



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Editör

Aydın Yağmurlu

Yardımcı Editör

Hamdi Akan
Hakan Akbulut
Meltem Çöl
Mesiha Ekim
Esra Atabenli Erdemli
Kadirhan Sunguroğlu

Yayın Sekreteryası

Pelin Arıbal Ayrıl
Cüneyt Köksoy
Deniz Kumbasar
Gökhan Nergizoğlu
Tarkan Soygür

Önceki Editör

Yücel Kanpolat
Çetin Erol

Danışma Kurulu

Serdar Aksöyek
Berna Arda
Saadet Arsan
Hande Arslan
Kenan Atabay
Sümer Baltacı
Abdülkadir Çevik
Necmi Değer
Taner Demirer
Mehmet Demirtaş
İlker Durak
Ruhan Düşünsel
Nurşen Düzgün
Numan Ekim
Cengizhan Erdem
Şensuvar Ertürk
Yasemin Genç
Kaan Gündüz
Selim Karayalçın

Ayhan Kuzu
Işınsu Kuzu
Babür Küçük
Zeynep Mısırlıgil
Musa Kazım Onar
Süreyya Özbek
Güzin Özelçi Kavas
Enis Özyar
Ümit Özyurda
Şükrü Sindel
Feride Söylemez
İbrahim Tekdemir
Melek Tulunay
Nuran Türkçapar
Gülseli Yıldırım
Nezih Yüçemen

Yayın Sahibi: Prof.Dr.İlker Ökten

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Aydın Yağmurlu

Yazışma Adresi

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

www.onlinedergi.com/autfm

www.autfm.org

E-posta : tip.fakultesi.mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr
dergi@autfm.org

Abone Adresi

Ankara Tıplılar Vakfı İktisadi İşletmesi, Talatpaşa Bulvarı No: 113/46, ANKARA
Tel.: (312) 310 69 39-40 - E-posta: anktipvakfi@yahoo.com.tr
Yılda 3 sayı yayımlanır (Nisan, Ağustos, Aralık). Dergide yayımlanan yazıların yazarları
dergiye abone olmaya davetlidir.

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

Yönetim Yeri: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Yayın Türü: Yerel süreli yayın

Baskı Yeri

Ankara Üniversitesi Basımevi
İncitaşı Sokak No:10 06510 Beşevler / ANKARA
Tel: 0 (312) 213 66 55
Basım Tarihi: 12/09/2014

- 1. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası,** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından dört ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık), yılda üç sayı (bir cilt) olarak yayınlanır. Temel, dahili, ve cerrahi tıp bilimleri konusunda yapılmış araştırma, davetli derleme ve olgu bildirileri yayınlamayı amaçlar.
- Mecmua'da yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrede sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını gecikme veya diğer bir nedenle dergiden çekmek isteyenlerin bir yazı ile başvurmaları gerekir. Yayın komisyonu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeye uymayı kabul ettiklerini varsayar. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.
- Yayın kurulu, yayın koşullarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek üzere yazarına geri vermek, biçimce düzenlemek yetkisine sahiptir. Yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, yayın kurulunun uygun gördüğü en az iki danışman tarafından değerlendirildikten sonra yayınlanması uygun görülürse dergide basılır.
- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yazıların Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir.
- Bu dergiye başvurular www.online-dergi.com/autfmeski adresinden ulaşabileceğiniz çevrimiçi makale gönderme sistemi üzerinden yapılabilir. Aşağıda başvuru sırasında yazarların tamamlaması gereken 5 basamak hakkında ayrıntılı bilgi sunulmuştur. "İnternet" üzerinden başvuru sırasında karşılaştığınız herhangi bir sorunla ilişkili olarak, teknik kurul üyesi Savaş Çalışkan ile e-posta (caliskansavas@yahoo.com) veya te-

lefonla ((312) 595 82 07) temasa geçebilirsiniz.

Kaynaklar: Kaynaklar makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir. Dergimiz ilke olarak, makalelerde Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesini önermektedir. Yayınlanmış veya yayın için kabul edilmiş yazılar kaynak olarak kabul edilebilir. Kaynakların yazımının 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'da (International Committee of Medical Journal Editors, Mayıs 1999 güncellemesi) ayrıntılı olarak sunulan standartlara uyması gerekir. Dergi isimleri Index Medicus'ta kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Dergimizin adının "Ank Üni Tıp Fak Mecm" şeklinde kısaltılması uygundur.

Sürelî yayınlardan kaynak gösterme: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemlili çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. Ank.Üni Tıp Fak Mecm 2004;4:181-185. *Üçten fazla yazar ismi olduğu durumlarda, üç yazardan sonra Türkçe yayınlarda "ve ark." Yabancı dildeki yayınlarda "et al." Kullanılmalıdır.

Tek yazarlı kitap: Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel; 1991.

Editörlü kitap: Kurt N, editör. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Kitap içinden bir bölüm: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986. p. 103-124.

Bilimsel toplantıda yapılan sunumlar: Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6. Yayınlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir.

Bilgisayar programları: StatView SE+Graphics [computer program]. Ver-

sion 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988. Dergide yayınlanacak çalışmalarda kullanılacak kaynakların doğru yazılmasını sağlamak amacıyla, yazının değerlendirilmesinin her aşamasında yazar(lar)dan belirli kaynakların ilk ve son sayfa fotokopileri istenebilir. Bu istek yazar(lar)ca karşılanana kadar yazının yayınlanması beklenir.

Bilgilendirerek onay alma ve Etik Kurallar

İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, bu çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(ler)in özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma söz konusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Komitesi onayını göndermelidir. Aynı şekilde, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izin alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

6. Yazışma Adresi:

Prof. Dr. E. Aydın Yağmurlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Yayın Komisyonluğ Başkanlığı
06100 Sıhhiye, Ankara

E-posta: Tip.Fakultesi.Mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr

Tel.: (312) 595 82 07,

Faks: (312) 310 69 40

- 1. The Journal of Ankara University Faculty Medicine** is published quarterly per annum; every four months (April, August, December). It publishes original articles research, invited reviews and concise case reports on basic, medical and surgical sciences.
- Contributions are received with neither the article nor any part of its essential results has been published or submitted for publication elsewhere, prior to its appearance in this journal. Work already presented in a congress or published as an abstract within the context of scientific meetings may be accepted for publication, provided that. This fact is mentioned.
- Peer review system is used for the submitted papers. These scientific manuscripts are evaluated by at least two reviewers. The final decision about publishing is made by the Editorial Board.
- Manuscripts may be written in Turkish or English
- Submissions to the journal can be made on-line through INTERNET; **www.autfm.org** Submission steps that need be completed by the authors during submission are explained in detail in following pages. Further contact by e-mail (**dergi@autfm.org**) or phone "+90 312 236 28 79" due to any problem at the online submission system should be encountered.

References: Number references in the order they appear in the text. The journal encourages the use of Turkish publications as references. Only published or accepted articles can be used as references. Use "Uniform requirements for manuscripts submitted to bio medical journal International Committee of Medical Journal Editors, May 1999 rev. edition" for standart format. Abbreviations of the names of the journal's title is abbreviated as "Ank.Üni. Tıp Fak. Mecm. "Examples for references: Articles in journals: Vargün

R, Özkan Ulu H. Nörolojik problemler çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. *Ank. Üni. Tıp Fak. Mecm.* 2004; 4: 181-185.

Examples for references:

Articles in journals: Vargün R, Özkan Ulu H. problemler çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. *Ank. Üni. Tıp Fak. Mecm.* 2004;4:181-185.

*List all the authors but if the number exceeds three, first three followed by et al format should be applied.

Personal author(s): Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel; 1991. **Editor (s) compiler as author:** Kurt N, editor. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Chapters in a book: Rowe JS. Liver İn: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986.p. 103-124

Conference paper: Seyhan F. Kalça eklemde yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6

Unpublished conference paper should not be used as a reference.

Computer Software: StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. Berkley: Abacus Concepts Inc.; 1988. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation. Accuracy of the references the copies of the first and the last page of certain literature may be required. The publication of the manuscript can be held until this request is fulfilled by author(s).

Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a state-

ment in the Methods section that the institutional review board has approved. The project and/or the informed consent were obtained from parents. The author(s) should state the accordance to the international guidelines and "The regulations in drug research Ministry of Health, Government of Turkey, January 29, 1993". Also, the experimental studies must be approved by the ethics committee for animal use and proper ethics.

Address for Correspondence:

Prof. Dr. E. Aydın Yağmurlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Yayın Komisyonluğu Başkanlığı
06100 Sıhhiye, ANKARA

E-mail:

Tip.Fakültesi.Mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr

dergi@autfm.org

Phone: + 90 (312) 595 82 07

Fax: + 90 (312) 310 69 40



İçindekiler / Contents

TEMEL BİLİMLER/ BASIC SCIENCES

- 137 Tanı Doğruluğu Çalışmalarının Kalitelerinin Değerlendirilmesi: STARD Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması • *Evaluation Of Quality Of Diagnostic Accuracy Studies: Turkish Adaptation Of STARD Criteria*
Yasemin Genç, Rabia Albayrak, Can Ateş, Mustafa Agah Tekindal, Pınar Selvi, Sibel Perçinel, Koray Ceyhan

DÂHİLİ BİLİMLER/ MEDICAL SCIENCES

- 147 Analysis of Morphological Features and Contrast Enhancement Kinetics of Malignant Breast Masses by Magnetic Resonance Imaging • *Malign Meme Kitlelerinin Morfolojik Özelliklerinin ve Kontrastlanma Kinetiğinin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Analizi*
Alper Dilli, Ümit Yaşar Ayaz, Emine Öztürk, Bahri Keyik, Bahar Yanık, Tahsin Edgüer, Meltem Özdemir, Baki Hekimoğlu
- 155 An Unexpected Foreign Body Causing Twinkling Artifact On Doppler Ultrasonography • *Memedede Doppler US'de "Twinkling" Artefaktına Yol Açan Yabancı Cisim*
Ebru Düşünceli Atman, Evren Üstüner, Hasan Özcan
- 159 Rhinocerebral Mucormycosis • *Rinoserebral Mukormikozis*
Mine Hayriye Sorgun, Buket Tuğan Yıldız, Canan Yücesan

CERRAHİ BİLİMLER/ SURGICAL SCIENCES

- 163 Total Larenjektomili Hastalarda Primer Trakeoözefageal Fistül Komplikasyonları ve Konuşma Fonksiyonuna Etkisi • *The Complications of Primary Tracheoesophageal Puncture and Its Effect on Speech Function*
Ela Cömert, Ümit Tunçel, Caner Kılıç, Buğra Cengiz, Ender Seçkin, Metin Kaya
- 169 Tonsil T4 Skuamöz Hücreli Karsinomu Nedeniyle Tedavi Gören Hastalarda Tedavi Sonuçları • *Outcomes of Patients After Treatment for T4 Squamous Cell Carcinoma of the Tonsil*
Ela Cömert, Ümit Tunçel, Caner Kılıç, Buğra Cengiz, Yıldız Güney, Bektaş Kaya
- 175 An Unusual Location of Intra-Abdominal Desmoid Tumor • *Batın İçi Desmoid Tümörün Beklenmedik Bir Yerleşim Yeri*
Ahmet Hakan Haliloğlu, Nuray Haliloğlu, Ömür Ataoğlu, Sümer Baltacı, Cemil Yağcı
- 179 A Giant Bladder Stone In A Middle-Aged Female Patient Without Any Predisposing Factor: Case Report
Orta Yaş Bayan Hastada Predispozan Faktör Olmaksızın Oluşan Dev Mesane Taşı: Olgu Sunumu
Mirze Bayındır, Berkan Reşorlu, Selçuk Sarıkaya, Erhan Şahin, Ali Ünsal
- 183 Konu Dizini ve Yazar Dizini

Tanı Doğruluğu Çalışmalarının Kalitelerinin Değerlendirilmesi: STARD Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması

Evaluation Of Quality Of Diagnostic Accuracy Studies: Turkish Adaptation Of STARD Criteria

Yasemin Genç¹, Rabia Albayrak², Can Ateş¹, Mustafa Agah Tekindal³, Pınar Selvi⁴, Sibel Perçinel⁵, Koray Ceyhan⁶

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD

² Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootehni Bölümü Biyometri ve Genetik AD

³ Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD

⁴ Cukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD.

⁵ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.

⁶ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD. Sitopatoloji BD.

