviditesi genellikle düşüktür. Bağışık yanıtın gelişimi sırasında haftalar veya aylar içinde antikor aviditesi olgunlaşır. Ig G'nin fonksiyonel afinitesindeki artış, antijen kaynaklı bir B hücre seçimi sonucu, antijen-antikor bağlanma yerindeki uygunluğun artmasına bağlıdır. Antikorum antijene bağlanması, hidrojen bağı

gibi kimyasal güçler veya elektrosstatik Van der Waals ilişkisi yolu ile sağlanmaktadır. ELISA sırasında, immobilize antijene bağlanan düşük aviditeli (fonksiyonel afinite) IgG, üre gibi ajanların varlığında antijenden kolaylıkla ayrılırken, yüksek aviditeli olanlar ayrılmayacaktır. Bu nedenle avidite, iki set halinde *Toxoplasma* IgG ELISA yapılarak belirlenir. Bunlar arasındaki fark, ilk inkubasyondan sonra bir setin üre içeren tampon ile diğerinin ise üre içermeyen tampon ile yıkanmasıdır. Üre ile muamele edilmiş ve edilmemiş örneklerin optik dansiteleri oranlanarak avidite indeksi (AI) bulunur. Bu göreceli avidite indeksi, üreye dirençli ve toplam Ig G'nin oranını temsil eder. Örnek olarak, AI<0,20 düşük avidite, 0,20-0,25 eşik değer ve AI>0,25 yüksek avidite şeklinde yorumlanabilir (27,28).

Çeşitli klinik durumlarda tercih edilen değişik materyal ve testler bulunmaktadır. Annede şüphe edilen bir enfeksiyon varsa, serum ve amniyon sıvısı (>1ml) örneklerinde S-F testi, IgG ve IgM ELISA ve gerekli olan diğer testler yapılmalıdır. Konjenital toksoplazmoz şüphesi olan yenidoğan ve bebeklerde ise kordon kanı (serum) ve serumda S-F testi, IgM ve A ISAGA ile IgG ve IgM antikorları aranmalıdır. Organ transplantasyonu öncesinde serumda IgM, IgG ELISA ve S-F testi ile antikorlar aranmalı ve BOS'ta PZR düşünülmelidir. Oküler toksoplazmozda, serum, aköz humor ve vitreus sıvısında S-F testi, IgM ve IgG ELISA ile antikor bakılırken, lokal olarak PZR de uygulanabilir

Serolojik testlerin yorumlanması

Değişik serolojik testler, enfeksiyondan sonra kendilerine özgül yükseliş ve düşüş paternleri gösteren değişik antikorları ölçmektedir. Hastalarda bağışıklık durumunu

anlamak amacı ile ilk olarak IgG antikorlarına bakılmalıdır. IgG antikorları pozitif olan bir kişi, geçmişte herhangi bir zamanda enfekte olmuş demektir. Üç hafta arayla yapılan tetkiklerde IgG antikorlarında titre artışı saptanmıyorsa enfeksiyonun iki aydan daha eski olduğu; titre artışı var veya IgM pozitifliği de saptanıyorsa enfeksiyonun daha yeni olduğuna karar verilebilir. Eğer titre artışı saptanıyor ve IgM negatif sonuç veriyorsa bu durumda reaktivasyondan şüphelenilmelidir. Akut edinsel toksoplazmoz bulunan bir kişi hem IgG hem de IgM antikorları için pozitif olabilirken, reaktivasyonu olan birinde normalde IgM cevabı oluşmaz ve IgG antikorlarında bir artış olması da kesin değildir. O nedenle tanı koymak da zorlaşmaktadır. Toksoplazmoz tanısında genellikle geç dönemde serolojik testlere başvurulduğu için çoğunlukla antikorlar yüksek seviyeye ulaşmış olur ve uzun süre yüksek kalabileceği için akut enfeksiyonu belirlemede aralıklı alınan iki serumda çalışılmasının çok fazla faydası olmamaktadır. Bir kişinin yeni mi yoksa eskiden mi enfekte olduğunu belirleyebilmek için sıklıkla kombine serolojik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Pozitif IgM sonucunun yanlış yorumlanma potansiyeli yüksek olduğu için doğrulayıcı testler yapılmalıdır. IgM testlerinde romatoid faktör, blokan antikor ve anne immunglobulinlerine karşı oluşmuş fetal IgM antikorları nedeniyle hem yalancı pozitif hem de yalancı negatif sonuçlar alınmaktadır. IgM yakalama testi bu özgül olmayan reaksiyonları engelleyebilmektedir. Bazı hastalarda IgM antikorları 1 yıldan uzun süre pozitif olarak kalabilir (16). Amerika'da FDA onaylı kitlerle IgM pozitif bulunan serumların referans laboratuvarında daha ileri değerlendirilmesi sonucu, hastaların %60'ında akut olmayan enfeksiyon olduğu görülmüştür

(29). Amerika'da FDA onayı almış olan kitlerle ilgili olarak yanlış pozitif sonuçların fazla olduğuna dair gelen raporlar sonucu FDA, bu testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin tekrar gözden geçirilmesi için Amerika'daki referans laboratuvarlarının yürüttüğü bir çalışmayı desteklemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, A.B.D.'de değişik ticari kitlerin *Toxoplasma*'ya özgül IgG ve IgM antikorlarını saptamadaki özgüllükleri %77 ile %99 arasında değişmektedir (30). Bu nedenle FDA, IgM pozitifliğinin bir referans laboratuvarında doğrulanmasını istemektedir. Toksoplazmozla ilgili yanlış uygulamaları engellemek için laboratuvar çalışmasını ticari kitlerle ilgili problemleri anlamalı ve sonuç bekleyen klinisyene hastanın antikor durumunu belirlemede testin yararı konusunda mümkün olan tüm bilgileri vermelidir. Klinisyen de, IgM sonucu pozitif olan bir hastaya danışmanlık vermeden önce testlerle ilgili sorunlar ve tedavi seçenekleri konusunda kendisini eğitmelidir. Bunun yanında, Ig M antikorları özellikle IgM ISAGA gibi çok duyarlı testler kullanıldığında uzun süre saptanmaktadır. O yüzden bu test metodunun gebelerde kullanılması önerilmemektedir. İmmünkompromize hastalarda ve oküler lezyonu olanlarda da IgM testleri tanıya fayda sağlamayabilmektedir. Günümüzde, daha özgül, duyarlı ve akut enfeksiyonu ayırtedebilen testler geliştirilmeye çalışılmaktadır. 2004 yılında otomatize bir sistemle (floromanyetik bilyaları antijen ile kaplayarak) akut vakalarda özgül IgM antikorlarını ölçen bir yöntem tanımlanmıştır (11). İmmünkompetan bir erişkinde özgül IgG ve IgM sonuçlarının yorumu Tablo-1'de özetlenmiştir.

Amerika'da ve Avrupa'da referans laboratuvarlarında akut toksoplazmozun tanısı için birçok serolojik testin kombinasyonu kullanılır.

Sabin-Feldman testi, IgG ELISA, IgM ELISA (yakalama), ayırdedici aglütinasyon testi (AD/HS testi), IgG avidite testi, IgA/E ELISA, IgM/IgA ISAGA bunlardan bazılarıdır. Klinik duruma göre bu testlerden gerekenlerini kullanarak akut toksoplazmoz tanısı koymak, toksoplazmik lenfadenit, miyokardit, polimiyozit, koryoretinit ve gebelik sırasında klinik fayda sağlamaktadır. Böylelikle, özgül IgG ve Ig M pozitifliğinin akut bir enfeksiyona mı bağlı olduğu tek bir testten daha iyi ortaya konmaktadır. Ig G avidite testinin de tek başına yeni veya eski enfeksiyonu ayırtedebilme gücü sınırlıdır; çünkü gebelik sırasında serokonversiyon gösteren gebelerin Ig G avidite kinetikleri çalışıldığında, yüksek aviditeye sahip kadınların *T. gondii* ile en az 3-5 ay önce enfekte olduğu (kullanılan metoda göre değişmek üzere) ancak düşük aviditeli antikorlar aylar boyunca pozitif kalabildiğinden varlıklarının her zaman yeni kazanılmış bir enfeksiyonu göstermeyebileceği bulunmuştur (31).

Oküler toksoplazmoz

Oküler toksoplazmoz, genellikle konjenital enfeksiyon sonucudur ve sıklıkla *T. gondii*'ye özgül serum IgG antikorlarının düzeyinde bir artış meydana gelmediği gibi IgM antikorlarına da rastlanmaz. Bu nedenle seroloji daha çok seronegatif kişilerde oküler toksoplazmozun ekarte edilmesi açısından faydalıdır. Aköz humorda *T. gondii*'ye özgül immunglobulinler saptanarak, PZR veya kültür ile parazit izolasyonu yapılarak tanıya gidilebilir. Aköz humordaki özgül antikorların, serumdaki özgül antikorlara oranlanmasına Goldmann-Wittmer katsayısı denmektedir ve 3'ten fazlaysa aktif enfeksiyon açısından önemli olarak kabul edilmektedir. Ancak oküler sıvılar kolay elde edilemediğinden

bu tür araştırmalar da pek mümkün olamamaktadır. Eğer göz bulguları akkiz toksoplazmoza bağlı ise, hastanın hikayesinde influenza benzer bir hastalık veya lenfadenopati gibi bulgular bulunabilir ve serumda da IgM pozitifliği saptanabilir. Tanıda, göz sıvılarında veya periferik kan serumunda western blot da uygulanabilir.

ise, gebe duyarlıdır ve korunma önlemlerini vurgulanmalı ve düzenli vizitlerde seroloji önerilmektedir. Özgül Ig G pozitif ise IgM istenmelidir. Pozitif ise olası enfeksiyon olarak kabul edilip tedaviye başlanmalı ve gebeliğin zamanı, çift serum örnekleri, başka serolojik testler ve PZR ile annede akut enfeksiyon tanınmaya çalışılmalı-

sif olarak geçen IgG antikorları bulunur. Bu antikorların titreleri yüksek olabilir ama bu durum enfeksiyonu göstermez. Plasenta bariyerini geçemeyen IgM antikorlarının yanidoğanda saptanması, enfeksiyonun daha gerçekçi bir göstergesidir. Bununla birlikte, tek bir serum örneğinde Ig M pozitifliği, romatoid faktör ve antinükleer

Tablo 1. Ticari kitlelerle elde edilen *Toxoplasma* seroloji sonuçlarının yorumlanması

IgG sonucu	IgM sonucu	Erişkinlerde sonuçların yorumu
Negatif	Negatif	<i>T. gondii</i> enfeksiyonunu gösteren serolojik bulgu yok
Negatif	Eşik değer	Olası erken akut enfeksiyon veya yalancı IgM pozitifliği; yeni örnekle çalış (2 hf sonra); eğer sonuç aynı olursa, hasta büyük olasılıkla <i>T. gondii</i> ile enfekte değildir.
Negatif	Pozitif	Olası erken akut enfeksiyon ya da yalancı IgM pozitifliği yeni örnekle çalış; eğer sonuç aynı olursa, IgM reaksiyonu büyük olasılıkla yanlış pozitifliktir.
Eşik değer	Negatif	Belirsiz; yeni örnekle veya aynı örneği farklı bir IgG testi kullanarak çalış.
Eşik değer	Eşik değer	Belirsiz; yeni örnekle tekrar çalış.
Eşik değer	Pozitif	Olası akut enfeksiyon; yeni örnekle tekrar çalış; Eğer sonuçlar aynı kalır veya IgG sonucu pozitifleşirse akut enfeksiyon şüphesi, doğru
Pozitif	Negatif	6 ay-1 yıldan uzun zamandır <i>T. gondii</i> ile enfekte
Pozitif	Eşik değer	Büyük olasılıkla 1 yıldan uzun süredir enfekte ve yalancı veya uzamış IgM pozitifliği; IgM testini yeni örnekle tekrarla; Eğer sonuç aynı olursa, daha ileri tetkikler
Pozitif	Pozitif	Son 12 ay içinde geçirilen olası yakın enfeksiyon; doğru

Gebe, fetus ve yenidoğan

Türkiye’de gebelik öncesinde ve sırasında serokonversiyonu saptamak amacı ile yürütülen bir tarama programı bulunmamaktadır. Dolayısıyla ülkemizde, gebelikte edinilmiş bir enfeksiyon olup olmadığı çoğunlukla gebelik sırasında alınan tek bir serum örneğinden anlaşılmaya çalışılmaktadır. Fransa’da gebelerde yakın zamanda kazanılmış enfeksiyonu tanımlamak için seronegatif kadınlarda aylık kontroller yapılmaktadır. Literatürdeki pek çok bilgi de bu tecrübeler dayanmaktadır. Laboratuvarın amacı zamanında ve uygun bir klinik müdahale yapılabilmesi için gebenin klinik durumu hakkında veriler sağlamaktır. Gebenin geçmiş *Toxoplasma* serolojisi bilinmiyorsa, Ig G antikorlarına bakılır. Negatif

dır. Eğer annede akut enfeksiyon tanısı konursa, fötüs amniyon sıvısında PZR ve USG ile incelenmeli, fötüs enfekte ise aileye danışmanlık verilmeli ve değilse de gebeliğin sonuna kadar tedaviye devam edilmelidir.