Amaç: Bu çalışmada, tanı doğruluğu çalışmalarının planlanması ve sonuçlarının raporlanması konusunda bir standardın oluşturulması amacıyla çoğunluğunu epidemiyolog ve biyoistatistikçilerin oluşturduğu bir grup tarafından 2003 yılında yayınlanan STARD (The STAndards for Reporting of Diagnostic Accuracy) kriterlerinin Türkçeye çevrilmesi ve ülkemizde yapılan çalışmalarda kullanımının yaygınlaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2003 yılında yayınlanan orijinal STARD kriterleri, ilk 4 yazar (RA, MAT, CA, PS) tarafından birbirlerinden bağımsız olarak Türkçeye çevrilmiş ve YG'nin liderliğinde görüş birliğine varılarak son haline getirilmiştir. Dil eşdeğerliğinin sağlanması amacıyla, Türkçe uyarlaması yapılan STARD kriterleri profesyonel bir tercüman tarafından kontrol edilmiş ve gerekli düzeltmeler yapılmıştır. Son hali verilen Türkçe STARD kriterleri, geri çevirme yöntemi kullanılarak bir başka profesyonel tercüman tarafından Türkçeden İngilizceye çevrilmiş ve orijinal metin ile üst düzeyde bir benzerlik olduğu saptanmıştır. Daha sonra Türkçeye uyarlanmış kontrol listesinin araştırmacılar tarafından doğru bir şekilde anlaşılıp anlaşılmadığını ve tekrar edilebilirlik düzeyini değerlendirmek amacı ile aynı uzmanlık düzeyine sahip iki patoloğa (SP, KC) 20 tanı doğruluğu çalışması verilmiş ve Türkçe uyarlaması yapılmış olan STARD kriterlerini kullanarak, yayınların kalitelerini değerlendirmeleri istenmiştir. Gözlemciler arasındaki uyum her bir kriter için gözlemciler arası uyum yüzdesi ve Cohen'in Kappa istatistiği kullanılarak incelenmiştir. Uyum ayrıca toplam raporlanan kriter sayısı kullanılarak Bland-Altman yöntemi ve Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (SKK) kullanılarak da değerlendirilmiştir.

Bulgular: İncelenen tanı doğruluğu çalışmalarında kriterler rapor edilme sıklıkları bakımından büyük bir varyasyon göstermektedir. Kriterlerin bir bölümü bütün makalelerde rapor edilirken bir bölümü ise neredeyse hiç rapor edilmemiştir. Makale başına toplam raporlanan kriter sayısı 15.9±3.2 (Gözlemci l'in sonucu) olup 25 kriterin en az 10'unun, en fazla 21'inin raporlanmış olduğu gözlenmiştir. Kriterler için ayrı ayrı hesaplanan gözlemciler arası uyum yüzdeslerinin bir kriter için %60 değerleri için %75 ve üzerinde olduğu gözlenmiştir. İki kriter için Kappa istatistiği elde edilememiş, 3 kriter için önemsiz düzeyde bulunmuş, 20 kriter için ise 0.32'nin üzerinde bulunmuştur. %95 Uyum Limitleri -2.2-3.5 olarak bulunmuş olup bu sonuç iki gözlemci arasındaki uyumun kabul edilebilir düzeyde olduğunu göstermiş, bunun yanında SKK da 0.945 gibi oldukça yüksek bir değer olarak bulunmuştur.

Sonuç: Türkçe uyarlaması yapılmış STARD kriterlerinin ülkemizde tanı doğruluğu çalışması yapacak olan araştırmacıların yanında dergi hakem ve editörlerin için de bir klavuz olması umut edilmektedir. Çalışmalarda metodolojik standartlara uygun ortak bir ölçüt kullanılması, bireysel çalışmaların yanında meta analizi çalışmalarının da kalitelerinin artmasını sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: *STARD kriterleri, Tanı doğruluğu çalışmaları*

Aim: The aim of this study is translate the STARD (The STAndards for Reporting of Diagnostic Accuracy) criteria which were developed in 2003 by a group of epidemiologists and biostatisticians in order to establish a standard for planning and reporting the results of the diagnostic accuracy studies.

Materials and Design: The STARD criteria that were published in 2003 have firstly been translated into Turkish language by the first four authors (RA, MAT, CA, and PS) independently and afterwards four translated versions have been combined with consensus of the whole group headed by YG. For assuring the language equivalency between the original and the translated STARD statements, the translated criteria was also checked by a professional interpreter and necessary corrections were made. The final version of the translated criteria is translated into English by another professional interpreter using reverse-translation method and found to be quite similar with the original. For checking the understandability and repeatability of the translated version of the STARD criteria, 2 pathologists were asked to use the translated STARD criteria and evaluate the quality of 20 diagnostic accuracy studies. The inter-rater agreement for each criterion was investigated by using consistency percentages and Cohen's kappa statistic. Moreover, the agreement is also assessed by using Bland-Altman method and Within Group Correlation by using the total number of reported criteria.

Results: The investigated 20 diagnostic accuracy studies were found to be variable with respect to reported criteria percentages. Some of the criteria were found to be reported in all studies whereas some other criteria were reported in none of the studies. Total number of reported criteria per article is found to be 15.9±3.2 (Rater 1) with a minimum of 10 and a maximum of 21. Agreement percentages per criteria were found to be 60% for one of the criterion, and 75% or above for the others. Kappa statistic could not be estimated for two items, was found to be not significant for 3 items and was above 0.32 for 20 items. The limits for agreement were found as -2.2-3.5, and it shows that the inter-rater agreement has an acceptable level along with SKK is calculated to be 0.945.

Conclusion: It is expected that the translated STARD criteria will be a guideline for the researchers in the diagnostics accuracy studies as well as for the journal reviewers and editors. The use of Turkish translated version of STARD as a standard measure will increase the quality of diagnostic accuracy studies as well as the meta analysis studies.

Key Words: *STARD statements, Diagnostic accuracy studies*

Geliş Tarihi: 11.04.2012 • Kabul Tarihi: 10.02.2014

İletişim

Dr. Can Ateş

Tel : 0 312 595 81 39

E-posta : can.ates@gmail.com

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Morfoloji Kampüsü Sıhhiye, Ankara

İndeks testler (tanı testleri), hasta ve sağlıklı bireylerin oluşturduğu heterojen bir kitlede bireylerin gerçek durumunu (gerçekten hasta olup olmadıklarını) ortaya çıkarmak amacıyla kullanılır.

Doğruluğu kesin olarak kanıtlanmış referans standartlar (altın standart test) ile bireylere "kesin hasta" ya da "kesin sağlıklı" tanısı koyulabilir. Fakat bu testlerin uygulanmalarının zor,

maliyetlerinin yüksek ve bazı hastalıklarda girişimsel olmaları nedeniyle her şüpheli durumda kullanılmaları mümkün olmayabilir. Bu nedenle birçok bilim dalında referans standartlara alternatif olacak indeks testler geliştirilmeye çalışılır. Belirli kriterlere göre seçilmiş bir grup kişiye referans standart ve indeks test uygulanarak indeks testin ayırıcılık gücünü gösteren “doğruluk ölçütleri ” elde edilir. Yeni geliştirilen indeks testlerin ayırıcılık gücünü belirlemek ya da testlerin ayırıcılık gücünü karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışmalara “tanı doğruluğu” çalışmaları adı verilir (1).

Tanı doğruluğu çalışmalarının modern tıp alanındaki önemi gün geçtikçe artmaktadır. Teknolojinin gelişmesine paralel olarak her geçen gün hastalıkların taranmasında ve tanı koymada daha iyi olduğu iddia edilen yeni yöntemler önerilmektedir. Bu durum yeni geliştirilen testlerinin tanı koyma güçlerinin tahmin edilmesi ve aynı amaçla kullanılan diğer testlerle karşılaştırılmasını gerektirir. Fakat yapılan çalışmalar, indeks testlerin ayırıcılık gücünü değerlendiren çalışmaların planlanması, yürütülmesi ve sonuçlarının raporlanmasına gereken önemin verilmediğini ortaya koymaktadır (1, 2). Reid ve arkadaşları (3) 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada dört önemli tıbbi dergide (New England Journal of Medicine, Journal of the American Medical Association, British Medical Journal, ve Lancet) yayınlanan 112 tanı testi çalışmasını yedi temel standarda uygunlukları bakımından değerlendirmiş ve çalışmaların hiçbirinin standartların tümünü sağlamadığını gözlemişlerdir (3). Lijmer ve ark. (4) 1999 da yaptıkları bir çalışmada tanı doğruluğu çalışmalarının içermesi gereken en kritik bilgileri dahi içermediğini belirlemişlerdir (4).

Bunun yanında sistematik derleme ve meta analizi çalışmalarının artması, tanı doğruluğu çalışmalarının yetersiz bir şekilde raporlandığını daha çarpıcı bir şekilde ortaya koymuştur. 1996 yılında tanı doğruluğu çalışmaları alanında yapılan sistematik derlemeleri konu alan bir toplantıda, yayınlanmış tanı doğruluğu çalışmalarının birçoğunda değerlendirilen teste ilişkin duyarlılık, seçicilik ve işlem karakteristiği eğrisi (İKE) altında kalan alan gibi temel ölçütlerin bile yer almadığı belirtilmiş, bu durumun sistematik derleme çalışmalarını imkansız hale getirdiği ortaya konmuştur. Ayrıca Nelemans ve ark. (5) De Vries ve ark. (6) tarafından yapılan meta analizi çalışmalarında da tanı doğruluğu çalışmalarının nasıl planlandığı ve gerçekleştirildiği konusunda çok kritik bilgilerin dahi yer almadığı bildirilmiştir (5, 6).

1999 yılında Roma’da yapılan Cochrane colloquium toplantısında özellikle araştırma sonuçlarının raporlanması konusunda bir standardın sağlanması amacıyla çalışmalarda sık rastlanan hataları içeren bir kontrol listesi oluşturmaya karar verilmiştir. Bu toplantıda temelleri atılan çalışma sonucunda, QUADAS (QUality Assesment of Diagnostic Accuracy Studies) ve STARD (The STAndards for Reporting of Diagnostic Accuracy) isimleri ile iki kontrol listesi geliştirilmiş ve 2003 yılında yayınlanmıştır (7, 8).

QUADAS; tanı doğruluğu çalışmalarının kalitelerini artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Kontrol listesinin oluşturulması sürecinde, aralarında epidemiyolog ve biyoistatistikçilerin de bulunduğu çalışma grubu üyeleri dört kez bir araya gelmiş (Delphi prosedürü) ve 28 maddeden oluşan kontrol listesi, ortak karar ile 14 maddeye

indirilmiştir. Listedeki her bir madde için “Evet”, “Hayır” ve “Belirsiz” olmak üzere üç ayrı yanıt seçeneği bulunmaktadır.

STARD adıyla bilinen kontrol listesi ise tanı doğruluğu çalışmalarının sonuçlarının raporlanmalarına yönelik kalitenin artırılması amacıyla geliştirilmiştir. Kontrol listesinin geliştirilmesi sürecinde, tanı doğruluğu çalışmalarının değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş 33 ayrı kontrol listesi olduğu saptanmıştır. Bu listelerin incelenmesi sonucunda 75 maddeden oluşan yeni bir liste hazırlanmış sonrasında yapılan geniş katılımlı bir toplantı ile liste 25 maddeye indirgenerek son haline getirilmiştir. Oluşturulan yeni STARD kriterleri 2003 yılında aynı anda 8 tıbbi dergide (Radiology, American Journal of Clinical Pathology, Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Clinical Biochemistry, Clinical Chemistry, Clinical Chemistry of Laboratory Medicine, and Lancet) yayınlanarak ilan edilmiştir. STARD kriterlerinin yayınlanmasından bu yana 200’den fazla süreli yayında Yazarlara Bilgi/Yazım Kuralları kısmında kullanılması önerilmiştir.