Sağlıklı insanlarda *Toxoplasma* Ig G prevalansı yüksektir ve genelde hayat boyu devam eder. Genellikle Ig M, Ig A veya Ig E *Toxoplasma* antikor test sonuçları da tek serum örneğinde, yakın zamanda veya daha önceden geçirilmiş enfeksiyonu ayırmada güvenilir sonuç vermemektedir. Akut ve konjenital enfeksiyonda IgM ve IgA antikorları ilk saptanacak antikorlardır. Yeni doğanlarda testlerin yorumlanmasında bazı zorluklar bulunmaktadır. Özgül antikorları olan annelerin bebeklerinde pa-

antikor varlığında yanlış pozitiflik veya antijen reseptörlerinin IgG ile satürasyonu sonucu yanlış negatiflik nedenleriyle yeni enfeksiyonu gösteremeyebilmektedir. Doğumdan sonra da ilk birkaç hafta yükselip sonra 1 yıl veya daha fazla kalabilirler. Ayrıca, Ig M ve/veya Ig A antikorları da doğum sırasında anneden bebeğe geçebileceği için yenidoğandaki Ig M ve Ig A antikorlarının yorumunun da dikkatli yapılması gerekmektedir. Ig M ve Ig A antikorlarının yarılama ömürleri kısa olduğundan, Ig M pozitifliğinde hayatın 2.-4. gününde ve Ig A pozitifliğinde ise hayatın 10. gününde test tekrarlanmalıdır. Bunun yanında bazı konjenital toksoplazmozlu yenidoğanlar Ig M ve/veya Ig A antikorları açısından negatif de olabilmektedirler. Böyle bebeklerde Ig G antikorlarının be-

beğe mi anneye mi ait olduğunun saptanması için 6 ay süre ile aylık Ig G antikor testinin yapılması gerekebilmektedir. Anneden geçen antikorlar her ay yarılanacaktır. Fötüs ve yenidoğanda enfeksiyon tanısı ile ilgili çalışmalar yapılırken, anne-bebek çiftinde western blot çalışılmasının faydası ortaya çıkmıştır. Remington ve meslektaşları 1985'te, anne ve bebek serumlarının Ig M ve Ig G western blotlarında değişik bantların görüldüğünü ortaya koydular (32). Western blotlar ve Ig M ISAGA'nın beraber kullanılması ile konjenital toksoplazmozun erken tanısındaki duyarlılığın %91.3'e yükseldiği gösterilmiştir. Doğumdan sonraki

ilk haftalarda pozitif sonuç görülebileceğinden, erken western blot sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır. Bunun yanında gebelikte prenatal tedavi veya postnatal olarak bebeğin tedavisi de yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Bebeğin blotunda, anne blotunda görülen bantların daha yoğun olarak görülmesi, sağlıklı bebeklerde de görülebilen bir tablo olabildiğinden bir pozitiflik kriteri olarak kabul edilmemelidir. Sistematik gebe taramasının yapılmadığı ülkelerde konjenital toksoplazmozun tanısında, hayatın ilk aylarında Ig M ve Ig A ELISA ve ISAGA gibi diğer testlerle beraber western blot da kullanılabilir. Yine de tüm bu

testlerle tek tek veya birlikte tüm konjenital toksoplazmoz vakalarına tanı konamayabilmektedir. Böyle erken tanı konamayan vakalarda risk altında olan tüm yeni doğanların tekrarlayan testlerle takip edilmesi önem kazanmaktadır. Bazı vakalarda, sentezi 4-5 ay geciken özgül Ig G antikorları konjenital enfeksiyonun tek işareti olabilmektedir. Konjenital enfeksiyonlu bebeklerin %94'üne hayatlarının ilk 3 ayında western blot ve diğer serolojik testler beraber uygulanarak tanı konabilmektedir. Avrupa'da araştırmacılar, anne-yenidoğan blotunu Ig G, A ve M için konvansiyonel serolojiden daha üstün bulmazken; Amerika'daki araştırmacı-

Tablo 2. Toksoplazmoz tanısında Sabin-Feldman test sonuçlarının yorumlanması*

Klinik durum	Aşağıdaki titrelerde enfeksiyon yorumu				
	negatif	1:16	1:64	1:256	≥1:1024
Asemptomatik	Enfeksiyona duyarlı	Geçmişte enfeksiyon, bağışık	Geçmişte enfeksiyon, bağışık	Geçmişte enfeksiyon, bağışık	Yeni enfeksiyon veya reenfeksiyon
Gebelik	Enfeksiyona duyarlı	Geçmişte enfeksiyon, bağışık	Geçmişte enfeksiyon, bağışık	Geçmişte enfeksiyon, bağışık	Yenidoğanın enfeksiyon için monitorizasyonu
asempt. veya sarılıklı yenidoğan,	Yok	Yok	Tanı olası değil	Tanı olası değil	Enfeksiyon olası, IgM testi uygula
Ensafalitli yenidoğan	Yok	Yok	Yok	Tanı olası değil	Titre sabit kalır veya yükselirse tanı doğru olabilir, IgM testi uygula
lenfadenopati	Yok	Yok	Yok	Tanı olası değil	Tanı olası
Pnömoni, myokardit veya hepatit ve ateş	Yok	Yok	Tanı olası değil	Tanı olası değil	Tanı olası, IgM testi uygula
koryoretinit	Yok	Tanı olası	Tanı olası	Tanı olası	Tanı olası
ensefalit	Yok	Yok	Tanı olası değil	Tanı olası değil	Tanı olası, IgM testi uygula
Ensefalit (immunkompromize)	Tanısal değil	Tanı olası değil (transfüzyon kaynaklı olabilir)	Tanı olası	Tanı olası	Tanı lehinde, IgM testi uygula

* 16. kaynaktan uyarlanmıştır.

lar, Ig A ve Ig M toksoplazma antikorları gösterilemeyen hastalarda bu yöntemi faydalı bulmaktadır.

Gebelikte kazanılmış enfeksiyonu, fetal enfeksiyonu ve risk altındaki yeni doğanda enfeksiyonu tanılamak amacıyla bazı metodlar öne çıkmıştır. Serum Ig G avidite testi, vücut sıvıları ve dokularda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve anne-bebek serum çiftinde çalışılan western blot gibi testler yeni kazanılmış enfeksiyonu göstermede aydınlatıcı olmaktadır.

Avidite testi yardımı ile yeni veya kronik enfeksiyonun ayırt edilmesi, gebelikte yanlış tanı olasılığını, tanıyı doğrulamak veya takip için ihtiyaç duyulan testlerin sayısını ve spiramisine ihtiyacı azaltacak; daha invaziv testlere gerekliliği de ortadan kaldıracaktır. Günümüzde kullanılan metoda bağlı olarak, avidite testleri ile son 4-5 aydan önce geçirilen enfeksiyon saptanabilmektedir. Bu test, özellikle gebeliğinin ilk aylarında Ig G ve Ig M *Toxoplasma* antikorları pozitif olan kadınlarda, doğrulayıcı bir test olarak kullanılmaktadır. Örnek olarak, gebeliğinin ilk trimestrinde yüksek aviditesi olan bir kadın enfeksiyonu 3 aydan önce almış olarak yorumlanabilir. Konjenital geçişin, konsepsiyondan önceki ve civarındaki haftalarda alınan enfeksiyondan kaynaklanma olasılığı dikkate alınmayacak kadar düşüktür. Avidite testi, özellikle ülkemizdeki gibi gestasyonun başında alınan tek serum örneği ile karar verilen ülkelerde önem kazanmaktadır. Tek serumda yakın enfeksiyon ekarte edilemediğinden spiramisin tedavisi önerilen 40 kadından %17.5'inde yüksek aviditeli antikorlar tespit edilmiştir. Bu hastalar arasında S-F testi 1:1024 ve Ig M antikor pozitif olan hasta da bulunmaktadır (33). Çeşitli hasta gruplarında S-F test sonuçlarının titrelerine göre yoru-

mu Tablo-2'de özetlenmiştir. Ig M antikorlarının varlığında, Ig G avidite testinin düşük çıkması, her zaman hastanın son zamanlarda bir enfeksiyon aldığı anlamına gelmemektedir. Düşük avidite değerleri de bir yıl kadar devam edebilmektedir. Bunun yanında, bazı hastalarda sonuçlar gri alanda çıkabilmektedir. Ig G antikor pozitif bulunan ama Ig M antikor saptanmayan kadınların %40'ında sınırda veya düşük avidite saptanmıştır (31). Düşük veya sınırda avidite testi sonucu olan hastalarda diğer serolojik testlere bakılarak karar verilebilir. Bu sebeple Amerika ve Avrupa'da referans seroloji laboratuvarlarında değişik hasta grupları için değişik tanı panelleri (ELISA Ig M (yakalama), Ig E, Ig A, IgG, S-F testi, ayırt edici (diferansiyel) aglutinasyon, direkt aglutinasyon, IgM ve IgA ISAGA, immunoblot) kullanılmaktadır. Yenidoğanlarda ve immun sistemi baskılanmış olanlarda avidite testinin tanısal değeri düşüktür. Tek başına belirleyici bir testten çok diğer serolojik testlerle beraber doğrulama testi olarak kullanılmalıdır (34).

PZR

PZR, özellikle konjenital, okuler toksoplazmozda ve immunkompromize hastaların serebral ve yaygın enfeksiyonlarının tanısında başarıyla kullanılmaktadır (35). Materyal olarak amniyon sıvısı, serebro-spinal sıvı, idrar, vitreus sıvısı, aköz humör, bronko-alveoler lavaj sıvısı, plevra ve periton sıvıları, kan, plasenta ve beyin dokuları kullanılmaktadır. PZR en sık konjenital enfeksiyonun prenatal tanısında kullanılmaktadır. Çoğu laboratuvarında, 35 tekrarlı B1 geni kullanılmaktadır. *T. gondii* genomunda 300 defa tekrarlanan bir DNA fragmanı olan AF146527 sekansı da kullanılmaya başlanmıştır. Fransa'da, gebelik sırasında enfekte olan annelerden doğan 44

bebekte üç PZR hedefi (18S ribozomal DNA, B1 ve AF146527) ve fare inokülasyonu karşılaştırılmıştır. Bu üç hedefe yönelik PZR'nun duyarlılığı ve özgüllüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış ama daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (36). PZR testi için gönderilen materyal DNA degradasyonu engellemek için vakit geçirilmeden laboratuvara ulaştırılmalıdır. Gönderilecek sıvılar santrifüj yapılmamalıdır çünkü bu işlem yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Eş zamanlı olarak serum örnekleri de serolojik testler için gönderilmelidir. Kontaminasyona bağlı olarak yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. PZR, ölü ve canlı organizmayı, takizoit ve bradizoiti ayırt edemez. Bu nedenlerle, serolojik testlerle beraber yorumlanmalıdır.

3 evreli konvansiyonel PZR (ekstraksiyon, amplifikasyon ve deteksiyon) için değişik laboratuvarlarda değişik protokoller uygulanmaktadır. Bu farklar, DNA ekstraksiyonu, primer seçimi, taşıma kontaminasyonu engellemek için uracyl-DNA-glycosylate enziminin kullanılması, başlangıç ısıtması yapılması, PZR ürününün büyüklüğü ve internal kontrolün veya nested PZR'nun kullanılması gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır. Prenatal tanı büyük ölçüde USG ve amniyon sıvısında yapılan PZR'na dayanmaktadır. 18. haftadan itibaren amniyon sıvısında *T. gondii* DNA'sını aramanın fetal blood sampling işlemini içeren konvansiyonel tanısal yöntemlerden daha çabuk, duyarlı ve güvenli bir yöntem olduğu gösterilmiştir (37). Gebelikte enfeksiyonu aldığı serolojik testler ile kanıtlanmış veya kuvvetle muhtemel tüm gebelerde amniyon sıvısında PZR yapılmalıdır. Ayrıca USG ile fetal hasarın saptandığı durumlarda da (hidrosefali ve/veya kalsifikasyonlar) uygulanmalıdır. 18 haftadan önce

yapılan PZR testinin güvenilirliği konusunda bir bilgi yoktur. Amniyotik sıvı PZR'nun konjenital toksoplazmoz için özgüllük ve pozitif prediktif değerinin %100'e yakın olduğu bildirilmiştir. Duyarlılık ve negatif prediktif değeri ise enfeksiyonun alındığı gebelik haftasına göre değişmektedir. PZR ile prenatal tanı duyarlılığı, 17-21. haftalarda alınan enfeksiyonda önemli derecede artar. Parazit ile kronik olarak enfekte olan immunkompromize annelerin bebekleri de konjenital toksoplazmozun ekarte edilmesi açısından detaylı bir şekilde incelenmelidir. Böyle yenidoğanlarda tam kan, serebrospinal sıvı ve idrarda PZR da tanıda başarıyla kullanılmıştır. Toksoplazmozun tanısında 2000 yılından itibaren gerçek zamanlı PZR da kullanılmaktadır (38). Amplifikasyon

ve ürün saptanmasını birleştiren bir yöntemdir. Floresan ile işaretli oligonükleotid prob kullanılarak PZR sonrası işlemler ortadan kaldırılmıştır. DNA ekstraksiyon yöntemleri de otomatize hale gelmiştir. Santirifüj, vakum pompası veya yüksek kontaminasyon riski taşıyan diğer adımlar olmaksızın, manyetik bilye tekniği kullanılarak, çeşitli klinik örneklerden DNA saflaştırılmaktadır. Gerçek zamanlı PZR ve otomatize DNA ekstraksiyon yöntemlerinin kullanılması, laboratuvarlar arası değişkenliği azaltacaktır. Gerçek zamanlı PZR'nda kantitasyon da yapılabilmesi fetal prognoz açısından klinisyene yol gösterilebilmektedir.