Tanı doğruluğu çalışmalarının tam ve doğru olarak raporlanması, okuyuculara sonuçlarda var olabilecek yanlışlığı anlama fırsatı sağlayabileceği gibi elde edilen sonuçların uygulanabilirliği ve genellenebilirliği hakkında da bilgi vermektedir. Çalışmamızın amacı, bilim çevreleri tarafından kabul görmüş ve birçok dile çevrilmiş STARD kriterlerini Türkçeye çevirerek tanı doğruluğu çalışması yapan araştırmacılarımıza çalışmalarını tam ve doğru olarak raporlamaları konusunda katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dil Eşdeğerliliği Çalışması

STARD kriterlerinin Türkçeye uyarlanması sürecinde ilk olarak, orijinal STARD bildirim, ilk dört yazar (RA, MAT, CA, PS) tarafından bağımsız olarak Türkçeye çevrilmiştir. Çeviri aşamasında 2003 yılında STARD grubu tarafından yayınlanan ve maddelerin örneklerle açıklamalarının verildiği makaleden yararlanılmıştır (9, 10). Dört farklı çeviri metni tanı doğruluğu çalışmalarının planlanması konusunda uzman YG'nin liderliğinde görüş birliğine varılarak son haline getirilmiştir. Dil eşdeğerliliğinin sağlanması amacıyla, Türkçe uyarlaması yapılan STARD kriterleri, profesyonel bir tercüman tarafından kontrol edilmiş ve gerekli düzenlemeler yapılmıştır. Son hali verilen kontrol listesi, Türkçe ve İngilizce dillerine eş düzeyde hakim bir başka profesyonel tercüman tarafından Türkçeden İngilizceye çevrilmiş ve orijinal STARD kriterleri ile İngilizceye çevrilmiş STARD kriterlerini karşılaştırıldığında aralarında üst düzeyde bir benzerlik olduğunu saptamıştır. Dilimize çevrilen kontrol listesinin araştırmacılar tarafından doğru bir şekilde anlaşılıp anlaşılmadığını ve tekrar edilebilirlik düzeyini belirlemek amacı ile 20 tanı doğruluğu çalışması aynı uzmanlık düzeyine sahip iki patologa (Yazar V, VI) verilmiş ve Türkçe uyarlaması yapılmış olan STARD kontrol listesini kullanarak, yayınların kalitelerini değerlendirmeleri istenmiştir. STARD kriterlerinin Türkçe uyarlaması Tablo 1'de, bu süreçte izlenen yola ilişkin akış diyagramı ise Şekil 1'de yer almaktadır.

Yayın seçimi

Değerlendirmede kullanılan yayınlar, dört kriter ile Türk Tıp Dizininde yapılan tarama sonucunda

belirlenmiştir. Bu kriterler, (1) 2009-2010 yıllarında yayınlanmış olması, (2) yayın dilinin Türkçe olması, (3) çalışmanın insanlar üzerinde yapılmış olması ve (4) başlık, özet ya da anahtar kelimelerde "duyarlılık" ve/veya "seçicilik/özgüllük" ve/veya "ROC/İKE/İşlem Karakteristiği Eğrisi" ve/veya "tanı doğruluğu/performansı" kelimelerinin yer almasıdır. Elektronik tarama sonucunda 97 makalenin kriterleri sağladığı belirlenmiş fakat çalışmaların tam metinleri incelendiğinde sadece 20 makalenin tanı doğruluğu çalışması olduğu gözlenmiştir.

İstatistik Yöntemler

Her bir kriterin makalelerde rapor edilme yüzdeleri ve gözlemciler arası uyum yüzdeleri hesaplanmıştır. Ayrıca, gözlemciler arası uyum düzeyi, Cohen'in Kappa istatistiği ve Bland Altman yöntemi kullanılarak, güvenilirlik ise Sınıf içi Korelasyon Katsayısı (SKK) kullanılarak değerlendirilmiş olup, tekrar edilebilirlik üç farklı istatistiksel yöntem ile ölçülmüş tür. Uyum istatistikleri, gözlemciler arası farklılıkların dağılımı hakkında bilgi sağlarken güvenilirlik, iki gözlemcinin yüksek ve düşük kalitede raporlanan tanı doğruluğu çalışmalarını ayırt etme yetenekleri hakkında bilgi verir.

İki gözlemci arasındaki uyum, her bir kriter için ayrı ayrı Cohen'in Kappa istatistiği hesaplanarak incelenmiştir. Kappa değerlerinin yorumlanmasında Landis ve Koch tarafından önerilen sınıflandırma dikkate alınmıştır. Buna göre Kappa değerinin $\kappa < 0,01$ olması hiç uyumun olmadığını, 0,01-0,20 olması önemsiz uyumun varlığını, 0,21-0,40 zayıf, 0,41-0,60 orta düzeyde, 0,61-0,80 yeterli ve 0,81-1,00 ise mükemmel uyumun varlığını göstermektedir (9).

İki gözlemci arasındaki uyum, toplam raporlanan STARD kriteri sayıları kullanılarak Bland Altman yöntemi ve SKK ile de

değerlendirilmiştir. Yirmi beş STARD kriteri bulunduğundan, toplam raporlanan kriter sayısı, her bir makale için 0 ile 25 arasında değişmektedir. Gözlemciler arası uyum, Bland Altman yöntemiyle iki gözlemcinin makalelere verdiği toplam puanlar arasındaki farkların ortalaması (d) ve standart sapması (SS_d) kullanılarak "uyum limitleri" hesaplanarak ölçülmüştür. $d \pm 1,96$ SS_d formülü yardımıyla hesaplanan "%95 Uyum Limiti", yan (d) ve rastgele hata (SS_d)'nın toplamıdır. İki değerlendirme arasındaki yan miktarı, d için %95 güven aralığı kullanılarak tahmin edilmiştir. "d" için %95 güven aralığı

$d \pm 1.96 \times \left[\frac{SS_d}{\sqrt{n}} \right]$ formülü kullanılarak hesaplanmış olup, "n" toplam makale sayısını göstermektedir. Aralığın 0'ı içermesi gözlemciler arasında sistematik farklılığın olmadığını gösterir. Ayrıca iki gözlemcinin değerlendirmeleri sonucunda her bir makale için elde ettikleri toplam kriter sayısı ortalamaları X eksenine ve farkları Y eksenine konularak Bland-Altman grafiği çizilmiştir. Bu grafik farkların büyüklüğünü, yönünü ve dağılım aralığını göstermenin yanında ortalamalar arttıkça farkların artıp artmadığını da göstermektedir.

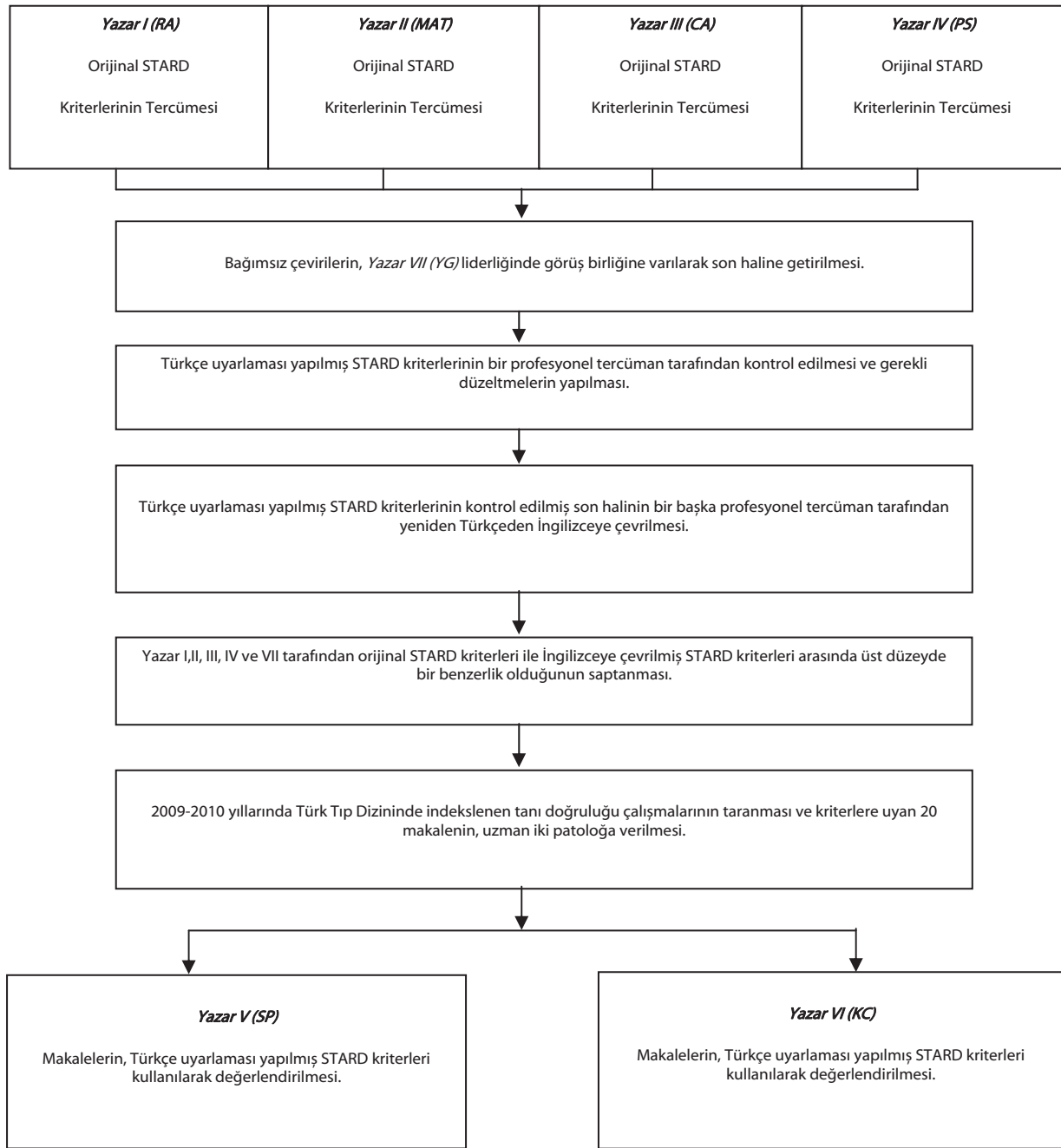
İki yönlü rastgele etkili model (Two way random effect model) kullanılarak hesaplanan SKK, makalelerin raporlanma kalitelerinin varyansının, toplam varyansa (makalelerin toplam puanlarının değişkenliği, değerlendiricilerden kaynaklanan değişkenlik, rastgele hata toplamı) oranlaması olarak tanımlanır (10, 11). SKK, 0 ile +1 aralığında değişir ve 0,75'in üzerinde olması istenir (12, 13).

BULGULAR

STARD kriterlerinin rapor edilme yüzdeleri, her bir kriter için gözlemciler arası uyum yüzdeleri ve Cohen'in Kappa istatistikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. STARD kriterlerinin Türkçe uyarlaması

Bölüm ve Konu	Madde		Sayfa Numarası
BAŞLIK/ÖZET/ ANAHTAR KELİMELER	1	Makaleyi bir tanı doğruluğu çalışması olarak tanımlayın (MeSH başlığının duyarlılık ve seçicilik olması önerilir).	
GİRİŞ	2	Tanı doğruluğunun tahmin edilmesi, tanı testlerinin karşılaştırılması ya da tanı doğruluğunun alt gruplarda karşılaştırılması gibi ifadeler kullanarak çalışmanın amacını ve/veya hipotezlerini belirtin.	
METOD			
<i>Denekler</i>	3	Çalışma popülasyonunu tanımlayın: Dahil etme ve çıkarma kriterleri, verilerin toplandığı ortam ve mekanlar.	
	4	Katılımcıların çalışmaya alınma prosedürünü tanımlayın: Katılımcı alımı, var olan semptomlara mı, önceki testin sonuçlarına mı, yoksa referans standart (altın standart test) ve/veya indeks test (tanı testi) sonuçlarına mı dayanmaktadır?	
	5	Katılımcı örneklemini tanımlayın: Madde 3 ve 4 deki seçilme kriterlerini sağlayan katılımcılar, çalışmaya ardışık olarak mı alındı? Eğer değilse katılımcıların nasıl seçildiğini belirtin.	
	6	Verilerin toplanma biçimini tanımlayın: Veri toplama biçimi indeks test (tanı testi) ve referans standart (altın standart test) uygulanmadan önce mi (ileriye dönük planlanmış çalışma) uygulandıktan sonra mı (geriye dönük planlanmış çalışma) belirlendi?	
<i>Test Yöntemleri</i>	7	Referans standardı (altın standart testi) ve bilimsel dayanağını tanımlayın.	
	8	Materyal ve metodun teknik özelliklerini, ölçümlerin ne zaman ve nasıl yapıldığını da belirtilerek detaylı olarak açıklayın ve/veya indeks test (tanı testi) ve referans standart (altın standart test) için referanslar gösterin.	
	9	İndeks test (tanı testi) ve referans standart (altın standart test) için kullanılan birimleri, kesim noktalarını ve belirlenen kategorilerin geçerliliğini gerekçeli olarak tanımlayın.	
	10	İndeks testi (tanı testini) ve referans standardı (altın standart testi) uygulayan kişilerin sayısını, eğitimini ve uzmanlık düzeyini belirtin.	
	11	İndeks testi (tanı testini) ve referans standardı (altın standart testi) uygulayan gözlemcilerin, katılımcıların klinik bilgilerine ve diğer test sonuçlarına kör olup olmadıklarını belirtin.	
<i>İstatistiksel Yöntemler</i>	12	Tanı doğruluğu ölçütlerinin hesaplanmasında veya karşılaştırılmasında kullanılan yöntemleri ve belirsizlik tahmini (örneğin, %95 güven aralığı) için kullanılan istatistiksel yöntemleri belirtin.	
	13	Eğer yapılmış ise testin tekrar edilebilirliğini hesaplamak için kullanılan yöntemleri belirtin.	
SONUÇLAR			
<i>Katılımcılar</i>	14	Çalışmanın yapıldığı zamanı, katılımcı alımına başlama ve katılımcı alımını sonlandırma tarihleri ile birlikte belirtin.	
	15	Çalışma popülasyonunun klinik ve demografik özelliklerini (örneğin, yaş, cinsiyet, var olan semptomların spektrumu, eşlik eden hastalıklar, uygulanan tedaviler, tedavi merkezleri) raporlayın.	
	16	İndeks test (tanı testi) ve/veya referans standart (altın standart test) uygulanıp/uygulanmayıp, dahil etme kriterlerini sağlayan katılımcıların sayısını bildirin. Katılımcıların neden her iki testi de almadıklarını tanımlayın (akış diyagramı önerilir).	
<i>Test sonuçları</i>	17	İndeks testler (tanı testleri) ile referans standart (altın standart test) arasında geçen zamanı ve bu süreçte herhangi bir tedavi uygulanıp uygulanmadığını belirtin.	
	18	Hedef koşullara sahip olanlarda hastalık şiddetinin (kriter tanımla) dağılımı ve hedef şartlara uymayan katılımcılara ait diğer teşhisleri raporlayın.	
	19	İndeks testlerin (tanı testlerinin) sonuçlarını (belirlenemeyen ve kayıp sonuçlar da dahil olmak üzere) referans standardın (altın standart testin) sonuçları ile çaprazlayarak tablo halinde verin; sürekli sonuçlar için ise test sonuçlarının referans standart (altın standart test) sonuçlarına göre dağılımını verin.	
	20	İndeks test (tanı testi) veya referans standart (altın standart test) uygulanırken karşılaşılan olumsuz durumları raporlayın.	
<i>Tahminler</i>	21	Tanı doğruluğu tahminlerini ve istatistiksel belirsizlik ölçütlerini (örneğin, %95 güven aralığı) raporlayın.	
	22	İndeks testlerde (tanı testlerinde) şüpheli sonuçların, eksik (kayıp) yanıtların ve sapan değerlerin nasıl ele alındığını raporlayın.	
	23	Eğer yapıldıysa, katılımcıların alt grupları, gözlemciler veya merkezler arasında tanı doğruluğunun değişkenlik tahminlerini raporlayın.	
	24	Eğer yapıldıysa, testlerin tekrarlanabilirlik tahminlerini raporlayın.	
TARTIŞMA	25	Çalışma bulgularının klinik uygulanabilirliğini tartışın.	