Toksoplazmoz, T.C. Sağlık Bakanlığı'nın "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi; Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi"ne göre, bildirimi zorunlu hastalıklar C grubunda yer almaktadır (39). Bu rehberde, tanı yöntemleri ve kesin tanı kriterleri tarif edilmiştir. Şu anda piyasada bulunan pekçok ticari kitin kalite kontrol, duyarlılık ve özgüllük açısından eksikliklerinin olması, sonuçlar ve sonuçların yorumlanmasında anlaşmazlıklara yol açmakta, hem laboratuvarların klinisyenleri hem de klinisyenlerin hastaları yanlış bilgilendirmesine neden olmaktadır. Toksoplazmoz tanısında kullanılan metodun güvenilirliği, testi uygulayan laboratuvarın güvenilirliği ve klinik duruma göre sonuçların doğru yorumlanabilmesine bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Dubey JP. Toxoplasmosis. In: Cox FEG, Kreier JP, Wakelin D, editors. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol.5 Parasitology Vol. 9th ed. Arnold Press; 1998. p.303-318.
2. Kim K, Weiss LM. Toxoplasma gondii: the model apicomplexan. Int J Parasitol 2004;34:423-432.
3. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clin Microbiol Rev 1998;11:267-299.
4. Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of Toxoplasma gondii comprise a single clonal lineage. Nature 1982;359:82-85.
5. Cook AJ, Gilbert RE, Holland FJ et al. Sources of Toxoplasma infection in pregnant women: European multicenter case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Br Med J 2000;321:142-147.
6. Altıntaş N, Yolasığmaz A, Yazar S, ve ark. İzmir ve çevresindeki yerleşim bölgelerinde yaşayan insanlarda Toxoplasma antikorlarının araştırılması. Türkiye Parazit Derg 1998;21:245-247.
7. Davaro RF, Thirumalai A. Life-threatening complications of HIV infection. J Intensive Care Med 2007;22:73-81.
8. Campbell AL, Goldberg CL, Magid MS et al. First case of toxoplasmosis following small bowel transplantation and systematic review of tissue-invasive toxoplasmosis following noncardiac solid organ transplantation. Transplantation 2006; 81:408-17
9. Dodds EM. Toxoplasmosis. Curr Opin Ophthalmol 2006;17:557-61.
10. Petersen E. Toxoplasmosis. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2007;12:214-223.
11. Kaul R, Chen P, Binder SR. Detection of Immunoglobulin M antibodies specific for Toxoplasma gondii with increased selectivity for recently acquired infections. J Clin Microbiol 2004;42:5705-5709.
12. Svobodova V, Literak I. Prevalence of IgM and IgG antibodies to Toxoplasma gondii in blood donors in Czech Republic. Eur J Epidemiol 1998;14:803-805.
13. Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis. Am Fam Physician 2003;67:2131-2138.
14. Meeting report. The VIIIth International Congress on Toxoplasmosis. Microb Infect 2006;8:1979-1983.
15. Montoya JG. Diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. J Infect Dis 2002;185(Suppl1):S73-82.
16. Garcia LS. Protozoa from other sites. Diagnostic Medical Parasitology. 5th ed. Washington, D.C.:ASM Press; 2007. p.123-141.
17. Reiter-Owona I, Petersen E, Joynson D, et al. The past and present role of Sabin-Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis. Bull World Health Organ 1999;77:929-935.
18. Rigsby P, Rijpkema S, Guy EC, Francis J, Das RG. Evaluation of candidate international standard preparation for human anti-Toxoplasma immunoglobulin G. J Clin Microbiol 2004;42:5133-5138.
19. Meek B, Gool TV, Gilis H, Peek R. Dissecting the IgM response during the acute and latent phase of toxoplasmosis. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;41:131-137.
20. Ashburn D, Joss AW, Pennington TH, Ho-Yen DO. Do IgA, IgE and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of Toxoplasma infection in pregnancy? J Clin Pathol 1998;51:312-315.
21. Wong S, Hadju M, Ramirez R, Thulliez P, McLeod R, Remington JS. Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute Toxoplasma infection and toxoplasmosis. J Clin Microbiol 1993;31:2952-2959.
22. Sabin AB, Feldman HA. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan para-

- site (Toxoplasma). *Science* 1948;108:660-663.
23. Danneman B, Vaughn W, Thulliez P, Remington JS. Differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 1990;28:1928-1933.
 24. Naot Y, Remington J. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii* : use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1980;142:757-766.
 25. Desmonts G, Naot Y, Remington JS. Immunoglobulin M immunosorbent agglutination assay for diagnosis of acute congenital and acquired *Toxoplasma* infections. *J Clin Microbiol* 1981;14:486-491.
 26. Hedman K, Lappalainen M, Seppala I, et al. Recent primary *Toxoplasma* infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis* 1989;159:736-739.
 27. Montoya JG, Huffman HB, Remington JS. Evaluation of the immunoglobulin G test for the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. *J Clin Microbiol* 2004;42:4627-4631.
 28. Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita* 2004;40:81-88.
 29. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, et al. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis* 2001;183:1248-1253.
 30. Wilson M, Remington JS, Clavet C, et al. Evaluation of six commercial kits for detection of human immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 1997;35:3112-3115.
 31. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent development for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004;42:941-945.
 32. Remington JS, Araujo FG, Desmonts G. Recognition of different *Toxoplasma* antigens by IgG and IgM antibodies in mothers and their congenitally infected newborns. *J Infect Dis* 1985;152:1020-1024.
 33. Liesenfeld O, Montoya JG, Tathineni NJ, et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma* immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:140-145.
 34. Reiter-Owona I. Laboratory diagnosis of toxoplasmosis-possibilities and limitations. *J Lab Med* 2005;29:439-445.
 35. Chabbert E, Lachaud L, Crobu L, et al. Comparison of two widely used PCR primer systems for detection of *Toxoplasma* in amniotic fluid, blood and tissues. *J Clin Microbiol* 2004;42:1719-1722.
 36. Filisetti D, Gorcii M, Pernot-Marino E, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: comparison of targets for detection of *Toxoplasma gondii* by PCR. *J Clin Microbiol* 2003;41:4826-4828.
 37. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with PCR test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994;331:695-699.
 38. Costa JM, Pautas P, Ernault F, et al. Real time PCR for diagnosis and follow up of toxoplasma reactivation after allogeneic stem cell transplantation using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *J Clin Microbiol* 2000;38:2929-2932.
 39. Bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirim sistemi, Standart tanı, sürveyans ve laboratuvar rehberi. 4th ed. Ankara; 2005. p.115-116, p.249-250.

MR İle İncelenen Lomber Disklerdeki Difüzyon Değerlerinin Dejenereasyonla Ve Yaşla Olan İlişkisi

The Correlation Of The Diffusion Values In Lumbar Intervertebral Discs With Disc Degeneration And Age

Cisel Yazgan, Simay Kara, Çetin Evliyaoğlu

Kırıkkale Üniversitesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada lomber disklerdeki difüzyon değerlerinin dejenereasyonla ve yaşla olan ilişkisi ADC ölçümleriyle değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Bel ağrısı yakınmasıyla başvuran yaşları 14-64 arasında değişen 50 olguya (24 kadın, 26 erkek) difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme uygulandı. T2 ağırlıklı sagittal görüntülerde dejenere diskler belirlendi. Dejenere diskler hafif ve ağır olarak gruplandırıldı. Her bir disk düzeyi için ADC değerleri ölçüldü. Normal disklerin ortalama ADC değerlerinin anatomik düzeye ve yaşla olan ilişkisi değerlendirildi. Dejenere disklerin ortalama ADC değerleri normal disklerle karşılaştırıldı. Bulgular Mann Whitney testi, Kruskal Wallis testi ve Sperman's korelasyon katsayısıyla analiz edildi.

Bulgular: Ortalama ADC değerleri normal disklerde $1.82 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, dejenere disklerde $1.30 \pm 0.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu ($p < 0.01$). Normal disklerde anatomik düzeye ortalama ADC değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yaşla ortalama ADC değerleri arasında negatif korelasyon yönünden anlamlı ilişki mevcuttu.

Sonuç: Dejenere disklerin ADC değerleri normal disklere göre belirgin olarak azalmıştır. Dejenere disk hastalığının değerlendirilmesinde difüzyon MR görüntüleme son derece faydalı bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: **Difüzyon MRG, dejenereatif disk hastalığı, ADC değeri**

Purpose: To evaluate the correlation of the diffusion values in lumbar intervertebral discs with disc degeneration and age.

Materials and Methods: Diffusion-weighted imaging of the lumbar spine was performed in fifty patients. ADC values were recorded for each disc. All discs were visually as being normal or as showing at least one of two MR findings of degeneration on sagittal T2 weighted images. Mean ADC values of normal discs were compared with those of degenerated discs and were correlated with age and anatomic location. Data were analyzed by using Mann Whitney test, Kruskal Wallis test, and Sperman's correlation statistics.

Results: The mean ADC value was $1.82 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ in normal discs and $1.30 \pm 0.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ in abnormal discs. No a statistically significant dependence of lumbar disc ADC on anatomic location was reported. There was a correlation between age and mean ADC values of lumbar discs.

Conclusion: A statistically significant decrease was seen in the ADC values of degenerated lumbar discs when compared with ADC values of normal discs. Diffusion MR imaging may be useful technique in the evaluation of degenerative disc disease.

Key Words: **Diffusion MRI, degenerative disc disease, ADC value**

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme su moleküllerinin mikroskobik translasyonel hareketlerindeki değişikliklere son derece hassas güncel bir manyetik rezonans (MR) görüntüleme tekniğidir. Dokudaki su difüzyonu 'apparent diffusion

coefficient' (ADC) haritaları üzerinden matematiksel olarak ölçülebilmekte ve dokudaki mikroskobik değişiklikler saptanabilmektedir (1). Yöntem intrakraniyal patolojilerde, özellikle de erken dönem iskeminin değerlendirilmesinde

Başvuru tarihi: 09.06.2008 • Kabul tarihi: 13.01.2009

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Cisel Yazgan
Kırıkkale Üniversitesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı
Tel : (532) 695 28 39
E-posta adresi : yazgancisel@hotmail.com]

yaygın olarak kullanılmakla birlikte son yıllarda MR görüntüleme-deki teknik gelişmeler yöntemin spinal patolojilerde de kullanılmasına olanak sağlamıştır.

İntervertebral disk içindeki difüzyon, gadolinyum kontrast maddenin kullanıldığı MRG çalışmaları veya radyoizotop çalışmalarla gösterilmeye çalışılmıştır (2). Normal ve dejenere disklerin kantitatif çalışmaları T1 ve T2 relaksasyon zamanları ölçülerek uygulanmıştır ancak bu yöntemlerin disk patolojisiyle birlikte görülen biyokimyasal değişiklikleri yansıtmakta çok güvenilir yöntemler olmadığı sonucuna varılmıştır (3). Bu çalışmada lomber disklerdeki difüzyon değerlerinin yaşla ve dejeneratif disk hastalığıyla olan ilişkisi ADC ölçümleriyle değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Eylül 2005-Nisan 2006 tarihleri arasında bel ağrısı yakınmasıyla başvuran 24'ü kadın, 26'sı erkek toplam 50 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşları 14 ile 64 arasında değişmekteydi (ortalama 40). Lomber disk aralıklarına yönelik manyetik rezonans inceleme 1.5 Tesla gücünde MR cihazında (Intera Philips, Eindhoven, the Netherlands) faz dizilimli spinal sargı ile gerçekleştirildi. İnceleme aksiyal planda T2 ağırlıklı turbo spin eko (TSE) (2500/120 msn), sagittal planda T1 (400/11 msn) ve T2 ağırlıklı TSE (3500/120 msn) sekanslar ile gerçekleştirildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüler sagittal planda 'single shot' spin eko ekoplanar MR görüntüleme ile elde edildi (1826/94 msn, kesit kalınlığı:4 mm, kesit aralığı 0.4 mm, FOV: 325 mm, Matrix: 112/256) Difüzyona duyarlı gradyentler üç farklı yönde de (frekans, faz ve kesit belirleme yönlerinde) eş za-

manlı uygulanarak ortalama 'trace' görüntüler elde edildi. Görüntüleme b=0 sn/mm² ve b=400 sn/mm² katsayıları kullanıldı.

Analiz

a) Kalitatif

Konvansiyonel ve difüzyon MR görüntüleri incelendi. Dejeneratif disk hastalığına ait bulgular T2 ağırlıklı sagittal görüntülerde disk yüksekliğinde ve/veya disk intensitesinde azalma olarak belirlendi. Dejenerasyonun derecesine göre diskler hafif ve ağır dejenere olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hafif dejenerasyon yalnızca disk intensitesinde azalma olarak belirlenirken ağır dejenerasyon disk yüksekliğinde ve intensitesinde azalma olarak kabul edildi. T2 ağırlıklı sagittal görüntülerde BOS'a yakın sinyal intensitesine sahip intervertebral diskler normal olarak değerlendirildi. Her bir disk düzeyi için dejeneratif disk hastalığının varlığı ve derecesi kaydedildi.

b) Kantitatif

Tüm disk düzeyleri için disk merkezinde nükleus pulposusu içerecek şekilde bir alan çizdirildi (ROI: Region of interest) (Şekil 1). ROI 35-50 mm² olarak seçildi. ADC değerleri beş lomber disk düzeyi için ayrı ayrı ölçüldü, ortalama ADC değerleri her bir düzeyde diğer düzeylerle ve yaşla karşılaştırıldı. Dejenere disklerdeki ortalama ADC değerleri, hafif ve ağır olmak üzere

re kendi içinde ve normal görünen disklerdekiyle karşılaştırıldı.

İstatiksel analiz

Dejenere disklerle normal görünen disklerin ortalama ADC değerleri Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı. Normal disklerde anatomik düzeyle ortalama ADC değerleri arasındaki ilişki Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Hafif ve ağır dejenere disklerin ortalama ADC değerleri arasındaki ilişki yine Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Ortalama ADC değerleriyle yaş arasındaki ilişki Sperman's korelasyon katsayısıyla belirlendi.

Bulgular

Elli olguda toplam 239 intervertebral disk değerlendirildi. Suseptibilite artefaktı ve disk aralığının ölçüm yapılamayacak kadar dar olması sebebiyle 11 disk değerlendirme dışı bırakıldı. İkiyüzotuzdokuz intervertebral diskin 144'ü normal olarak değerlendirilirken 95'i dejeneratif disk hastalığı bulgularından bir ya da ikisine sahipti. Dejenere disklerden 14'ü ağır dejenerasyon bulgularına sahipken 81'i hafif dejenere olarak sınıflandırıldı. Dejenerasyon en fazla L4-L5 düzeyinde tespit edildi. Dejenerasyonun en az görüldüğü düzey ise L1-2 intervertebral diskiydi. Her bir disk düzeyi için dejeneratif disk hastalığı prevalansı tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: Anatomik düzeylere göre dejeneratif disk hastalığı prevalansı

Disk düzeyi	Sinyal intensitesinde azalma %	Sinyal intensitesinde ve disk yüksekliğinde azalma %
L1-2	12.0	0.0
L2-3	26.0	2.0
L3-4	26.5	2.0
L4-5	52.1	16.7
L5-S1	57.1	9.5

Ortalama ADC değeri tüm diskler için $1.76 \pm 0.29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ (\pm standard deviasyon) olarak bulundu. Normal görünen 144 disk için bu değer $1.82 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ iken dejenerasyon bulgusuna sahip 95 diskte bu değer belirgin azalmıştı ($1.30 \pm 0.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) ($p < 0.001$). Her bir disk düzeyi için ortalama ADC değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hafif ve ağır dejenere disklerin ortalama ADC değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

jeneratif disk hastalığı arasındaki ilişkiyi ADC ölçüleriyle kantitatif olarak değerlendirmek mümkündür.

Diske yönelik difüzyon görüntüleme ve ADC ölçümleri ilk kez Kerttula ve arkadaşları tarafından sadece normal disklerin çalışmaya dahil edildiği 18 asemptomatik genç olguda gerçekleştirildi (7). Çalışmamızda dejenere disklerdeki ortalama ADC değerlerinin normal disklerle göre daha düşük olduğu

benzerlik göstermekteydi ($1.27 - 1.90 \times 10^{-3}$) (7,8). Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda difüzyon ağırlıklı görüntülerde parsiyel volüm etkisini azaltmak için sagittal plan tercih edildi. Ayrıca sagittal plan ROI nin nükleus pulposus santraline yerleştirilmesinde de kolaylık sağladı.

Yine suseptibilite artefaktlarına daha az duyarlı olan 'multi shot' spin eko tekniğinin kullanıldığı Kealey ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada normal görünen disklerdeki ADC değerleri bizim sonuçlarımızdan yüksekti ($1.97 \times 10^{-3} - 2.46 \times 10^{-3}$) (10). Bu çalışmadakiyle ortalama ADC değerlerimiz arasındaki farkın kullanılan difüzyon tekniklerinin farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Beyin difüzyon çalışmalarında daha yüksek b değeri kullanılmakla birlikte sinyal gürültü oranının optimizasyonu için spinal çalışmalarda daha düşük b değerleri tercih edilmiştir. TE nin uzun olması ve disklerin yüzeyel yapılar olmaması yine de sinyal gürültü oranının düşük olmasının sebepleridir. Çalışmamızda seçtiğimiz b değeri ($b=400$) diğer çalışmalarla yakınlık göstermekteydi ($b=250, 400, 500$). Diğer bir neden de teknik parametrelerle ilişkili olmayan inceleme zamanıdır. Paaanen ve arkadaşları diurnal ritmin disk intensitesinde %25 kadar bir artışa neden olabileceğini bildirdiler (11). Bizim çalışmamızda uygulama esnasında bu durum gözönünde bulundurulmadı.

Çalışmamızda yine Kealey ve arkadaşları tarafından farklı olarak lomber disklerde anatomik düzeyle ortalama ADC değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Araştırmacılar daha üst seviyelerdeki disklerin daha alt seviyelerdekilere göre daha yüksek ADC değerlerine sahip olduklarını ve bu sonucun da kendi çalışmalarındaki dejeneratif disk hastalığı

Tablo 2: Normal ve dejenere disklerde anatomik düzeylere göre ortalama ADC değerleri

Disk düzeyi	Tüm diskler ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	Normal diskler ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	Dejeneratif diskler ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)
L1-2	1.76 ± 0.29	1.82 ± 0.20	1.30 ± 0.47
L2-3	1.72 ± 0.30	1.83 ± 0.20	1.45 ± 0.37
L3-4	1.72 ± 0.33	1.80 ± 0.28	1.50 ± 0.35
L4-5	1.44 ± 0.58	1.85 ± 0.29	1.25 ± 0.59
L5-S1	1.39 ± 0.52	1.81 ± 0.29	1.18 ± 0.48

\pm : standart sapma

Normal disklerde anatomik düzeyle ortalama ADC değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Yaş ile her düzeyin ortalama ADC değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r = 0.40, r = 0.65, r = 0.46, r = 0.48, r = 0.40$ sırasıyla).

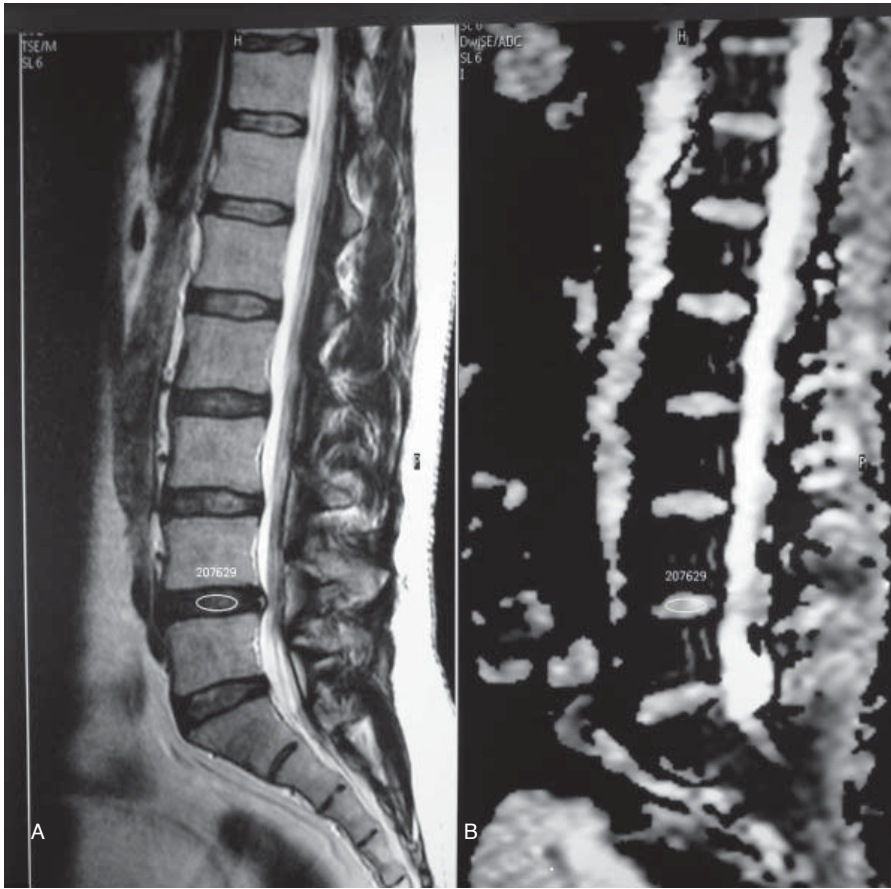
Tartışma

Avasküler yapılar olan intervertebral disklerin beslenmesi çevre dokulardan moleküler difüzyon yoluyla gerçekleşir (4). Dejeneratif disk hastalığının kesin nedeni bilinmemekle birlikte bugüne kadar yapılan birçok çalışmada mekanik stres ve azalmış nutrisyonel difüzyonun dejeneratif disk hastalığının açıklanmasında önemli bir etken olabileceği gösterilmiştir (5,6).

Yeni bir teknik olan difüzyon görüntüleme ile su moleküllerinin difüzyonu hakkında bilgi edinmek ve difüzyondaki değişikliklerle de-

görölmüştür. Erken disk dejenerasyonu ekstrasellüler sıvı kaybı ve proteoglikan içeriğindeki değişikliklerle karakterizedir ve matriks içeriğindeki bu değişim diskin metabolik desteğinin bozulmasıyla sonuçlanır (6). Ekstrasellüler sıvı kaybı, azalmış difüzyonun ve düşük ADC değerlerinin nedenidir. Günümüze kadar yapılan bazı çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak ağır dejenerasyon bulgusuna sahip disklerde normal veya yükselmiş ADC değerleri bildirildi (8). Bu araştırmacılar disk dejenerasyonunun yalnızca azalmış nutrisyonel difüzyonla ilişkili olmadığını, genetik ve çevresel faktörler gibi birçok faktörün etkili olabileceğini söylediler. Chiu ve arkadaşları tarafından yapılan kadavra çalışmasında ise ADC değerlerindeki bu artışın annüler yırtıklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (9).

Normal görünen disklerdeki ortalama ADC değerleri çalışmamızda, 'single shot' spin eko tekniğinin kullanıldığı önceki çalışmalarla



Şekil: Sagittal T2 ağırlıklı görüntüde (A) L4-5 diski düzeyinde sinyal kaybı ve ADC haritasında (B) bu düzeyde ROI'nin lokalizasyonu izlenmekte.

prevalansıyla uyumlu olduğunu bildirdiler (10).

Kurunlahti ve Kealey, çalışmamıza benzer şekilde disk dejenerasyonunun derecesiyle ortalama ADC değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirdiler (8,10). Diskin su içeriğindeki azalma bir süre sonra diskte yükseklik kaybına neden olur ve metabolit-

lerin hareket mesafesi kısalmır. Bu da çalışmamızdaki gibi ADC değerlerinin disk dejenerasyonu ile orantılı bir şekilde azalmamasının bir nedeni olabilir.

Çalışmamızda yaşla ortalama ADC değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu yani normal disklerde yaşla birlikte ADC değerlerinin azaldığı saptandı. Normal yaşlan-

bar spine. Potential for investigations of water content and biochemical composition. Spine 1995; 20:2358-2366.

4. Holm S, Maroudas A, Urban JP, Seltam G, Nachemson A. Nutrition of the intervertebral disc: solute transport and metabolism. Connect Tissue Res 1982; 8:101-119.
5. Buckwalter JA. Ageing and degeneration of the human intervertebral disc. Spine 1995; 20:1307-1314.

ma süreciyle birlikte vertebral son plaklarda görülen değişiklikler permeabilitede ve sonuç olarak difüzyonda azalmaya sebep olur.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları da mevcuttu. Ortogonal gradyent methodunun kullanıldığı önceki çalışmalarda üç yönde yapılan ADC ölçümleri arasında minimal de olsa farklılıklar tespit edilmiştir (7,8,12). Araştırmacılar disk içindeki bu anizotropik difüzyonun doğru olarak ölçülebilmesi için difüzyon tensor metodunun kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirdiler. Kliniklerimizde bu teknik mevcut olmadığı için çalışmamızda anizotropik difüzyon değerlendirilemedi.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin intervertebral disklerdeki uygulamaları son derece yeni olmakla birlikte birçok teknik problemi de beraberinde getirmektedir. Hem 'EPI' sekansının suseptibilite artefaktlarına oldukça duyarlı olması hem de disk önündeki aortik pulsasyon ve BOS akımı artefaktları nedeniyle bu alanda tekniğin kullanımını sınırlamaktadır.

Sonuç olarak, difüzyon MR görüntüleme dejeneratif disk hastalığının değerlendirilmesinde başarıyla uygulanabilen non-invazif bir tekniktir. Yöntemin gelişmesi için teknik gelişmelere ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. LeBihan D, Breton E, Aubin M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 1986; 161:401-407.
2. Akansel G, Haughton VM, Papke A. Diffusion into human intervertebral discs studied with MR and gadoteridol. AJNR 1997; 18:443-445.
3. Boss N, Boesch C. Quantitative magnetic resonance imaging of the lumbar spine. Potential for investigations of water content and biochemical composition. Spine 1995; 20:2358-2366.
4. Holm S, Maroudas A, Urban JP, Seltam G, Nachemson A. Nutrition of the intervertebral disc: solute transport and metabolism. Connect Tissue Res 1982; 8:101-119.
5. Buckwalter JA. Ageing and degeneration of the human intervertebral disc. Spine 1995; 20:1307-1314.
6. Horner HA, Urban JP. Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc. Spine 2001; 26:2543-2549.
7. Kerttula II, Jukka PT, Tervonen O, Iikka JI, Koivula A, Oikarinen JT. Apparent diffusion coefficient in thoracolumbar intervertebral discs of healthy young volunteers. J Magn Reson Imaging 2000; 12:255-260.
8. Kurunlahti M, Kerttula L, Jauhiainen

- J, Karppinen J, Tervonen O. Correlation of diffusion in lumbar intervertebral discs with occlusion of lumbar arteries: a study in adult volunteers. *Radiology* 2001; 221:779-786.
9. Chiu EJ, Newitt DC, Segal MR, Hu SS, Lotz JC, Majumdar S. Magnetic resonance imaging measurement of relaxation and water diffusion in human intervertebral disc under compression in vitro. *Spine* 2001; 26:437-444.
10. Kealey SM, Aho T, DeLong D, Barboriak DP, Provenzale JM, Eastwood JD. Assessment of apparent diffusion coefficient in normal and degenerated intervertebral lumbar discs: initial experience. *Radiology* 2005; 235:569- 574.
11. Paajanen H, Lehto I, Alanen A, Erkin-talo M, Komu M. Diurnal fluid changes of lumbar discs measured indirectly by magnetic resonance imaging. *J. Orthop. Res* 1994; 12:509-514.
12. Kerttula L, Kurunlahti M, Jauhiainen J, Koivula A, Oikarinen J, Tervonen O. Apparent diffusion coefficients and T2 relaxation time measurements to evaluate disc degeneration. *Acta Radiol* 2001; 42:585-592.

Renal Invasion Of Hepatocellular Carcinoma: Report Of A Case

Renal İnvazyon Gösteren Hepatosellüler Karsinoma : Olgu Sunumu

Nuray Haliloğlu, Ayşe Erden

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Local recurrences or metastases may occur after curative treatment of hepatocellular carcinoma. In this report a 47-year-old man with intrahepatic recurrences and extrahepatic growth of hepatocellular carcinoma invading inferior vena cava, right adrenal gland and right kidney following surgery is described. Emphasis is placed on the MR imaging findings of renal invasion which is thought to be involved by local route.