Gözlemler arası tekrar edilebilirlik

Şekil 1. STARD kriterlerinin Türkçeye uyarlanması sürecini gösteren akış diyagramı

Tablo 2. STARD kriterlerinin rapor edilme yüzdeleri, her bir kriter için gözlemciler arası uyum yüzdeleri ve Cohen'in Kappa istatistikleri (n=20)

Maddeler	Kriterlerin Rapor Edilme Yüzdeleri		Gözlemciler Arası Uyum Yüzdeleri	Cohen Kappa
	Gözlemci I	Gözlemci II	%	
Başlık / Özet / Anahtar Kelimeler				
1	20(100)	20(100)	100	1,00
Giriş				
2	19(95)	19(95)	100	1,00
Metod				
3	20(100)	20(100)	100	1,00
4	20(100)	18(90)	90	-
5	2(10)	7(35)	75	0,34
6	10(50)	14(70)	80	0,60
7	18(90)	15(75)	85	0,50
8	19(95)	18(90)	95	0,64
9	15(75)	15(75)	80	0,47
10	6(30)	4(20)	90	0,74
11	6(30)	5(25)	95	0,88
12	13(65)	12(60)	85	0,68
13	3(15)	2(10)	95	0,77
Sonuçlar				
14	16(80)	15(75)	95	0,86
15	18(90)	17(85)	85	0,32
16	19(95)	17(85)	80	-0,08
17	14(70)	14(70)	100	1,00
18	14(70)	12(60)	90	0,78
19	17(85)	16(80)	85	0,48
20	9(45)	7(35)	60	0,18
21	10(50)	9(45)	95	0,90
22	5(25)	6(30)	85	0,63
23	1(5)	2(10)	85	-0,07
24	3(15)	0(0)	85	-
Tartışma				
25	20(100)	20(100)	100	1,00

STARD Kriterlerinin Raporlanması

Değerlendirilen 20 tani doğruluğu çalışması sonucunda rapor edilmeleri bakımından kriterler arasında büyük bir varyasyonun olduğu gözlenmiştir. Kriterlerden bazıları (madde 1, madde 3, madde 25) bütün makalelerde de rapor edilmişken bazıları ise (madde 23, madde 24) neredeyse hiç rapor edilmemiştir. İki gözlemcinin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, makalelerin en az %75'inde raporlanan 12 kriter bulunmaktadır. Dört kriter makalelerin %74-%50'sinde rapor

edilirken, 9 kriter makalelerin %50-%0'ında raporlanmıştır (Tablo 2). Gözlemci I'in değerlendirmesi sonucunda toplam raporlanan STARD kriteri sayısı ortalaması makale başına $15,9 \pm 3,2$ iken Gözlemci II için de bu değer oldukça benzer bulunmuştur. Makalelerde 25 kriterin en az 10'u en fazla 21'i raporlanmış olup STARD kriterlerinin tümünü raporlayan herhangi bir makaleye rastlanmamıştır (Şekil 2).

Gözlemciler Arası Uyum

Gözlemciler arası uyum yüzdelerine bakıldığında en düşük uyum %60 ile Madde 20 için bulunmuş olup iki gözlemci 20 makalenin 12'sinde aynı cevabı (kriter sağlanıyor/kriter sağlanmıyor) vermiştir. Diğer tüm maddeler için uyum yüzdesi %75'in üzerindedir (Tablo 2).

Her bir kriter için gözlemciler arası uyum Cohen'in Kappa istatistiği kullanılarak incelendiğinde bu değerlerin 8 maddede 0,81-1,00, 6 maddede 0,61-0,80, 4 maddede

0,41-0,60, 2 maddede 0,21-0,40 aralığında, 3 madde de ise 0,20 den daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir. İki madde için ise kappa istatistikleri hesaplanamamıştır.

Bland-Altman grafiği iki gözlemcinin değerlendirmeleri sonucunda elde ettikleri toplam raporlanan kriter sayısı ortalamaları arttıkça fark değerlerinin artmadığını göstermektedir. Ayrıca farklar ortalama etrafında simetrik bir şekilde dağılmakta olup fazla yaygın değildir (Şekil 2).

Raporlanan toplam STARD kriteri sayıları kullanılarak gözlemciler arasındaki uyum Bland-Altman yöntemiyle değerlendirildiğinde %95 Uyum Limitleri -2,2 - 3,5 olarak bulunmuştur. Buna göre %95 güvenilirlikle Gözlemci II bir makalede 2,2 kriterin daha fazla, 3,5 kriterin daha az raporlandığını belirtebilir. Bu sonuçlar iki gözlemci arasındaki uyumun kabul edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir (Şekil 2). Ayrıca farklara ilişkin %95 Güven Aralığının 0,0-1,3 olarak bulunduğu ve 0'ı içerdiği gözlenmiştir. Bu sonuç iki gözlemcinin değerlendirmelerinde sistematik bir yanlılığın olmadığını ve Uyum Limitlerine ilişkin sonuçların güvenle kullanılabilirliğini göstermektedir.

Güvenirlik, ölçümlerin tekrarlanabilirliği ya da tekrarlı ölçümlerin tutarlılığı olarak tanımlanır. Sağlık alanında en yaygın kullanılan güvenilirlik çalışmaları, gözlemci-İçi ve gözlemciler arası uyumdur (10). Buradan yola çıkarak Türkçeye uyarlanmış STARD kontrol listesinin her iki gözlemci tarafından da aynı şekilde anlaşılıp yorumlandığı elde edilen SKK ile açıklanabilir. Çalışmamızda iki gözlemcinin her bir makale için elde ettikleri toplam raporlanan STARD kriteri sayıları kullanılarak hesaplanan SKK, 0,945

(%95 GA; 0,852-0,979) gibi oldukça yüksek bir değer bulunmuştur. Hesaplanan bu istatistiğe göre iki patolojik arasındaki uyumun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu söylenebilir ($p < 0,001$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda en küçük gözlemciler arası uyum % 60 ile "indeks test veya referans standart uygulanırken karşılaşılan olumsuz durumların raporlanması" kriteri için elde edilmiş olup ikinci en düşük değer %75 ile "katılımcı örneklerinin tanımlanması" kriteri için hesaplanmıştır. Diğer tüm maddeler için gözlemciler arası uyum yüzdesi %80 ile %100 arasında bulunmuştur.

Ancak katılımcıların örnekleme nasıl alındığının (madde 5), indeks testi ve referans testi uygulayan kişilerin sayısının, eğitiminin, uzmanlık düzeyinin (madde 10) ve bunların katılımcıların klinik bilgilerine ve diğer test sonuçlarına kör olup olmadıklarının (madde 11) açıklandığı maddelerle birlikte, testin tekrar edilebilirliğini hesaplamak için kullanılan yöntemlerin belirtildiği 13. maddenin de çok düşük düzeyde raporlandıkları görülmüştür. Benzer şekilde şüpheli sonuçların, eksik (kayıp) yanıtların ve sapan değerlerin nasıl ele alındığı (madde 22), katılımcı alt grupları, gözlemciler veya merkezler arasında tanı doğruluğunun değişkenlik tahminleri (madde 23) ve tekrarlanabilirlik tahminleri (madde 24) araştırmacılar tarafından önem verilmeyen diğer maddeler arasında yer almaktadır.

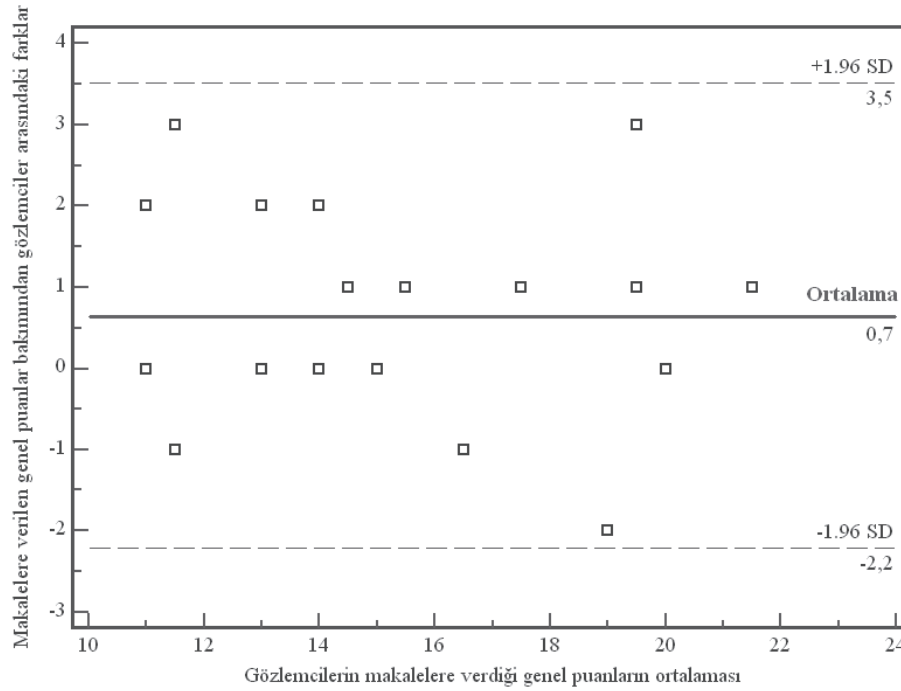
Bunların yanında, kontrol listesinde bulunmaları gereken makale bölümleri de belirtilmesine rağmen, araştırmacıların bazı maddelere ilişkin açıklamaları farklı bölümlerde yaptıkları gözlenmiş bu konuda da ortak bir yaklaşımın olmadığı sonucuna varılmıştır. Örneğin,

çalışmanın amacı ve/veya hipotezinin belirtilmesinin istendiği 2. maddeye ilişkin açıklamanın giriş yerine tartışma bölümünde açıklandığı pek çok makaleye rastlanılmıştır. Yine değerlendirilen makalelerde dikkat çeken bir nokta da özellikle çalışma popülasyonunun tanımlanması ve dâhil etme/ hariç bırakma kriterlerinin tanımlandığı 3. ve 4. maddelerin açıklanmasına temel tıp, mikrobiyoloji ve psikiyatri alanında yapılan çalışmalarda yeterli önemin verilmediği saptanırken, kardiyoloji alanında yapılan çalışmalarda bu maddelere ilişkin açıklamaların özenle ele alındığı gözlenmiştir.