Key Words: **hepatocellular carcinoma**

Hepatosellüler karsinomada küratif tedavilerden sonra lokal nüks ya da uzak metastazlar ortaya çıkabilmektedir. Bu yazıda cerrahi tedaviden sonra intrahepatik rekürrensini yanı sıra inferior vena cava, sağ adrenal bez ve sağ böbreğe invazyona neden olan ekstrahepatik tümör gelişiminin saptandığı 47 yaşında bir hasta sunulmakta ve özellikle direk invazyona ikinci olarak değerlendirilen renal tutulumun MR görüntüleme bulguları vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: **hepatosellüler karsinoma**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary tumor of the liver. Partial liver resection and orthotopic liver transplantation may be the curative treatment methods for masses limited to the liver. Extrahepatic metastases are usually associated with the advanced disease and there are only palliative treatment choices such as chemotherapy or transcatheter chemoembolization for these patients (1,2). Extrahepatic tumor growth with direct invasion of adjacent structures is rarely reported in the literature (3-9). Inadequate assessment before surgery, preoperatively missed occult tumors, insufficient therapy, insufficient tumor resection or the aggressive nature of the tumor may lead to early recurrence after treatment. In this report we aimed to present a case of recurrent HCC manifesting with paracaval tumor growth and local-

ly invading the right adrenal gland and right kidney and to describe the MR imaging (MRI) findings of extrahepatic involvement.

Case

A 47-year-old man with previously diagnosed and operated recurrent HCC was referred to our MRI section in order to depict the current status of the tumor. In the retrospective evaluation of his medical records we found out that he had been diagnosed as moderately differentiated HCC due to chronic viral hepatitis in May 2001. Because the mass was limited to the right lobe, partial hepatectomy was performed in June 2001. He was under follow-up in an outside medical center for about 3 years and as hepatic recurrence had occurred at

Received: 05.03.2008 • Accepted: 08.12.2008

Corresponding author

Uzm. Dr. Nuray Haliloğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı
Phone : +90 (312) 595 67 81
E-mail address : nurayunsal2@hotmail.com

the end of the first year he underwent transcatheter chemoembolisation for 3 times. On the first MRI we performed, besides the multiple recurrent intrahepatic masses, an extrahepatic retrocaval tumor tissue which partially invaded the inferior vena cava (IVC) (Figure 1) was depicted. The lesion was extending inferiorly to the medial aspect of the kidney. Tumor thrombus in the portal vein branches were also present. As the tumor

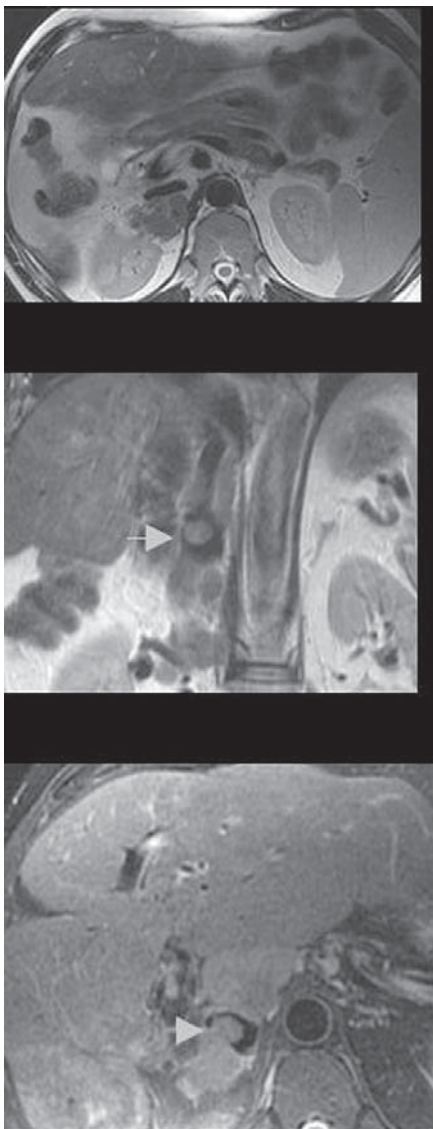


Figure 1. Retrocaval tumor tissue is seen on T2 weighted axial image (A). Partial invasion of IVC is visible on T2-weighted coronal (B) and fat suppressed T2-weighted axial (C) images (arrows).

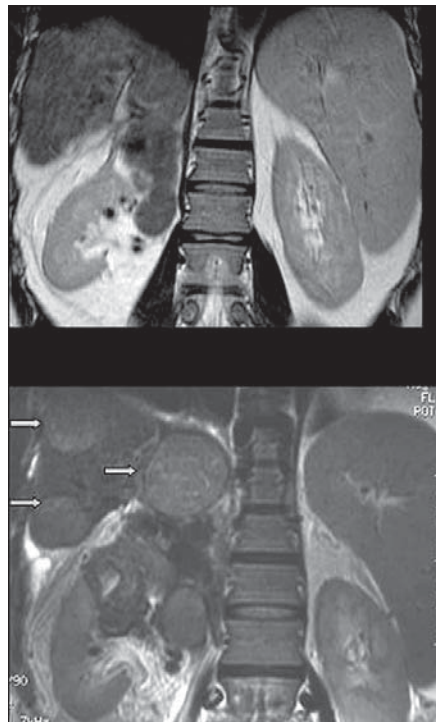


Figure 2. T2-weighted coronal images. The extrahepatic tumor neighbouring the kidney (A) has progressed to invasion (B). Also note the growth in intrahepatic masses (arrows).

was in an advanced stage, despite the palliative treatment the patient continued to deteriorate. In a 1-year follow-up period under palliative therapy, both the intrahepatic and extrahepatic masses were progressed by size and renal invasion had occurred (Figure 2). The kidney masses were not as usually expected in metastatic HCC. The retrocaval tumor originating from the caudate lobe had occupied the place of IVC and invaded the right

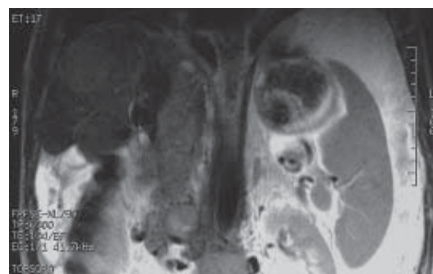


Figure 3. On T2-weighted coronal image the anatomic region of IVC has been occupied by the extrahepatic tumor. The right adrenal gland is thought to be invaded since it is not visualized on none of the sequences.

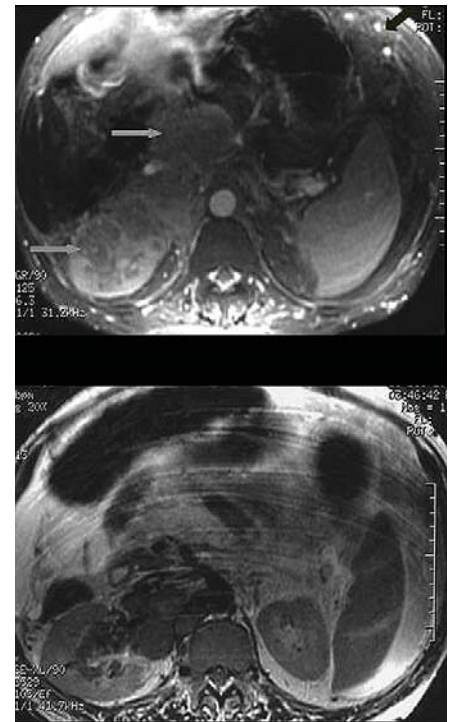


Figure 4. Both the parenchyma and the sinus of the right kidney is invaded by HCC. On the portal venous stage of the multiphase MRI (A) the contrast medium in the masses is washed out (arrows). Also note collateral veins in the abdominal walls (black arrow). The invasion of the right renal hilum is obvious on T2-weighted axial image (B).

kidney from both the parenchyma and the renal sinus (Figures 3,4). The right renal vein was hardly visible as it was displaced by the tumor at the level of the renal hilum. We believe that this was a direct invasion of the kidney by the hepatic mass following paracaval route.

Discussion

HCC is known as an aggressive tumor. Nevertheless as it frequently develops in cirrhotic liver parenchyma and patients with chronic liver diseases are usually under follow-up, at the time of diagnosis metastases are usually not present. As the diagnostic and the treatment methods of HCC have been improving, the survival rate of the patients has

prolonged and the metastases are seen more commonly. The prognosis of extrahepatic metastases is quite poor with a 1-year survival rate of 24.9% (10). Metastases can follow the hematogenous or lymphatic routes or direct invasion may occur. The most frequent metastatic sites of HCC are known as lung, regional lymph nodes and the skeletal system (1,2,10). Renal metastases are usually bilateral, multiple, small lesions in which tumor cells reach the kidneys by bloodstream. Also retroperitoneal masses neighbouring the kidney may occur due to the dropped tumor cells (1). Brain metastases are not frequent and they are usually hemorrhagic deposits manifesting with stroke-like symptoms (11). Rare metastatic sites of HCC, like uterus and psoas muscle have also been described (12,13). Ho et al reported a case of biopsy proven extrahepatic lymph node metastases following more than 5 years after liver transplantation which mimicked lymphoproliferative disorder (14). Therefore patients must be carefully examined before and after the therapy. As well as local recurrences, distant metastases even in unexpected sites should be considered in the follow-up peri-

od. Nevertheless it should be kept in mind that rare metastatic sites of HCC (like brain and gastrointestinal tract) are almost never the initial manifestations of extrahepatic metastases (2). The patient we present here had undergone surgical resection but recurrence had occurred in a year with progression to extrahepatic disease.

Extrahepatic growth of HCC (pedunculated HCC) is seen approximately 0.24%-3 % of the cases and the long-term prognosis of this form is quite poor (6). It can be defined as a protruding mass on the surface of the liver with a risk of spontaneous rupture (6,15). Besides peritoneal implantation due to the rupture, direct invasion of the adjacent structures may occur. Okuda et al have described 7 cases with extrahepatic growth of HCC involving the right adrenal gland in 2 of which the tumor was adherent to the right kidney (15). As the right lobe of the liver and right adrenal gland get closer with the increasing age which is more prominent in cirrhotic patients, some of the right sided adrenal metastases may be due to extrahepatic tumor growth (7).

As far as we are concerned there is no such a case in the literature describing extrahepatic tumor growth invading inferior vena cava, adrenal gland and the kidney at the same time. When the patient was referred to us his performance status was low and he refused further investigations to detect distant metastases. As the diagnosis and initial therapies were performed in an outside clinic we could not demonstrate the preoperative nature or the operability of the tumor and determine the technique of the surgery. Therefore we could not describe the cause of early recurrence and aggressive progression. The extension of the neoplastic tissue in this case is predominately towards to the hilum and the sinus of the right kidney. Although this appearance suggested the venous invasion, the direction of bloodstream regarding to the site of the primary tumor was inconsistent for thrombotic material to lodge in the renal vein. Inferior vena cava has been reported to be a route for pulmonary metastases of HCC via right atrium (10). Thus, we considered local invasion inferiorly into the kidney rather than hematogenous spread.

REFERENCES

- 1) Hong SS, Kim TK, Sung K, Kim PN, Ha HK, Kim Ay, et al. Extrahepatic spread of hepatocellular carcinoma: a pictorial view. *Eur Radiol* 2003;13:874-882.
- 2) Katyal S, Oliver III JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000;216:698-703.
- 3) Fujii K, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yuasa N, et al. Complete resection of hepatocellular carcinoma with direct invasion to the stomach remnant. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:441-444.
- 4) Cho A, Ryu M, Ochiai T. Successful resection, using pancreas-sparing duodenectomy, of extrahepatically growing hepatocellular carcinoma associated with direct duodenal invasion. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:393-396.
- 5) Maruyama A, Murabayashi K, Hayashi M, Nakano H, Isaji S, Uehara S, et al. Hepatocellular carcinoma complicated by gastrointestinal hemorrhage caused by direct tumor invasion of stomach. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;1:90-93.
- 6) Kurachi K, Suzuki S, Yokoi Y, Okumura T, Inaba K, Igarashi T, et al. A 5-year survivor after resection of peritoneal metastases from pedunculated-type hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2002;37:571-574.
- 7) Mashfigul AS, Tan YM, Thng CH, Cheow PC, Chung YF, Chow PK, et al. Pedunculated HCC or adrenal metastasis: a diagnostic conundrum. *Singapore Med J* 2007;48:50-52.
- 8) Ong JCA, Chow PKH, Chan WH, Chung AYE, Thng CH, Wong WK. Hepatocellular carcinoma masquerading as a bleeding gastric ulcer: a case report and a review of the surgical management. *World J Gastroenterol* 2007;13:4523-4525.
- 9) Park MS, Kim KW, Yu JS, Kim MJ, Yoon SW, Chung KW, et al. Radiologic fin-

- dings of gastrointestinal tract involvement in hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:95-101.
- 10) Natsuizaka M, Omura T, Anaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1781-1787.
- 11) Seinfeld J, Wagner AS, Kleinschmidt BK. Brain metastases from hepatocellular carcinoma in US patients. *J Neuro Oncol* 2006;76:93-98.
- 12) Ryo E, Sato T, Takeshita S, Ayabe T, Tanaka F. Uterine metastasis from hepatocellular carcinoma: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1894-1896.
- 13) Wu MH, Wu YM, Lee PH. The psoas muscle as an unusual site for metastasis of hepatocellular carcinoma: report a case. *Surg Today* 2006;36:280-282.
- 14) Ho SGF, Phillips AJ, Browne RFJ, Munk PL, Legiehn GM, Yoshida EM, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation mimicking post-transplantation lymphoproliferative disorder. *Austral Radiol* 2005;49:315-318.
- 15) Okuda K, Arakawa M, Kubo Y, Sakata K, Kage M, Iwamoto S, et al. Right-sided pedunculated hepatocellular carcinoma: a form of adrenal metastasis. *Hepatology* 1998;27:81-85.

Yenidoğanda Antenatal Olarak Tanısı Konmuş Over Kistinin Postnatal Yönetimi

Postnatal Management Of Antenatal Diagnosed Ovarian Cyst In A Newborn

Ahmet Bolat, Ömer Erdeve, Murat Kocaoğlu, Serdar Ümit Sarıcı

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Neonatal overlerde küçük boyutlarda kist saptanması sık ve normal bir bulgudur. 2 cm'den büyük ise patolojik olarak kabul edilir. Postnatal takipte kist boyutlarında gerileme gözlenmemesi durumunda cerrahi işlem önerilmektedir. Bu yazıda, antenatal tanı almış over kistli bir yenidoğan sunularak neonatal over kistlerinde tanı, takip ve tedavinin tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: **Neonatal, over kisti, takip**

Small sized ovarian cysts in neonatal ovary is a common and normal finding. If it is bigger than 2 cm, it is accepted as pathologic. If any regression in size of the ovarian cyst is not observed on follow-up, surgical intervention is suggested. Herein, a newborn who was born with antenatally diagnosed ovarian cyst is presented and it is aimed to discuss the diagnosis, follow-up and management of neonatal ovarian cysts.

Key Words: **Neonatal, ovarian cysts, management**

Neonatal overlerde küçük boyutlarda kist saptanması sık ve normal bir bulgudur; 2 cm'den büyük ise patolojik olarak kabul edilir (1). Çapları 1-7 mm olan yenidoğan over kistlerinin, anneye ait plasental koryonik gonadotropin (HCG) hormonunun aşırı salgılanması veya plasentanın HCG'ye olan aşırı duyarlılığı sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Maternal diyabet, toksemi, Rh uyumsuzluğu gibi nedenlerle plasental HCG salgılanmasının artması; yenidoğan overlerinde büyüme ve kist oluşma riskini artırmaktadır. Bu teoriye dayanak olarak doğum sonrasında bu kistlerin gerilemesi gösterilir (1,2).

Bu yazıda, antenatal tanı almış over kistli bir yenidoğan sunularak neonatal over kistlerinde tanı, takip ve tedavinin tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu

Otuz yedi yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 2. yaşayan olarak 2650 g ağırlığında normal vajinal yol ile 37 gebelik haftasında doğan kız bebek, antenatal olarak belirlenmiş abdominal kistik yapı nedeniyle doğum salonunda değerlendirildi. Öz geçmişinde, annenin gebeliğinin takipli olduğu ve gebeliğinin 32. haftasında yapılan fetal ultrasonografik değerlendirmede overden köken alan abdominal kistik yapı saptandığı öğrenildi. Gebeliğin son 5 haftalık takibinde bu kistik yapının gerilemediği, aksine abdomende daha geniş yer kaplayarak 75x55x56 mm boyutlarına ulaştığı bildirildi. Doğum salonunda değerlendirilen bebeğin fizik muayenesinde abdominal distansiyon haricinde patolojik bulgu tespit edilmedi (Şekil 1). Hasta etiolojisinin aydınlatılması amacıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

Başvuru tarihi: 26.04.2008 • Kabul tarihi: 08.12.2008

İletişim

Ahmet Bolat
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Tel : (312) 304 12 74
E-posta adresi : ahmetbolat78@myynet.com



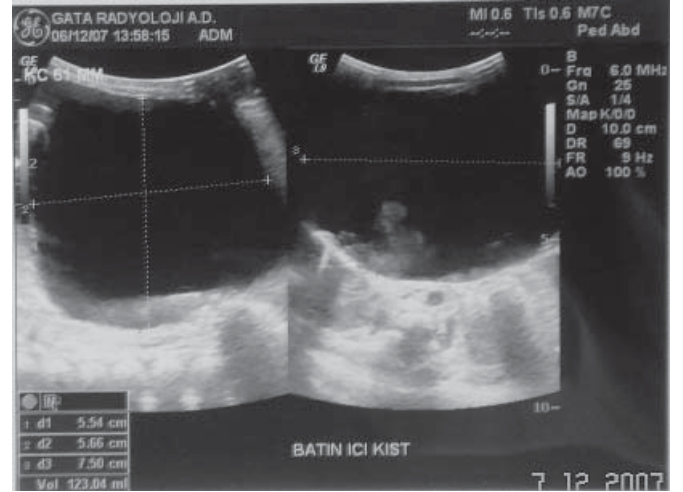
Şekil 1. Hastanın fizik muayenesinde göbek çevresinde belirgin abdominal distansiyon gözlemlendi.

Hastanın laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde tam kan parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve serum elektrolitleri (Na, K, Ca) normaldi. Abdominal ultrasonografide; batında 65x50x65 mm boyutlarında, posterior duvarda polipoid çıkıntısı olan, kanlanma artışı göstermeyen ve batında tüm yapıları itmiş masif kistik lezyon olduğu rapor edildi (Şekil 2). Çocuk Cerrahisi ile konsülte edilen hastanın batın tomografisi çekildi. Tomografide orta hilus düzeyinden başlayıp, mesane seviyesine kadar devam eden düzgün sınırlı, ince duvarlı kistik lezyon rapor edildi (Şekil 3). Hasta konservatif yaklaşımla takibe alındı. 1 ay sonra yapılan kontrol ultrasonografisinde kist

boyutunun gerilemeye başlaması nedeniyle (62x50x62 mm) hastanın yakın izlenmesi ve gerekirse laparoskopi yapılması planlandı. Hasta 4 aylıkken yapılan ultrasonografisinde kist boyutunun büyümüş olduğu tespit edilmesi üzerine (72x48x69 mm) hastaya eksploratris laparoskopi ve laparotomi işlemi yapıldı, over dokusu korunarak kist dokusu eksizeyonu uygulandı. Hastanın takiplerinde komplikasyon gelişmedi.

Tartışma

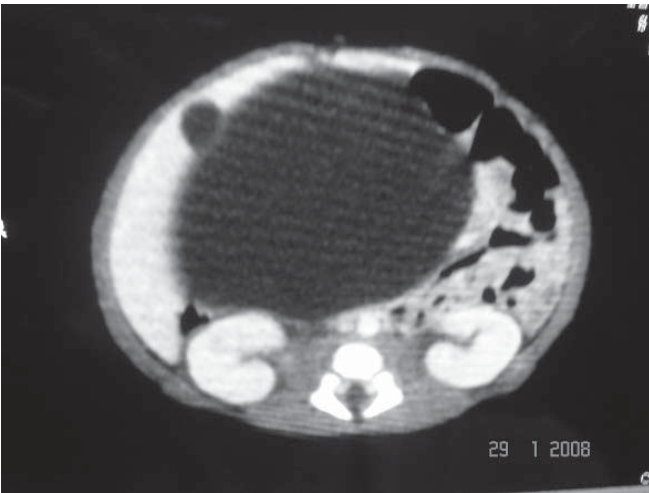
Hastanın abdominal ultrasonografisi ve tomografi sonuçları neonatal over kisti ile uyumluydu. Neonatal over kisti tedavisi geniş olmayan serilere dayanmaktadır. Luzzato ve ark. antenatal tanı alan 27 over kisti içeren bir seri bildirmişlerdir. Bu hastalardan 20'si konservatif olarak takip edilmiş, 2'si büyük boyutları nedeniyle aspire edilmiş, 5'ine cer-



Şekil 2. Hastanın abdominal ultrasonografisinde karın içi yaygın yer kaplayan kistik lezyon mevcuttur.

rahi işlem uygulanmıştır. Bir yıl boyunca yapılan konservatif takip sırasında 7 adet basit kistin tamamı, 13 adet kompleks kistin 10 tanesinin gerilediği bildirilmiştir (3). Meta-analitik bir çalışmada antenatal tanı alan 420 over kisti vakası incelenmiştir. Bu vakalarda kist çapı 5 cm'den küçük olanların %98'inin spontan gerilediği, çapı 5 cm'den büyük kistlerin %93'ünde komplikasyonlar geliştiği gösterilmiştir (4).

Neonatal over kistlerin en sık komplikasyonları; kitle basısı, torsiyon ve hemorajidir. Beş cm'den büyük kistler torsiyon riski nedeniyle perkütan olarak aspire edilebilir. Yenidoğan döneminde kist aspirasyonu güvenli ve minimal invaziv olarak görünmektedir. Cerrahi işlem neonatal kistlerin tedavisinde ilk seçenek değildir, bu işlem akut batın bulguları olan, aspirasyon sonrası tekrarlayan veya 4-6 aylık dönemde gerileme olmayan asemptomatik kompleks kistlerde uygulanabilir (5,6). Çoğu araştırmacı çapı 5 cm'nin üzerindeki kistlere cerrahi işlemin gerekli olduğunu bildirmekte ve çapı 5 cm'nin altında olan kistlere takip önermektedir (1-3). Bazı araştırmacılar ise torsiyon riski nede-



Şekil 3. Abdominal tomografisinde düzgün konturlu kistik yapının boyutu 65x82x60 mm olarak ölçüldü.

niyle çapı 4 cm'nin üzerinde olan kistlere cerrahi müdahale ve çapı 4 cm'nin altında olan kistlere takip önermektedir (7). Biz de hastamızı kist boyutu açısından yakın takip ettik ve kist boyutunda gerileme olmaması nedeniyle elektif şartlarda laparoskopi uyguladık. Laparoskopi, minimal invaziv bir cerrahi işlem olduğu için neonatal over kistlerinde güvenle uygulanabilir. Esposito ve ark. laparoskopi uyguladıkları 22 neonatal over

kisti vakası rapor etmişler, bunlarda komplikasyon gelişmediğini ve uzun dönem ultrasonografik kontrollerinin normal olduğunu bildirmişlerdir (8). Yenidoğan over kistin cerrahi tedavisinde laparoskopi yapılamayan durumlarda transumbilikal cerrahi işlemin de iyi bir alternatif olduğu gösterilmiştir (9). Bizim olgumuzda cerrahi kararı alınmış ve takibinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Sonuç olarak, abdominal kistik kitle ile doğan bir yenidoğanda bu kitlenin overe ait olabileceği, dikkatli ve yakın gözlem ile herhangi bir girişimde bulunmadan kist boyutlarında kendiliğinden küçülme izlenebileceği göz önüne alınmalı, takiplerde kist boyutlarında ilerleme olması durumunda ise cerrahi işlem uygulanması gerektiği bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chiaramonte C, Piscopo A, Cataliotti F. Ovarian cysts in newborns. *Pediatr Surg Int* 2001;17:171-74.
2. Meitzer I, Levy A, Katz M, et al. Fetal ovarian cysts: prenatal ultrasonographic detection and postnatal evaluation and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:874-8.
3. Luzzatto C, Midrio P, Toffolutti T, et al. Neonatal ovarian cysts: management and follow-up. *Pediatr Surg Int* 2000;16:56-9.
4. Slodki M, Respondek-Liberska M. Fetal ovarian cysts-420 cases from literature-metaanalysis 1984-2005. *Ginecol Pol* 2007;78(4):324-8.
5. Kessler A, Nagar H, Graif M, et al. Percutaneous drainage as the treatment of choice for neonatal ovarian cysts. *Pediatr Radiol* 2006;36(9):954-58.
6. Strickland JL. Ovarian cyst in neonates, children and adolescents. *Curr Op Obstet Gynecol* 2002;14:459-65.
7. Comperatto C, Giudici S, Coccia ME, et al. Fetal and neonatal ovarian cysts: what's their real meaning? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32(2):123-5.
8. Esposito C, Garipoli V, Di Matteo G, et al. Laparoscopic management of ovarian cysts in newborns. *Surg Endosc* 1998;12:1152-4.
9. Lin JY, Lee ZF, Chang YT. Transumbilical management of neonatal ovarian cysts. *J Pediatr Surg* 2007;42(12):2136-9.

Pankreatoblastom; Erişkinde Nadir Pankreas Tümörü

Pancreatoblastoma; A Rare Tumour In An Adult Patient

Hasan Yiğit, Pelin Öztekin, Mahmut Kacar, Uğur Koşar

S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Çocukluk yaş grubunun nadir görülen tümörlerinden olan pankreatoblastom erişkin yaş grubunda oldukça nadir olup literatürde bildirilen erişkin olgu sayısı 20'nin altındadır. Çalışmamızda bir erişkin pankreatoblastom olgusuna ait ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları sunulmaktadır. İnvazyondan çok bası etkisine neden olması, kistik-solid komponentler içermesi ve çok büyük boyutlara ulaşması lezyonun ön plana çıkan özelliklerini oluşturmaktadır. Kitlenin 25cm'ye ulaştığı olgumuz bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar literatürde bildirilmiş en büyük boyutlu lezyonlardan biridir.

Anahtar Kelimeler: **Pankreatik Neoplazmlar, Ultrasonografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Spiral Bilgisayarlı Tomografi**

Pancreatoblastoma is a rare tumor in childhood. It's even rarer in adults with less than 20 cases reported in the literature. We report ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging findings of pancreatoblastoma in an adult case. The key features of the lesion are; the presence of a mass effect more prominent than invasion, its internal structure consisting of cystic and solid components, and its preponderance of reaching to very big dimensions. In our case the mass has reached 25 cm in diameter, and to the best of our knowledge, this is one of the biggest pancreatoblastoma cases reported in the literature.

Key Words: **Pancreatic Neoplasms, Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging, Spiral Computed Tomography,**

Çocukluk yaş grubunun nadir görülen tümörlerinden olan pankreatoblastom erişkin yaş grubunda oldukça nadir olup literatürde bildirilen erişkin olgu sayısı 20'nin altındadır (1,2). Çalışmamızda bir erişkin pankreatoblastom olgusuna ait ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları sunulmaktadır. Olgumuz bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar literatürde bildirilmiş en büyük boyutlu lezyonlardan biridir.

ar bulgularında özellik yoktu. Radyolojik incelemelerin öncesinde mide ülseri ön tanısı ile gerçekleştirilen endoskopide evre 1 özefajit, alt özefajiyal sfinkter gevşekliği ve eritematöz gastrit saptandı.

US incelemesi 3.5-5 MHz konveks abdominal proba gerçekleştirildi. US'de epigastrik düzeyden başlayarak üst batını büyük oranda dolduran, çevre organlarda belirgin bası ve yer değiştirmeye neden olan, dev boyutta semisolid kitle lezyonu saptandı (Şekil 1). Kistik komponentlerin yoğun granüler ekolar ve internal septasyonlar içerdiği dikkati çekmekteydi. Solid komponentler içerisinde renkli Doppler US ile internal vaskülarizasyon saptandı.