Stengel ve arkadaşlarının 62 tanı doğruluğu makalesini içeren benzer çalışma çalışmasında gözlemciler arası uyum yüzdeleri %58 ile %98 arasında değişirken Smidt ve arkadaşlarının 32 makaleyi içeren çalışmalarında uyum yüzdeleri %63 ile %100 arasında değişmektedir (14,15).

Türkçe STARD kriterleri kullanılarak yapılan değerlendirmeler sonucu elde edilen uyum yüzdelerinin orijinal STARD kriterleri kullanılarak yapılan bu iki çalışmayla benzer sonuçlar vermesi, gözlemcilerin kriterleri benzer şekilde yorumladığını göstermektedir. Yüksek gözlemciler arası uyum yüzdelerine rağmen iki maddede Cohen'in Kappa istatistikleri; -0,08 (madde 16) ve -0,07 (madde 23) gibi uyum olmadığını gösterir değerler bulunmuştur. Dikkatlice incelendiğinde bunun prevalansın çok yüksek (ya da çok düşük) olmasından kaynaklandığı anlaşılmıştır (16,17).

Makalelerde kriterlerin raporlanma oranlarına bakıldığında hemen hemen tüm çalışmalarda özet ya da anahtar kelimeler bölümlerinden en az birinde çalışmanın tanı doğruluğu çalışması olarak belirtildiği, çalışmanın amacının,



Gözlemci I		Gözlemci II		Gözlemci I- Gözlemci II (d)		% 95 Uyum Limitleri
Ort (SS)	Min-Maks	Ort (SS)	Min-Maks	Ort _d (SS _d)	%95 GA	
15.9 (3.2)	11 - 22	15.2 (3.6)	10 - 21	0.65(1.5)	0.0 - 1.3	-2.2 - 3.5

Ort=Aritmetik Ortalama, SS=Standart Sapma, Min= Minimum, Maks= Maksimum, d=Fark, Ort_d=Farkların ortalaması, SS_d= Farkların Standart Sapması, GA= Güven Aralığı

Şekil 2. 20 makalede toplam raporlanan STARD kriteri sayılarına ilişkin Bland-Altman grafiği

çalışma popülasyonunun özelliklerinin ve katılımcıların çalışmaya alınma prosedürlerinin tanımlandığı gözlenmiştir. Bunun yanında çalışmalarda materyal ve metodun teknik özellikleri, çalışma popülasyonunun klinik ve demografik özellikleri büyük oranda verilmiş ve çalışma bulgularının klinik uygulanabilirliği tartışılmıştır.

Toplam raporlanan kriter sayısına bakıldığında çalışmamızda gözlemci 1, makale başına ortalama $15,9 \pm 3,2$ kriterin raporlandığını belirtmişken gözlemci 2 bu değeri, $15,2 \pm 3,6$ olarak bulmuştur. Smidt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada etki faktörü en az 4 olan dergilerde

2000 yılında yayınlanan 32 makalede ortalama $12,08 \pm 3,9$ STARD kriterinin raporlandığını belirtmişlerdir. Türk Tıp Dizininde yayınlanan Türkçe tanı doğruluğu çalışmalarında raporlanan toplam kriter sayısının daha fazla olması, çalışmamızın 2009-2010 yılında yayınlanan çalışmaları kapsamından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yıllar içinde daha fazla sayıda STARD kriterinin raporlandığını görmek sevindirici olsa da bu düzeyin yeterli olmadığı düşünülmektedir. Değerlendirilen 20 çalışmanın hiç birinde akış diyagramına yer verilmemiştir. Detaylı bir biçimde hazırlanan akış

diyagramı özellikle Metod bölümünde yer alan kriterlerden birçoğunu içerecektir.

SONUÇ

Türkçe uyarlaması yapılmış STARD kriterlerinin ülkemizde tanı doğruluğu çalışması yapacak olan araştırmacıların yanında dergi hakem ve editörlerin için de bir kılavuz olması umut edilmektedir. Çalışmalarda metodolojik standartlara uygun ortak bir ölçüt kullanılması, bireysel çalışmaların yanında meta analizi çalışmalarının da kalitelerinin artmasını sağlayacaktır

KAYNAKLAR

1. Genç Y. Tanı Testi Çalışmalarında Metodolojik Standartların Kullanılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2003;56:4:259-264.
2. Littenberg B, Moses LE. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: A new meta-analytic method. Med Decis Making 1993;13:313-321.
3. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research: Getting better but still not good. JAMA 1995;274:645-651.
4. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of deign-related bias in studies of diagnostic tests. JAMA 1999;282:1061-1066.
5. Nelemans PJ, Leiner T, Henrica CW, Joseph M.A, Engelshoven V. Peripheral arterial disease: Meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. Radiol 2000;217:105-114.
6. De Vries S.O., Hunnink MGM, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for metaanalysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral ar-terial disease. Acad Radiol 1996;3:361-369.
7. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD initiative. Clin Chem 2003;49:1 1-6.
8. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2003;3:25.
9. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, et al. Eva-luation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. BMC Med Res Methodol 2006;6:9.
10. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: Explanation and elaboration. Clin Chem 2003;49:1 7-18.
11. Ateş C, Öztuna D, Genç Y. Sağlık araştırmalarında sınıf içi korelasyon katsayısının kullanımı. Türkiye Klinikleri J Bios-tat. 2009;1:59-64.
12. Lee J, Koh D, Ong CN. Statistical evaluation of agreement between two methods for measuring a quantitative variable. Comput Biol. Med. 1989;19: 61-70.
13. Fleiss JF, Chapter 1: Reliability of Measurement. In the Design and Analysis of Clinical Experiments. John Wiley & Sons, London. 1986;1-33.
14. Stengel D, Bauwens K, Rademacher G, Mutze S, Ekkernkamp A. Association between compliance with methodological standarts of diagnostic research and reported test accuracy: metaanalysis of focused assesment of US for trauma. Radiol 2005;236:102-111.
15. Smidt N, Rutjes AWS, Van der Windt AWM et al. Quality of reporting of diagnostic accuracy studies. Radiol 2005;235:347-353.
16. Smidt N, Rutjes AWS, Van der Windt DAWM at al. Reproducibility of the STARD checklist: An instrument to assess the quality of reporting of diagnostic accuracy studies. BMC Medical Res Methodol 2006;6:12.
17. Vach W. The dependence of Cohen's Kappa on the prevalence does not matter. J Clin Epidemiol 2005;58:655-661.

Analysis of Morphological Features and Contrast Enhancement Kinetics of Malignant Breast Masses by Magnetic Resonance Imaging

Malign Meme Kitlelerinin Morfolojik Özelliklerinin ve Kontrastlanma Kinetiğinin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Analizi

Alper Dilli¹, Ümit Yaşar Ayaz², Emine Öztürk¹, Bahri Keyik¹, Bahar Yanık¹, Tahsin Edgüer¹, Meltem Özdemir¹, Baki Hekimoğlu¹

¹ S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara
² S.B. Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Radyoloji Bölümü, Mersin

Amaç: Mamografide ve ultrasonografide malignite kriterlerini karşılayan meme lezyonlarını dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile analiz etmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Mamografide ve ultrasonografide malignite bulguları saptanan, yaş ortalaması \pm SD, $50,79 \pm 11,1$ olan 50 kadın olgu çalışmaya alındı ve 51 meme kitlesi 1,5 Tesla gücünde MRG cihazı ile değerlendirildi. T2 ağırlıklı turbo inversion recovery magnitude, kontrast öncesi T1 ağırlıklı SE ve üç boyutlu T1 ağırlıklı Fast Low Angle Shot görüntüler elde edildi. İntravenöz Gadopentenate diethylene tri-amine pentaacetic acid enjeksiyonunu takiben yağ baskılı T1 ağırlıklı 3D fast low angle shot sekansı uygulandı. Lezyonlar morfolojilerine ve kontrastlanma kinetiğine göre kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Lezyonların ortalama çapı \pm SD, $29,15 \pm 11,5$ mm idi. MRG'de 18 lezyonun konturları spiküle, 26 lezyonun konturları düzensiz, beş lezyonun konturları lobüle ve iki lezyonun konturları düzenli idi. Histopatolojik olarak, 36 lezyon (%70,6) invaziv duktal karsinom, yedi lezyon (%13,7) invaziv lobüler karsinom, üç lezyon (%5,9) invaziv tübüler karsinom, üç lezyon (%5,9) enflamatuar karsinom ve iki lezyon (%3,9) müsinöz karsinom tanısı aldı. Maligniteyi temsil eden tip 3 zaman-sinyal eğrisi ve %80'in üzerindeki erken dönem kontrastlanma hızı (yüzdesi), sırasıyla 35/51 adet (%68,6) ve 39/51 adet (%76,5) meme lezyonunda saptandı. Benigniteyi temsil eden tip 1 zaman-sinyal eğrisi ve %60 veya altındaki erken dönem kontrastlanma hızı (yüzdesi), sırasıyla 1/51 adet (%2) ve 3/51 adet (%5,9) meme lezyonunda saptandı.

Sonuç: Mamografi ve ultrasonografi ile birlikte kullanılan dinamik kontrastlı MRG, malign meme lezyonlarının tanısında yararlı bir yöntemdir.

Anahtar sözcükler: *Meme, karsinom, manyetik rezonans görüntüleme, kontrast madde*

Aim: Our aim was to analyze breast lesions meeting the malignancy criteria on mammography and breast ultrasonography (US), by using dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI).

Material and Methods: Fifty females with findings of malignancy on mammography and US, with a mean age \pm SD of 50.79 ± 11.1 years were included. 51 breast lesions were evaluated using a 1.5 T magnetic resonance imaging system. T2-weighted turbo inversion recovery magnitude, precontrast T1-weighted SE and 3D T1-weighted Fast Low Angle Shot images were obtained. Postcontrast 3D T1-weighted fast low angle shot sequence with fat suppression was applied after intravenous administration of Gadopentenate diethylene tri-amine pentaacetic acid. Lesions were evaluated qualitatively and quantitatively according to their morphology and contrast enhancement kinetics.

Results: Mean size \pm SD of the lesions was 29.15 ± 11.5 mm. On MRI, 18 lesions had spiculated contours, 26 had irregular contours, five had lobular contours and two had regular contours. Of 51 breast lesions, 36 (70.6%) were histopathologically diagnosed as invasive ductal carcinoma, seven (13.7%) as invasive lobular carcinoma, three (5.9%) as invasive tubular carcinoma, three (5.9%) as inflammatory carcinoma and two (3.9%) as mucinous carcinoma. Indicating malignancy, type 3 time-signal intensity curve and early-phase contrast enhancement rate more than 80%, were detected in 35/51 (68.6%) and 39/51 (76.5%) breast lesions, respectively. Indicating benignity, type 1 time-signal intensity curve and early-phase contrast enhancement rate equal to or less than 60%, were detected in 1/51 (2%) and 3/51 (5.9%) breast lesions, respectively.

Conclusion: Used with mammography and US, dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a useful method in diagnosis of malignant breast lesions.

Key words: *Breast, carcinoma, magnetic resonance imaging, contrast media*

Received: 30.03.2012 • Accepted: 09.01.2014

Corresponding author

Uz.Dr.Alper DİLLİ
Phone: 0 312 326 00 10
E-mail : alperdilli@yahoo.com
S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Kliniği

Breast cancer is a frequently diagnosed disease in women, and it is the second most frequent reason for deaths in women in developed countries (1). Its incidence is between 0.15–0.45% in women (2).

For one out of nine women, there is a probability of having breast cancer in a later period of their life (1). Therefore, screening of breast lesions for early diagnosis, besides diagnosing and evaluating the

existing lesions are critical for treatment.

The most commonly used method in screening and diagnosing breast lesions in women is X-ray mammography. It has been used successfully in determination and characterization of microcalcifications in breasts. However, it is difficult to differentiate lesions in dense breasts since sensitivity of the mammography method in dense breast parenchyma decreases to as low as 48% (3). Breast ultrasonography (US) is used in combination with mammography.

Breast US may play important role in evaluation of suspicious lesions with irregular borders and in characterization of them. However, US has limitations due to the fact that it is insufficient in showing microcalcifications which have an important role in early diagnosis of breast lesions. Being a user-dependent method is another limitation. Additional imaging methods which could be used together with and in addition to mammography and US have emerged (3, 4). In recent years there has been an increasing interest in magnetic resonance imaging (MRI) as a non-invasive diagnostic modality for further characterization of suspicious breast lesions detected by means of mammography or US. Using US, mammography and MRI together, result in a higher diagnostic sensitivity and negative predictive value as compared to using these modalities individually (5). The aim of this study was to analyze breast lesions which show features of malignancy on mammography and US, with respect to their morphological features and contrast enhancement kinetics by using dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI, and to evaluate the

MRI results in concordance with the histopathological diagnoses.