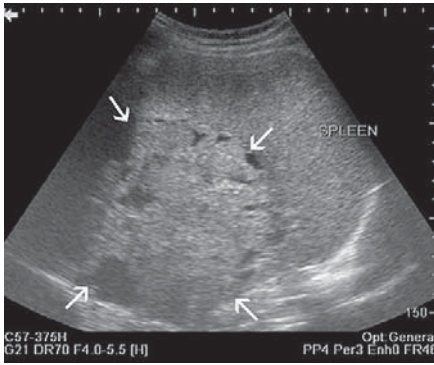
Başvuru tarihi: 15.06.2008 • Kabul tarihi: 08.12.2008

İletişim

Uzm. Dr. Hasan Yiğit
S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği
Tel : (312) 595 37 00
E-posta adresi : hayigit@hotmail.com

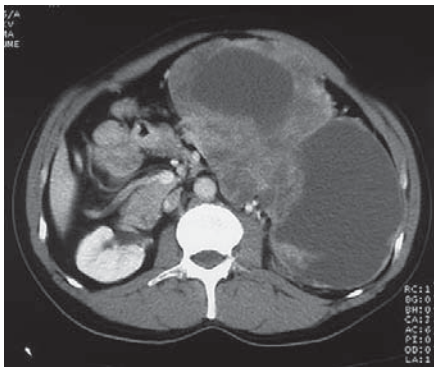
Olgu Sunumu

47 yaşında erkek hasta karında şişkinlik şikayeti ile başvurdu. Laboratu-



Şekil 1. Pankreatoblastom US görüntüsü. Dalak medialinde kistik komponentler içeren solid kitle lezyonu izleniyor (oklar).

Kitlenin orijinini ve çevre yapılar ile ilişkisini daha iyi görüntüleyebilmek için BT incelemesi gerçekleştirildi. Kontrastlı spiral BT incelemesinde epigastrik düzeyi doldurarak dalak, böbrek ve intestinal yapılarda belirgin yer değişikliğine neden olan, yaklaşık 25x20x15cm boyutlara ulaşan, kistik komponentleri ve kontrast tutulumu gösteren solid komponentleri bulunan, lobüle-düzgün konturlu kitle lezyonu saptandı (Şekil 2). Kitle çok büyük boyutlara ulaşmasına rağmen çevre organlarda invazyondan çok bası etkisi oluşturuyordu, ancak dalak hilusu düzeyinde invazyon kaydedildi. Lezyonun kaynaklandığı organı kesin olarak söylemek mümkün

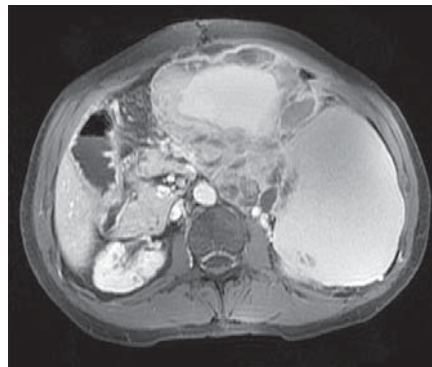


Şekil 2. Pankreatoblastom kontrastlı aksiyal BT görüntüsü. Batın sol yarıyı tümüyle dolduran, kistik ve solid komponentlerden oluşan büyük boyutlu kitle lezyonu izleniyor.

değildi, ancak yerleşim nedeniyle pankreas ya da mezenter kökenli olabileceği düşünülürdü.

BT incelemesinin ardından cerrahi operasyon denendi, ancak operasyonda çevre yapılara beklenenden fazla invazyon saptanması nedeniyle kitle çıkartılamadı ve biyopsi almakla yetinildi. Operasyon sırasında gerçekleştirilen Frozen incelemede asiner hücreli tümör olarak raporlanan kitlenin sonraki patolojik tanısı pankreatoblastom olarak geldi.

Operasyonun ardından MRG incelemesi gerçekleştirildi. Subdiyafragmatik düzeyden başlayarak ağırlıklı olarak batın sol yarıda pelvis girimine kadar uzanan, dev boyutlu, iyi sınırlı kitle lezyonu, prekontrast T1 ağırlıklı görüntülerde düşük-orta, T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen yüksek sinyal özelliğinde izlendi. Lezyon yer yer büyük boyutlara ulaşan nekrotik/kistik komponentler içeriyordu ve solid komponentler IV Gadolinium enjeksiyonu ile kuvvetli kontrastlanma gösteriyordu (Şekil 3). Pankreas baş kısmı izlenebilmekte ancak gövde ve kuyruk kesimi tanımlanan kitle lezyonundan ayırt edilememekteydi. Çevre organlarda



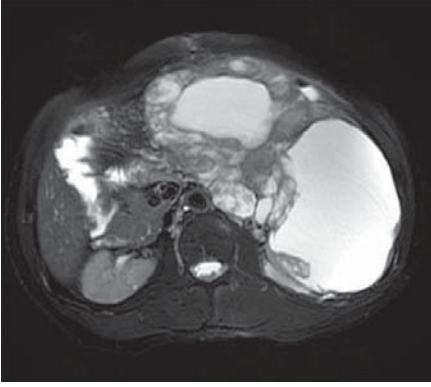
Şekil 3. Pankreatoblastom aksiyal, yağ baskılı T1 ağırlıklı kontrastlı MR görüntüsü. Kistik ve solid komponentlerden oluşan büyük boyutlu lezyonun solid komponentleri belirgin kontrastlanıyor. Kistik komponentlerden bir kısmı proteinöz ya da hemorajik içeriğe bağlı hiperintens izleniyor.

ve vasküler yapılarda bası ve yer değiştirme belirgindi. İnvazyondan çok bası etkisini düşündüren bulgulara rağmen kitlenin yer yer çevre yapılar ile ara yüzeyinin net seçilemediği kaydedildi.

Tartışma

İnfantil pankreatik karsinom adı da verilen pankreatoblastom non-endokrin pankreatik tümörlerdendir. Çocukluk yaş grubunun en sık görülen pankreatik tümörü olmasına karşılık çocukluk yaş grubunda diğer pankreatik tümörler gibi oldukça nadirdir (3). Pankreatik tümörlerin %0.2-0.5'ini oluşturmaktadır ve literatürde 200 kadar olgu bildirilmiştir. Hastaların çoğu 0-9 yaşları arasında olup ortalama görülme yaş 4,5'dir. İn-utero olgular da bildirilmiştir. Pankreatoblastomun konjenital tipi makrozomi, makroglossi, omfalosel ve organomegalinin eşlik ettiği Beckwith-Wiedemann Sendromu ile ilişkilidir. Bu sendromda nefroblastom, hepatoblastom, rabdomyosarkom ve pankreatoblastom gibi embriyonik tümörler için yüksek risk söz konusudur (1-3). Çocukluk yaş grubunun bu nadir tümörü erişkin yaş grubunda son derece nadirdir ve bildirilen erişkin olgu sayısı 20'nin altındadır. Bildirilmiş olan erişkin olguların yaşları 19 ile 78 arasında değişmektedir (1).

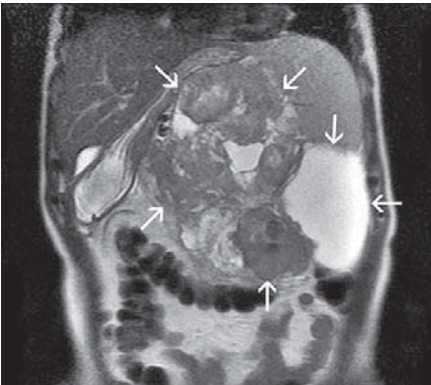
Pankreatoblastomlar genellikle asemptomatik büyük abdominal kitleler olarak saptanırlar. Karın ağrısı, bitkinlik, kilo kaybı, iştahsızlık, ishal ve kusma gibi nonspesifik semptomlar eşlik edebilir. Sarılık nadirdir. Hepatoblastom ve embriyonel karsinom gibi diğer embriyonel tümörlerde de görülebilen α -fetoprotein yüksekliği farklı kaynaklarda 1/3-2/3 oranlarında bildirilmektedir (1,2). Bizim olgumuzda α -fetoprotein normal



Şekil 4. Pankreatoblastom aksiyal, yağ baskılı T2 ağırlıklı MR görüntüsü. Kistik ve solid komponentlerden oluşan büyük boyutlu lezyonun kistik komponentleri belirgin hiperintens izleniyor.

sınırlardaydı. Soliter büyük kitleler olan pankreatoblastomlar daha çok pankreas başından kaynaklanır. Gövde ve kuyruk orijinli olanların ise prognozu daha kötüdür. Enkapsüle-iyi sınırlı ya da kısmen enkapsüle olan lezyonlar genellikle hemoraji, nekroz ve kistik dejenerasyon içerir. Histopatolojik olarak primitif asiner, endokrin, islet hücre ve duktal elementlerden oluşan miks histolojik yapı söz konusudur. "Squamöz korpüskül" görülmesi pankreatoblastom için tipiktir (2).

Büyük kitleler olan pankreatoblastomlar tanı aldıklarında genellikle 8 cm'den daha büyüktür (1). Lite-



Şekil 5. Pankreatoblastom koronal T2 ağırlıklı MR görüntüsü. Lobüle konturlu kitle lezyonunun çevre organlarda yaptığı bası ve yer değiştirme bu düzlemde daha iyi izlenebiliyor. Oklar kitlenin sınırlarını gösteriyor.

ratürde bildirilen olguların çapları 2 ile 25 cm arasında değişmektedir (2-7). 25cm'ye ulaşan bizim olgumuz literatürde tanımlanan en büyük boyutlu lezyonlardan biridir. Kitlenin büyük boyutlu olması nedeniyle radyolojik olarak kaynaklandığı organı anlamak zor olabilir (4). Çevre organlarda invazyondan çok bası oluşturur ancak cerrahi sırasında lokal invazyon saptanabilir. Vasküler yapıları çevreleyebilir, ancak vasküler invazyon nadirdir. Pankreatoblastomlar özellikle karaciğer ve lenf nodülü, nadiren akciğer ve beyin metastazı yaparlar. Büyümüş lenf nodülü saptamak zordur (1,2).

Pankreatoblastom US'de solid ve kistik komponentlerden oluşan heterojen yapıda, iyi sınırlı bir lezyon olarak izlenir. Kistik komponentler içerisinde internal septasyonlar siktir. Nadiren hipoekoik solid kitle şeklinde görülür. Renkli Doppler US ile kitle içerisinde artmış vaskülarizasyon gösterilebilir (3). BT'de tümüyle ya da kısmen iyi sınırlı kitle lezyonu izlenir; infiltratif görünüm nadirdir. Kitle BT'de düzgün-multilobüle konturludur ve internal kistik alanlar içeren heterojen yapıda izlenir. Kontrastlanma belirgindir. Pankreatoblastom kontrastlanan septalar içeren multiloküle kistik bir lezyon olarak da görülebilir. Pankreatoblastomlar kalsifikasyon içerebilir. Hepatik metastazlar hipodensitir (3). MRG'de iyi sınırlı lezyonların T1 ağırlıklı görüntülerde düşük-orta, T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen yüksek sinyal özelliğinde olduğu, nekrotik alanlar içerdiği ve IV Gadolinium enjeksiyonu ile kuvvetli kontrastlanma gösterdiği saptanır (5). Hepatik metastazlar primer tümör ile benzer özelliktedir (3).

Çocukluk çağında pankreas tümörlerinin ayırıcı tanısında ilk sırada pankreatoblastom gelir. Bü-

yük kitlelerin orjinini kesin olarak söylemek zor olduğundan nöroblastom, Wilms tümörü, hepatoblastom ve diğer primer karaciğer tümörleri gibi komşu organ tümörleri ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Nonhodgkin lenfoma, özellikle Burkitt lenfomanın pankreas tutulumu da ayırıcı tanıda yer almalıdır (3,6). Adolesan ve erişkin yaş grubunda ise ayırıcı tanıda öncelikle solid psödopapiller tümörler ve asiner hücreli karsinom düşünülmelidir. Solid psödopapiller tümörler adolesanlarda, asiner hücreli karsinomlar erişkinlerde sık görülür. Asiner hücreli karsinomlar patolojik olarak da pankreatoblastoma benzer. Mikrokistik adenom, kist adenokarsinom, müsinöz kistik tümör, intraduktal papiller müsinöz tümör, nonfonksiyone islet hücreli tümör ve endokrin tümörler bu yaş grubunda ayırıcı tanıda düşünülmeli. Endokrin tümörler, hormonal problemler nedeniyle genellikle küçük boyutlarda saptanır; pankreatoblastomlar ise genellikle asemptomatik ve büyük boyutludur.

Pankreatoblastom komplet cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi ile tedavi edilir. Metastaz olmayan rezekte edilebilir olgularda prognoz iyi olup 5 yıllık sağ kalım %50 olarak bildirilmektedir. Erişkin olgularda ise prognoz kötüdür ve ortalama sağ kalım 10 ay olarak bildirilmektedir (1-3).

Pankreatoblastom erişkinde oldukça nadir rastlanan bir pankreatik tümör olup invazyondan çok bası etkisine neden olan, kistik-solid komponentler içeren ve çok büyük boyutlara ulaşan asemptomatik kitlelerin ayırıcı tanısında düşük olasılıklı da olsa akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rosebrook JL, Glickman JN, Mortelet KJ. Pancreatoblastoma in an adult woman: sonography, CT, and dynamic gadolinium-enhanced MRI features. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184: S78-S81.
2. Saif MW. Pancreatoblastoma. *JOP* 2007;8:55-63.
3. Chung EM, Travis MD, Conran RM. Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2006;26:1211-1238.
4. Matsuura S, Fukuya T, Miyajima K, et al. Imaging features of pancreatoblastoma: a case report. *Radiat Med* 1999;17:365-368.
5. Mergo PJ, Helmberger TK, Buetow PC, Helmberger RC, Ros PR. Pancreatic neoplasms: MR imaging and pathologic correlation. *Radiographics* 1997;17:281-301.
6. Montemarano H, Lonergan GJ, Bulas DI, Selby DM. Pancreatoblastoma: imaging findings in 10 patients and review of the literature. *Radiology* 2000;214:476-482.
7. Naik VR, Jaafar H, Leow VM, Bhavara-ju VM. Pancreatoblastoma: a rare tumour accidentally found. *Singapore Med J*. 2006;47:232-234.

Recurrent Hemangiopericytoma With Multiple Extracranial Metastases: A Case Report

Multiple Ekstrakranial Metastazı olan Rekürren Hemanjioperisitoma: Olgu Sunumu

Kutsal Devrim Seçinti, Gökmen Kahiloğulları, Hakan Tuna, Yusuf Şükrü Çağlar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

Hemangiopericytoma is an uncommon, highly vascular tumor of pericyte origin that may occur anywhere capillaries are found. These tumors are usually located in the musculoskeletal system, retroperitoneum and the skin. Their intracranial localization is rare. Hemangiopericytomas have a predilection for both local and distant central nervous system recurrences and exhibit an increased tendency to metastasize compared with nonmalignant meningiomas. The biological behavior of hemangiopericytoma is sometimes malignant although it is considered grade II-III. Local tumor recurrence after many years is not uncommon, and late and widespread extracranial metastases may occur although this is rare in other intracranial tumors. A 46-year old male who had a recurrent intracranial hemangiopericytoma with multiple metastases such as cervical vertebrae, paravertebral soft tissue, lung, kidney and shoulder has been reported.

Key Words: **Hemangiopericytoma, Meningioma, Extracranial metas, Recurrence**

Hemanjioperisitomalar nadir görülen, oldukça vasküler, kapiller damarların bulunduğu her yerde görülebilen perisit orijinli tümörlerdir. Bu tümörler genelde kas iskelet sisteminde yerleşirler. Intrakranial yerleşimleri oldukça nadirdir. Hem local hem de santral sinir sisteminin uzak bölgelelerinde rekürrens yapmaya meyillidirler ve malign olmayan menenjiyomlara kıyasla uzak metastaz yapma ihtimalleri daha fazladır. Hemanjioperisitomaların biyolojik davranışları bazen grade II-III olarak sınıflandırılmalarına neden olacak kadar malign olabilmektedir. Uzun yıllar sonra lokal tümör rekürrensi çok sık değildir ancak yaygın ekstrakranial metastaza rastlanabilmektedir. Bu yazıda, servikal vertebra, paravertebral yumuşak doku, akciğer, böbrek ve kas-iskelet sistemi metastazı olan, aynı zamanda da intrakranial rekürrensi olan bir hemanjioperisitom olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: **Hemanjioperisitom, Menenjiom, Ekstrakranial metastaz, Rekürrens**

Hemangiopericytoma (HPC) is an uncommon, highly vascular tumor of pericyte origin that may occur anywhere capillaries are found and it accounts for only 1.6-2.4 % of meningeal tumors and less than 1 % of all intracranial tumors (1-5). HPCs are usually located in the musculoskeletal system (lower extremities, pelvis, vertebrae), retroperitoneum and the skin, but they have been reported in the larynx, spleen, lung, kidney, pancreas, mediastinum, orbita, adrenal gland, lymph nodes, liver, bone, breast, and pleura. Intracranial and to the other region metastasis of HPC is seen very rare together (6-8).

In this report, we describe a patient with hemangiopericytoma to the other side of brain and a large metastasis to the cervicothoracic spine and humerus which occurred with a delay of 4 years after the removal of right frontal meningeal HPC.

Case Report

The patient, a 46-year old male, had undergone surgery for the removal of right sided anterior cranial fossa tumor with invasion of right cavernous sinus (Figure 1A, 1B). At that time, he had diplopia, head-

Received: 08.12.2008 • Accepted: 12.01.2008

Corresponding author

Dr. Kutsal Devrim Seçinti
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı
Phone : + 90 (312) 508 25 98/2793
E-mail address : devrimsecinti@yahoo.com

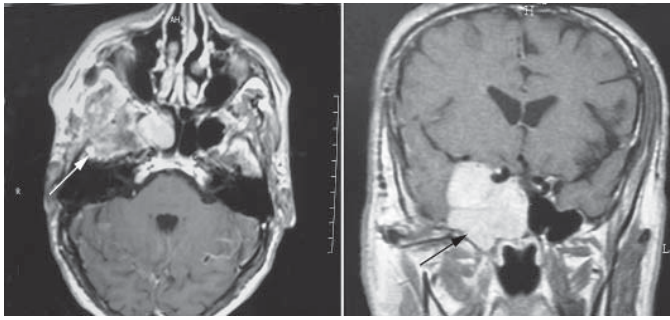


Figure 1A - 1B. Tumor, involving the anterior skull base and right cavernous sinus can be in A and B.

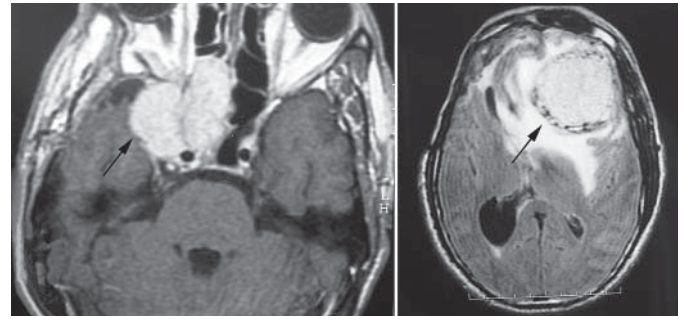


Figure 2A - 2B. Tumor recurrence can be seen at the same localization (A). And a new mass detected in his control WRI (B) at the left frontal lobe.

ache, visual deficit in his right eye and hypoesthesia on the right side of his face. Hemangiopericytoma was detected in his first histopathologic investigation and cranial radiotherapy was performed.

One year later, the patient started to present clinical symptoms, such as headache and diplopia. MRI revealed a tumor recurrence at the same region of the first localization (Figure 2A). He underwent a second neurosurgical operation, with subtotal removal of the lesion which was located in the frontal lobe, anterior cranial fossa, and the right cavernous sinus.

Three years later, he was referred to our department because of confusion and headache on left side, numbness and intractable pain at the left side of his body, with gait disability and dizziness. In his neurological examination; hypoesthesia under the level of C5, increased the deep tendon reflexes on the left, clonus and babinski signs were positive, truncal ataxia, and also disability on pressure and heat discrimination on the left were found. Cranial MRI revealed a new mass in the left frontal lobe, but no recurrence on the right side (Figure 2B). For the purpose of explaining this clinical situation, cervical MRI was performed and indicating a mass lesion (Figure 3A, 3B) which was invading fourth cervical vertebrae corpus completely.

The lesion was extending to the left lamina vertebrae via left foramen intervertebrale and also invading left vertebral pedicle as same as other classical metastatic lesions of spinal column. Left vertebral artery was encased by the mass but its lumen was still patent. Cranio-cervical angiography also showed a highly vascular lesion in his cervicothoracic region (Figure 3C). Left shoulder MRI was performed because of his left-sided arm and shoulder pain and detected a bone metastasis to his left humerus (Figure 3D). Thorax CT revealed left-sided parenchymal multiple metastatic nodules in the lungs, while abdominal CT showed multiple cystic lesions in the left kidney.

The patient underwent a third surgical operation with subtotal removal of his cranial lesion, but not for the others. The lesion was diagnosed as hemangiopericytoma as expected. The patient did not accept any adjuvant or surgi-

cal therapy; however, radiotherapy was offered as a choice. Currently, the patient is followed-up with 6-month intervals of craniocervical MRI and whole body CT scan for recurrences, metastases, and the lesion progression.

Discussion

HPC is commonly affect adults in the fifth or sixth decade of life. The biological behavior of HPC is sometimes malignant although it is considered grade II-III. Local tu-



Figure 3A - 3B - 3C - 3D. Cervical metastasis can be seen in A and B. Cervical angiography revealed a highly vascular lesion at cervical region (C). The left shoulder MRI revealed a metastatic lesion in bony structures (D).

mor recurrence after many years is not uncommon, and late and widespread extracranial metastases may occur (7). Metastatic HPC to the spine is rare. Review of the literature identified only eight reported cases (9).

The preoperative differential diagnosis between meningiomas and HPCs confers therapeutic advantages. May any radiologic investigation help surgeons? In a recent study, Akiyama et al. reported some radiological features that may help preoperative differential diagnosis (3). Their analysis indicated that HPCs have multilobular or irregular margins, strong contrast enhancement, mainly pial-cortical blood supply, unlike meningiomas, which do not show hyperostosis or calcification. Compatible with their aggressive behavior, HPCs tend to show features such as irregular or lobulated borders, apparent parenchymal invasion (mushrooming), and more heterogeneous contrast enhancement than meningiomas. A recent study suggested that in vivo magnetic resonance spectroscopy could distinguish between meningiomas and HPCs due to the higher levels of myo-inositol in the HPCs. Recurrent solitary fibrous tumor, schwannoma, meningioma should also be considered in differential

diagnosis (10).

Microneurosurgery and adjuvant radiotherapy constitute the main treatment. The tumor should be surgically removed completely, including the excision of involved dura mater and bone; when this is not possible, aggressive cauterization of the dura and bone is mandatory. Radiation therapy for treatment of this tumor has been reported to be ineffective, but the literature has increasingly documented tumor response to greater than 450 cGy of local therapy. The response rates of HPCs to currently available chemotherapy are poor (2,5). However, complete resection of the tumor is sometimes impossible because of the risk of hemorrhage during the operation (1,4,5). Hemorrhage represents the most frequent cause of surgery related death, as well as greatest hindrance to tumor removal. Early reports noted operative mortality rates that varied from 9 to 24 % (1,4). To reduce the risk, some authors prefer to use radiotherapy as neoadjuvant treatment (2).

In our case; medulla spinalis was under compression at the lesion level and this situation was able to explain why the patient's complains and the neurological findings were on the same side. The numbness

and intractable pain, motor and sensorial deficit on his left side were thought to be due to compression of fasciculus anterolateralis and tractus corticospinalis. On the other hand, gait disability and dizziness, truncal ataxia, and also disability on pressure and heat discrimination on the left were thought to be due to compression of fasciculus cuneatus and gracilis.

Conclusion

There is a general consensus on the aggressive behavior of hemangiopericytomas. Surgical resection is usually the initial treatment modality. However, even after the resection, their high recurrence rate and tendency to metastasize make HPCs very challenging to manage as our case. Radical surgery is the treatment of choice but must be supplemented with postoperative radiotherapy, which has proved to be the therapy most strongly related to the final prognosis. On the other side, in the case of discrepancy between the clinical signs and neurological findings, we decided that a hole spinal MRI should be performed for the aim of searching vertebral column metastasis and medulla spinalis compression.

REFERENCES

- 1- Spatola C, Privitera G. Recurrent intracranial hemangiopericytoma with extracranial and unusual multiple metastases: case report and review of the literature. *Tumori*. 2004;90:265-8.
- 2- Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, et al. Radiosurgery for treatment of recurrent intracranial hemangiopericytomas. *J Neurosurg*. 2002;51:905-1.
- 3- Akiyama M, Sakai H, Onoue H, et al. Imaging intracranial haemangiopericytomas: study of seven cases. *Neuroradiology*. 2004;46:194-7.
- 4- Hattingen E, Pilatus U, Good C, et al. An unusual intraventricular haemangiopericytoma: MRI and spectroscopy. *Neuroradiology*. 2003;45:386-9.
- 5- Brunori A, Delitala A, Oddi G, et al. Recent experience in the management of meningeal hemangiopericytomas. *Tumori*. 1997;83:856-61.
- 6- Koyama H, Harada A, Nakao A, et al. Case report and review of literature. Intracranial hemangiopericytoma with metastasis to the pancreas. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:706-8.
- 7- Grunenberger F, Bachellier P, Chénard MP, et al. Hepatic and pulmonary metastases from a meningeal hemangiopericytoma and severe hypoglycemia due to abnormal secretion of insulin-like growth factor: a case report. *Cancer*. 1999;85:2245-8.
- 8- Marsot-Dupuch K, Cauquil P, Muntlak H, et al. Bone metastases of a hemangiopericytoma. *J Radiol*. 1984;65:41-5.
- 9- Woitzik J, Sommer C, Krauss JK. Delayed manifestations of spinal metastases: a special feature of hemangiopericytoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;105:159-66.
- 10- Bikmaz K, Cosar M, Kurtkaya-Yapici O, et al. Recurrent solitary fibrous in the cerebellopontine angle. *J Clin Neurosci* 2005;12:829-32.

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.

Patients and Methods

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

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.

Although in a study by Vrijland and

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

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 Li-

chtenstein 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.

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 Sağıroglu¹, Cemil Çolak², M. Cengiz Çolak³, M. Ali Atıcı², Necati Alasulu⁴

¹Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi,

²Türk Standardları Enstitüsü,

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,

⁴Kalite 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

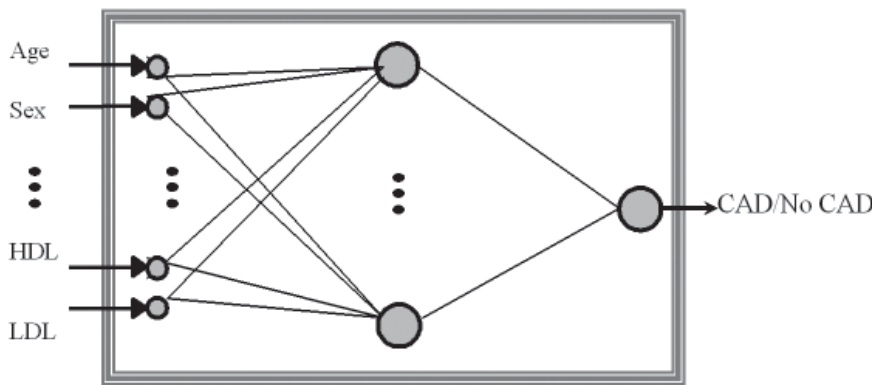


Figure 1: Classifying CAD using ANN

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. Afiume 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.