Material and methods

In the present study, 50 female patients with findings of malignancy on mammography and US, with a mean age \pm SD of 50.79 \pm 11.1 years (age range, 27–70 years) were included. Of these patients, 51 lesions were evaluated. This study was performed according to the World Medical Association Declaration of Helsinki. Patients were admitted to MRI unit following clinical examination. Examination of both breasts was done by taking bilateral craniocaudal and mediolateral oblique mammograms with a mammography device (Fischer imaging, HFX plus, Colorado, USA). After MG, breast US examination was performed by using 11 MHz linear transducer (Power Vision 6000, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan). MRI of both breasts, thoracic wall and axilla was performed with use of a 1.5 T system (Magnetom Vision plus, Siemens Medical system, Erlangen, Germany) by using a breast coil. Motions and breathing artifacts were minimized by positioning the patient in prone position.

We started breast MRI by taking scout images. Scout images consisted of T1-weighted Fast Low Angle Shot (FLASH) sequence (TR/TE/FA: 40/6/140 msec, slice thickness: 10 mm) in all three planes (axial, coronal and sagittal). Following that, T2-weighted turbo inversion recovery magnitude sequence (TIRM) (TR/TE: 9128/60 msec, TI: 150 msec, slice thickness: 3mm) with fat suppression was applied. Field of view was 330x330 mm in all sequences. Precontrast axial T1-weighted spin-echo (SE) sequence (TR/TE: 616/12 msec, slice

thickness: 3 mm) and three dimensional (3D) T1-weighted in FLASH sequence (TR/TE: 8.1/4 msec, FA: 20°, slice thickness: 2.5–3 mm) in axial plane was performed. Postcontrast 3D T1-weighted FLASH sequence was acquired after administration of 0.1 mmol/kg bodyweight of gadopentenate diethylene tri-amine pentaacetic acid (Gd-DTPA) (Magnevist; Schering, Berlin, Germany). Gd-DTPA was administered manually in bolus form through a 21G needle-cannula positioned in an antecubital vein. Immediately after the contrast agent, 20 ml isotonic saline solution was injected. Total time of injection was 10 seconds. In the last 10 seconds of the DCE MRI, second examination was applied with nine successive sequences. In order to show the contrasted lesion more accurately and to saturate the fatty tissue, subtracted images were obtained, by subtracting images of first examination from the images of seventh examination. Evaluations were performed directly at the system console by using the automated software available. Images from DCE MRI were interpreted using clinical data and were compared with the findings from conventional mammography and breast US. On DCE MRI, cross-sections in which lesions showed the most prominent contrast enhancement with greatest volumes were chosen for the enhancement kinetics analysis. Region of interests ROIs were between 0.2 and 2.4 cm² and were placed to the periphery of the contrast-enhanced lesion. Special care was taken so that there was no motion artifact in images while drawing the time-signal intensity curve for the contrast enhancement kinetics analysis. Besides morphological features of

the lesion, the amount and speed of contrast enhancement were also evaluated and the results of other diagnostic methods were taken into account. Image processing and interpretation were done by two experienced radiologist. Firstly, morphological features of the lesions were determined (size, signal, contour features). Secondly, contrast enhancement kinetic analysis was done qualitatively and quantitatively. The relative enhancement (percentage of signal intensity increase) was calculated quantitatively by using post signal intensity (SI)-pre SI / pre SI x 100 formula. After administration of the contrast agent, if early-phase (first minute) enhancement rate was less than or equal to 60%, it was accepted as benign. If it was more than 60% and less than or equal to 80%, it was accepted as probably malignant. Finally, if it was more than 80%, it was accepted as malignant. After that, interval period and late stage of contrast enhancement as time-signal intensity curve were evaluated visually. According to

the shape of the time-signal intensity curve, type 1 (continuous, steady enhancement with straight shape) time course (curve pattern) was accepted to indicate benignity. Lesions with type 2 time course (plateau of signal intensity with a sharp bend after the initial upstroke) was accepted as probably malignant, and type 3 time course (wash-out of signal intensity in which there is an initial upstroke, after which enhancement is abruptly cut off, and the signal intensity decreases) was accepted to indicate malignancy. After imaging of the breast lesions, histopathological diagnosis was made through biopsy. One to three weeks after histopathological diagnosis, radical modified mastectomy was performed for all breast lesions.

Results

Of 51 breast lesions, 24 (47.1%) were in the right breast, and 27 (52.9%) were in the left breast (Table 1). One patient had two-sided malignant breast lesions. Mean size ± SD of the lesions was 29.15 ±

11.5 mm (range, 12–70 mm). On mammography, pleomorphic calcifications were shown in 21 lesions (Figure 1) while a few, indeterminate calcifications were observed in four lesions. On mammography of 26 lesions, pathological calcification was not observed. On US, 48 lesions showed irregular contours, whereas three lesions showed lobular contours. On MRI, 18 lesions had spiculated contours, 26 had irregular contours, five had lobular contours and two had regular contours. All of the 51 breast lesions which were determined to meet the malignancy criteria on mammography and US, were histopathologically malignant. Of 51 breast lesions, 36 (70.6%) were histopathologically diagnosed as invasive ductal carcinoma (Figures. 1, 2), seven (13.7%) as invasive lobular carcinoma, three (5.9%) as invasive tubular carcinoma, three (5.9%) as inflammatory carcinoma and two (3.9%) as mucinous carcinoma

Table1 : The distribution of qualitative and quantitative MRI evaluation results of malignant breast lesions according to their histopathologic types

	Time-signal intensity curve			Early period contrast enhancement rate (%)			Internal characteristics of contrast enhancement		Degree of contrast enhancement			Feature of contrast enhancement		
	Type 1	Type 2	Type 3	<60-60	>60-80	>80	Homogeneous	Heterogeneous	Weak	Moderate	Intense	Other	Centrifugal	Centripetal
Invasive ductal carcinoma (n=36)	1	11	24	2	7	27	3	33	3	20	13	4	27	5
Invasive lobular carcinoma (n=7)	-	3	4	1	1	5	-	7	1	6	-	-	6	1
Inflammatory carcinoma (n=3)	-	-	3	-	-	3	-	3	-	-	3	-	3	-
Invasive tubular carcinoma (n=3)	-	-	3	-	1	2	-	3	-	-	3	-	3	-
Mucinous carcinoma (n=2)	-	1	1	-	-	2	2	-	2	-	-	-	-	2

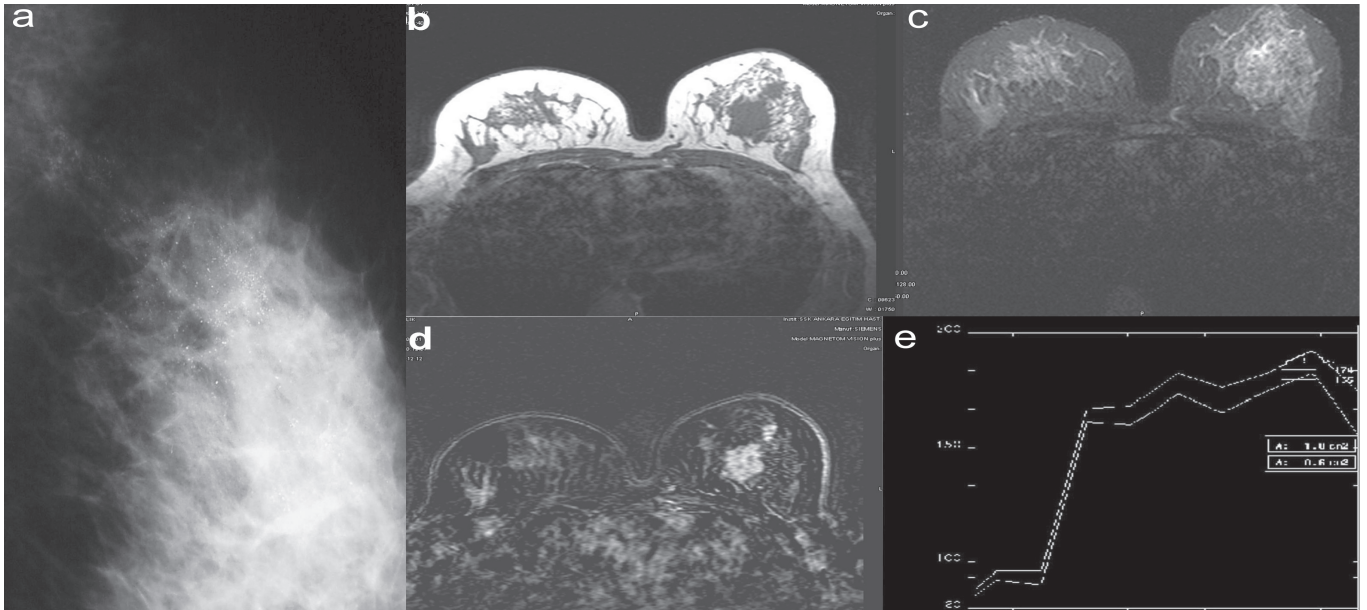


Figure 1. On left mediolateral oblique mammography (a) of a 47-year-old female with invasive ductal carcinoma, lesion with irregular contours and pleomorphic calcifications is seen in the superior outer quadrant of the left breast. On MRI, the mass is hypointense on T1-weighted image (b) and hyperintense on T2-weighted TIRM image (c), showing prominent signal enhancement on dynamic contrast-enhanced T1-weighted subtracted image (d). The time signal intensity curve of the lesion shows a type 2 time course (plateau), with a moderate, early period contrast enhancement rate between 60–80%, (e).

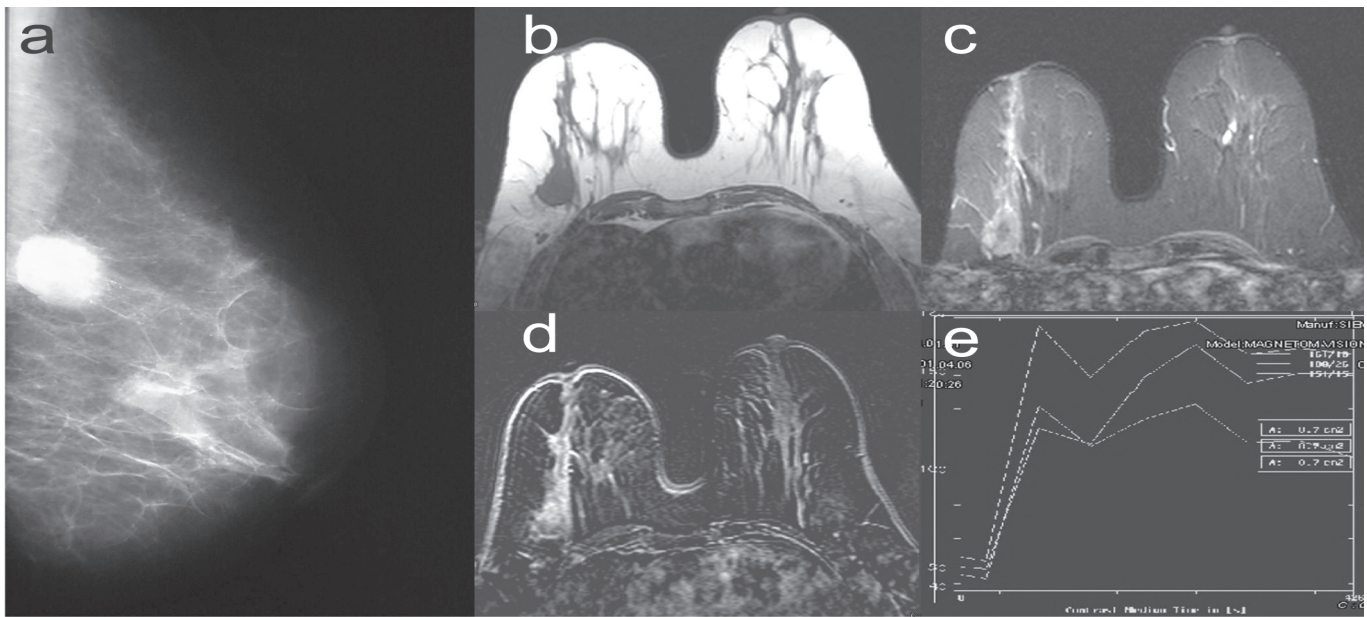


Figure 2. On right mediolateral oblique mammography (a) of a 55-year-old female with invasive ductal carcinoma, a spiculated and irregularly contoured, dense mass is seen in the superior outer quadrant of the right breast. On MRI, the mass is hypointense on T1-weighted image (b) and hyperintense on T2-weighted TIRM image (c), showing prominent signal enhancement on dynamic contrast-enhanced T1-weighted subtracted image (d). The time-signal intensity curve of the lesion shows a type 3 time course (wash-out), with an early period contrast enhancement rate above 80% (e).

The contrast enhancement features and morphological characteristics of the lesions: On DCE MRI, inner contrast enhancement of five (9.8%) lesions were homogeneous whilst inner contrast enhancement of 46 (90.2%) lesions were heterogeneous. Of the homogeneously contrast-enhanced lesions, three were invasive ductal carcinoma, and two were mucinous carcinoma. The intensity of inner contrast enhancement of four (7.7%) lesions were weak, while 29 (55.8%) were medium. Strong contrast enhancement was observed in 19 (36.5%) lesions. Morphologically, borders of 18 (35.3%) lesions were spiculated and of 26 (51%) were irregular. Besides, borders of five (9.8%) lesions were lobular and of two (3.9%) were smooth. Of 51 lesions, 47 were hypointense on T1-weighted images. Contours and signal properties of four (4/51) lesions could not help differentiate them from breast parenchyma.

Early-phase contrast enhancement rates: On DCE MRI, early-phase (first minute) contrast enhancement rates were as follows: Above 80% for 39 (76.5%) lesions, more than 60% and less than or equal to 80% for nine (17.6%) lesions and less than or equal to 60% for three (5.9%) lesions. Of the lesions with contrast enhancement less than or equal to 60%, two were invasive ductal carcinoma, and one was invasive lobular carcinoma.

Late postcontrast phase time-signal intensity curve patterns: Time-signal intensity curve of one (2%) lesion, which was invasive ductal carcinoma showed a type 1 time course (steady). Time-signal intensity curves of 15 (29.4%) lesions showed type 2 time course (plateau) and of 35 (68.6%) lesions showed type 3 time course (wash-out). Contrast enhancement was from central towards peripheral

(centrifugal) in eight (15.7%) lesions, whereas it was from peripheral towards central (centripetal) in 39 (76.5%) lesions. Of the eight lesions with contrast enhancement from central towards peripheral, five were invasive ductal carcinoma, one was invasive lobular carcinoma, and two were mucinous carcinoma. In four (7.8%) lesions, diffuse and heterogeneous contrast enhancement was observed.

Discussion

Mammography is a conventional method widely used both for diagnosis and detection of breast cancer in symptomatic patients and for screening purposes. Pathological microcalcifications on mammography are among the most important diagnostic clues for the detection of malignant breast lesions. However, the sensitivity of mammography in characterization of lesions in dense breasts is relatively low. Similarity in the features of benign and malignant lesions on mammography is another disadvantage. Although mammography and US are complementary modalities in the imaging of breast lesions, US cannot determine microcalcifications, and is rather a user-dependent method (3, 4). Recently, the use of contrast-enhanced MRI of breast lesions has been shown to provide unique and significant data in patients who were initially evaluated by mammography and US. This is because that MRI can produce 3D, multiplanary (axial, coronal and sagittal) and DCE images, which can be used to evaluate both breasts, both axillas and the thorax wall. Its being free of ionizing radiation is another superiority as compared to mammography. Studies showed that sensitivity of

MRI is high, whereas its specificity is relatively low. Specificity of MRI was reported to be between 37%–97% (6–8). The sensitivity and specificity of MRI in detection of ductal carcinoma in situ (DCIS) is lower than its sensitivity and specificity for invasive carcinomas (9). Rate of variability of the results may depend on the magnetic field power, imaging parameters, patient selection, image interpretation and histological variability of the benign and malignant lesions (10). Studies showed that T1-weighted DCE, magnetic resonance spectroscopy (MRS) and T2*-weighted sequence could be used in combination, in order to improve specificity and sensitivity of MRI. Huang et al. (9) obtained successful results in terms of specificity and sensitivity in the evaluation of breast cancers by using DCE MRI, MRS and T2-weighted perfusion in combination.

The morphological characteristics of the lesions can be used to distinguish between benign and malignant breast lesions in selective cases. It was reported that the specificity of morphological images varies between 70–80%. Irregular contours and spiculated mass are meaningful in terms of malignancy, and have high positive predictive values (11–14). Regular and lobular contours are meaningful in terms of benignity, and negative predictivity value for malignancy is close to 90% (11–13). On DCE MRI, peripheral rim or rim-like contrast enhancement feature is meaningful in terms of malignancy. In the present study, peripheral rim contrast enhancement, spiculated and irregular contours, heterogeneous inner contrast enhancement, and enhancement from peripheral to central were all meaningful in terms of malignancy and were in

consistence with literature. When compared with conventional MRI, DCE MRI increases the specificity in distinguishing the lesions (8, 15). Both quantitative and qualitative assessments can be made by using this method. Following injection of contrast agent, an immediate increase in time-signal intensity curve followed by wash-out occurs in malignant lesions, while a slower steady increase without wash-out in enhancement occurs in benign lesions (16). In the present study, the increase in the signal intensity ratio in early stage (first minute after administrating the contrast agent) was consistent with the literature in terms of malignancy. Kuhl et al. (15) reported significant contrast enhancement in 92/101 malignant lesions (over 80%). On DCE MRI, false negative and false positive results may occur. To illustrate, 10–15% of invasive carcinomas may show slow and diffusive contrast enhancement (17). Furthermore, merely significant contrast enhancement may occur in benign cases. A slow and late contrast enhancement in the lesion cannot eliminate the malignancy at 100% safety. Therefore, such conditions should be taken into account during the interpretation of the lesions. According to interim and late stage visual assessment of time-signal intensity curve in the study conducted by

Kuhl et al. (15), 57/101 (57.4%) malignant lesions showed type 3 time course, besides 34/101 (33.6%) lesions showed type 2 time course. Type 1 time course was present in 9/101 (8.9 %) lesions. In the study conducted by Kinkel et al. (18), 29/34 (89%) malignant lesions and three benign lesions (atypical epithelial hyperplasia, intraductal papilloma, benign granular cell tumor) showed type 3 curve pattern. Boetes et al. (19) achieved high sensitivity, specificity and diagnostic accuracy (95%, 86%, 93%) in distinguishing benign and malignant lesions with Turbo FLASH sequence. In the study conducted by Ikeda et al. (20), false positive and false negative results were found to be related with benign and malignant breast lesions. Some lesions such as DCIS, mucinous carcinoma, lobular carcinoma, lobular adenosis and ductal adenosis, fibroadenoma and intraductal papilloma, can be confused in terms diagnosis. Also, scirrhous carcinoma may be confused with benign lesions because it contains intensive fibrotic tissue. Studies show that benign lesions rich in vascular structures or malignant lesions rich in fibrotic tissue cause difficulties in making accurate diagnosis. In the present study, one of our malignant lesions showed type 1 time course. More accurate results can be obtained if lesion

morphology and contrast enhancement kinetics in DCE T1-weighted sequences, are evaluated together.

Recently, breast MRI studies including other emerging techniques such as MRS, diffusion MRI, perfusion MRI and magnetic resonance elastography have been conducted. These relatively newer techniques and DCE MRI, together may increase sensitivity, specificity and diagnostic accuracy in differential diagnosis of breast lesions. However, there is need for further studies involving greater number of patients for routine use of these modalities. Also the use of new modalities requires additional cost and time. In the present study, the absence of mentioned MRI modalities which could be used in combination with DCE MRI, is considered as a limitation. The absence of benign lesions in the present study and being unable to compare the DCE MRI findings of both benign and malignant lesions are other limitations of our study.

In conclusion, 3D DCE MRI used together with conventional imaging methods (mammography, US), provide assessment of morphological characteristics and contrast enhancement kinetics of malignant breast lesions, and is a useful method in their diagnosis.

REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130.
2. Dahnert W. *Radiology review manual*. 6th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2006 pp556.
3. Leung JW. Screening mammography reduced morbidity of breast cancer treatment, *Am J Roentgenol* 2005; 184:1508-1509.
4. Mahesh M. Digital Mammography: AAPM/RSNA physics tutorial for residents: digital mammography: an overview. *Radiographics* 2004; 24:1747-1760.
5. Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, et al. Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *Am J Roentgenol* 1997; 168:1323-1329.
6. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology* 1995; 197:387-395.
7. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, et al. MR imaging of the breast with Gd DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989; 171:95-103.
8. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology* 1989; 170:681-686.
9. Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, et al. Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology* 2004; 232:585-591.
10. Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:899-913.
11. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. Breast MR imaging: interpretation model. *Radiology* 1997; 202:833-841.
12. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. *Radiographics* 1999; 19:79-92.
13. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology* 2001; 219:484-494.
14. Nunes LW. Architectural-based interpretations of breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9:303-320.
15. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999; 211:101-110.
16. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994; 190:485-493.
17. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P. Breast. In: Stark DD, Bradley WG jun. (eds.). *Magnetic Resonance Imaging*. 3rd edition. St. Louis: CV Mosby 1998, 307-319.
18. Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ, et al. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability. *Am J Roentgenol* 2000; 175:35-43.
19. Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, et al. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. *Radiology* 1994; 193:777-781.
20. Ikeda O, Yamashita Y, Morishita S, et al. Characterization of breast masses by dynamic enhanced MR imaging. A logistic regression analysis. *Acta Radiol* 1999; 40:585-592.

An Unexpected Foreign Body Causing Twinkling Artifact On Doppler Ultrasonography

Memede Doppler US'de "Twinkling" Artefaktına Yol Açan Yabancı Cisim

Ebru Düşünceli Atman¹, Evren Üstüner¹, Hasan Özcan¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Bu bildiriye ultrason incelemesi ile memesinde iğne saptanan olgu sunulmaktadır. Operasyon veya travma öyküsü olmayan olguda iğnenin metalik natüründen dolayı renkli Doppler ultrasonda "twinkling" bulgusu saptanmıştır. Tanı mammografi ile doğrulanmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Yabancı Cisim, Meme, Twinkling Bulgusu, Renkli Doppler*

We herein describe a patient with a needle in her breast which was initially shown on ultrasound examination. There was no operation or trauma history of the patient. Owing to the metallic nature of the needle, twinkling sign was detected on color Doppler ultrasound. Mammography confirmed the diagnosis.

Key Words: *Foreign Body, Breast, "Twinkling" Sign, Color Doppler*

During routine practice, mammographers occasionally encounter metallic foreign objects in the breast. Although they are easily recognized owing to the related history and high radiographic density on mammograms, they may cause diagnostic confusion with microcalcifications if they are small enough. However if the history is unknown and mammography is not the initial exam, clinical diagnosis may be problematic.

In this case report we present the gray scale and color Doppler ultrasound (US) and mammographic findings of a foreign body in the configuration of a needle in the breast which was first diagnosed by ultrasound examination. The patient did not report or recall any antecedent event related to the foreign body.

A 55-year-old woman presented with pain and erythema involving the upper outer quadrant of the right breast for the last four days. A hyperechoic linear structure was detected within the breast parenchyma in the gray-scale US scan (Figure 1). Twinkling artifacts were noted posterior to this structure in the color mode and spectral analysis suggestive of a metallic foreign body (Figure 2A, 2B). The morphology of the structure resembled that of a needle but upon questioning, the patient did not recall any antecedent event related to a needle insertion, such as trauma or operation at all. Mammographic study was performed to confirm the sonographic findings and the metallic nature of the foreign body. The needle was clearly demonstrated in the oblique view (Figure 3).

Received: 15.11.2011 • Accepted: 02.07.2013

Corresponding author

Uz.Dr.Ebru Düşünceli Atman,
Phone: 0312 508 21 63
E-mail : ebrumd2001@yahoo.com
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

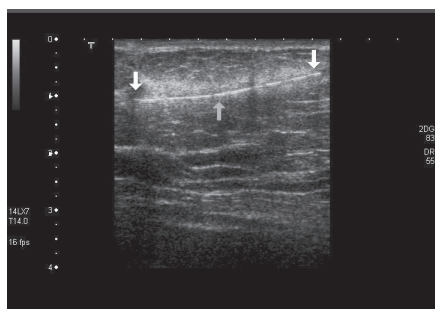


Figure 1: A hyperechoic linear object within the right breast demonstrated on the gray scale US

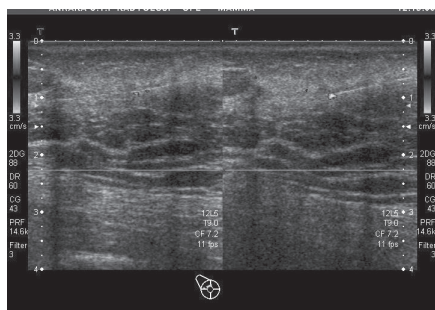


Figure 2: Color mode US scan (A) and spectral analysis (B) show twinkling artifacts posterior to the object indicating its metallic nature.

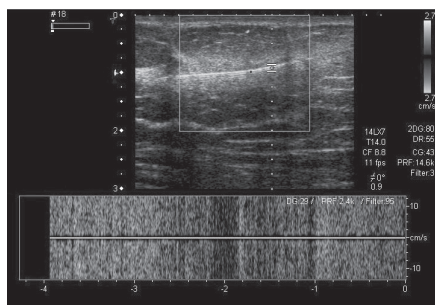


Figure 3: On mediolateral oblique view the metallic needle is seen in the superior aspect of the right breast.

Discussion

The foreign objects in the breast are usually related to diagnostic or therapeutic surgical or percutaneous interventions. Some of the foreign objects described so far are metallic suture materials, preoperative or postoperative localization needles or fragments of biopsy needles. An antecedent history is usually definitive for diagnosis when supported by the

imaging findings (1-3). In the literature migration of these materials outside the breast is also reported (2, 3). Presence of a metallic foreign body without history of a surgical or percutaneous intervention is very rare and described by a limited number of case reports in the literature (4). Of note, herbal Chinese treatment of breast abscesses with lead containing ointments may cause metallic densities in the breast (1). The distinguishing feature of our case report was the lack of a memorable surgical intervention or trauma in the patient with a reliable narration of antecedent events. The sonographic images and the additional color Doppler US findings including the twinkling artifact phenomenon strongly suggested the presence of a metallic foreign object in the form of a needle. Especially the twinkling artifact provided supportive evidence about the metallic nature of the object before the mammographic exam. The mammographic exam was confirmative because metallic foreign objects are easily recognizable due to their high radiographic density (1).

Twinkling artifact is a color Doppler ultrasound artifact which was first described by Rahmouni et al in 1996 (5). This phenomenon is most commonly encountered in structures which have strong reflective surfaces. Posterior acoustic attenuation is noted on gray-scale US. In the color mode, chaotic color bleeds coded in red and blue are observed posteriorly and in the spectral mode vertical lines are coded at the acoustic attenuation site (5-7).

Rahmouni et al (5), studied the mechanism of twinkling artifact

and they based this phenomena on multiple reflections on structures with irregular surfaces causing scattering of the sound beam from the transducer and delaying the time for the signal to return simulating movement (5). Other studies indicate that technical factors such as type, settings and the study parameters of the ultrasound equipment contribute to the phenomenon as well (8).

If the twinkling artifact is not recognized by the user, the studied structures may be misinterpreted as having blood flow within. The detection of this artifact is regarded as supportive sonographic evidence in the detection of urinary system stones, gall bladder and biliary pathologies, parenchymal and tumoral calcifications and in orbital pathologies such as metallic foreign objects and lens calcifications. This artifact may guide the management of urinary stones because may aid in the presumption of the biochemical components of the stones (6-8). No reports were found in the literature which mentioned the use of this artifact in the diagnosis of foreign objects in the breast. Presence of sewing needles within the breast tissue were described in the literature one of which resembled a tumor and the other was undetected despite several ultrasound examinations (4, 9). In our patient no significant tumor like soft tissue changes was present except a mild foreign body reaction.

We do not believe that the needle in this patient is from a surgical intervention as on the visual inspection and imaging, no evidence of a scar or structural distortion was noted. This needle could have been the part of a

forgotten brooch or a simple needle pinned on her blouse which got dislodged and found way to her breast tissue while she was sleeping or moving.

In conclusion, foreign objects could be encountered in the breast with or without an antecedent history and especially during sonography twinkling artifact would be a

valuable additional diagnostic finding indicating the metallic nature of the foreign object.

REFERENCES

1. Moon WK, Park JM, Im JG, Noh DY, Yeon KM, Han MC. Metallic punctate densities in the breast after Chinese herbal treatment: mammographic findings. *Radiology*. 2000;214:890-894.
2. Banitalebi H, Skaane P. Migration of the breast biopsy localization wire to the pulmonary hilus. *Acta Radiol*. 2005;46:28-31.
3. Grassi R, Romano S, Massimo M, et al. Unusual migration in abdomen of a wire for surgical localization of breast lesions. *Acta Radiol*. 2004;45:254-258.
4. Liszka G, Decker I. A foreign body resembling a tumor (sewing needle) in the breast. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 1967;107:569-570.
5. Rahmouni A, Bargoin R, Herment A, Bargoin N, Vasile N. Color Doppler "twinkling" artifact in hyperechoic regions. *Radiology*. 1996;199:269-271.
6. Conkbayır I, Yanık B, Şenyücel Ç, Hekimoğlu B. "Twinkling" artifact in color Doppler ultrasonography (pictorial essay). *Turk J Diagn Intervent Radiol*. 2003;9:407-410.
7. Aytaç SK, Özcan H. Effect of color Doppler system on the twinkling sign associated with urinary tract calculi. *J Clin Ultrasound*. 1999;27:433-439.
8. Kamaya A, Tuthill T, Rubin JM. "Twinkling" artifact on color Doppler sonography: dependence on machine parameters and underlying cause. *Am J Roentgenol* 2003;180:215-222.
9. Solbach C, Diebold T, Louwen F, Kaufmann M. Case report -- needle in the breast. *Zentralbl Gynakol*. 2006;128:229-23

Rhinocerebral Mucormycosis

Rinoserebral Mukormikozis

Mine Hayriye Sorgun¹, Buket Tuğan Yıldız¹, Canan Yücesan¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Rinoserebral mukormikozis nadir görülen, ilerleyici ve ölümcül olabilen oportunistik fungal bir enfeksiyondur. Yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Erken tanı, medikal ve cerrahi tedavi prognozun düzelmesi için önemlidir. Biz, predispozan faktörü aplastik anemi ve akut myeloblastik lösemi olan iki olgu sunduk. Mukormikozis, olgularımızın etkilenen gözünde oküler hareketlerde bozulmaya, propitozise, kemozise ve hiperemiye neden olmuştur. Ayrıca ilk olgumuzda mukormikozis nedeni ile trigeminal sinirin birinci ve ikinci dalıda etkilenmiştir. Her iki olgumuzda da mukormikozis enfeksiyonu histopatolojik olarak doğrulanmıştır. İlk olgumuzun manyetik rezonans görüntülemesinde sol taraftaki maksiller, sfenoid ve etmoid sinuste yumuşak doku artışı ve etkilenen bölge çevresindeki dura ve ekstraoküler kaslarda kontrast tutulumu mevcuttur. İkinci olgunun orbitofrontal bilgisayarlı tomografisinde sol frontal, maksiller, etmoid ve sfenoid sinuste radio-opasite ve sol etmoid sinusun kemik duvarında delikli destruksyon vardır. Her iki olgumuzda antifungal tedavi verilmesine rağmen ölmüştür. Mukormikozisin başarılı tedavisi için erken tanı, altta yatan predispozan risk faktörün düzelebilir olması, cerrahi debridman ve erken antifungal tedavi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Rinoserebral mukormikozis, oküler palsi, predispozan faktör, erken tanı, antifungal tedavi

Rhinocerebral mucormycosis is a rare, progressive and fatal opportunistic fungal infection. It has high morbidity and mortality. Early diagnosis, medical and surgical management is necessary for improving prognosis. We reported two cases. Aplastic anemia and acute myeloblastic leukemia were predisposing factors in our cases. Mucormycosis caused ocular movement disorders, amaurosis, proptosis, chemosis and hyperemia on the affected eye in our cases. Furthermore, the first case had trigeminal palsy involving first and second divisions of the nerve due to mucormycosis. We confirmed mucormycosis infection with histopathological examination in both cases. In our first case, magnetic resonance imaging revealed increase of soft tissues in the maxillary, sphenoid and ethmoid sinuses and contrast-enhancement of dura around the affected area and of extraocular muscles on the left side. Orbitoparanasal computed tomography of the second case revealed radiopacity involving the left frontal, maxiller, ethmoid, sphenoid sinuses and spotty destruction of bony walls of the left ethmoid sinus. Although we gave prompt antifungal therapy in both cases, they died. Successful treatment of mucormycosis requires early diagnosis, reversal of underlying predisposing risk factors, surgical debridement and prompt antifungal therapy.

Key Words: Rhinocerebral mucormycosis, ocular palsy, predisposing factor, early diagnosis, antifungal therapy

Rhinocerebral mucormycosis is a rare, progressive and fatal opportunistic fungal infection (1). Mucormycosis was first described by Paultauf in 1885 (1, 2). The majority of cases have diagnosed in patients with immunologic and metabolic disorders such as diabetes mellitus, lymphoma, leukemia, myelodysplastic syndromes, prolonged corticosteroid therapies, acute renal failure, and severe burns (1-11).

Rhinocerebral mucormycosis has high morbidity and mortality. Early diagnosis, medical and surgical management is necessary for improving prognosis (7, 8).

Case Report 1

A 50-year-old male who had aplastic anemia was referred to our neurology clinic because of amaurosis and pain on the right eye. He had proptosis, chemosis and mydriatic pupil with no response to light and

Received: 25.04.2012 • Accepted: 12.02.2014

Corresponding author

Uz.Dr. Mine Hayriye SORGUN
GSM: 0543 890 09 34

E-mail : drmsorgun79@yahoo.com.tr

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı 11.Kat, Samanpazarı / ANK.

complete visual loss with no light perception on the right eye. Horizontal movements were impaired on the right eye. He had hypoesthesia within the first and second division of the trigeminal nerve. Magnetic resonance imaging (MRI) of brain and orbita revealed soft tissue in the maxillary, sphenoid and ethmoid sinuses and contrast-enhancement of dura and extraocular muscles (Figure 1). We thought he had mucormycosis and started amphotericin B 3mg/kg daily. The biopsy of maxillary sinuses confirmed our diagnosis of mucormycosis. Because of pancytopenia the patient could not be operated and died in one week.

Case Report 2

A 46-year-old female referred to our clinic from haematology with the chief complaint of headache, pain over the left side of his face and left eye, nasal obstruction and left eye swelling. She had acute myeloblastic leukemia. On physical examination, there was edema around the left eye, her left eye was hyperemic and swollen. There was no ocular palsy at once. Orbitoparanasal CT scan revealed radiopacity involving the left frontal, maxiller, ethmoid, sphenoid sinuses, spotty destruction of bony walls of the ethmoid sinus (Figure 2). Surgical debridement of paranasal inflamed tissue was done; mucormycosis was diagnosed by histopathological examination and amphotericin B treatment was started. Despite of early diagnosis and treatment, the patient got worse. Total ophtalmoplegia developed on the left eye and the patient died one week later.

Discussion

Zygomycetes (mucormycosis) is a malignant opportunistic fungus that cause central nervous system infection in the setting of obvious

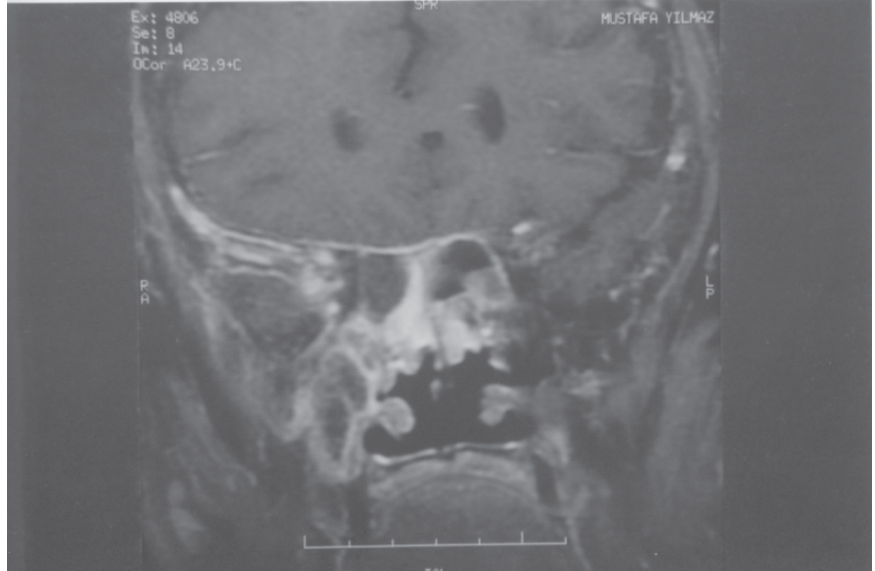


Figure 1: Soft tissue increased of maxillary, sphenoid and ethmoid sinus and contrast-enhancement of dura and extraocular muscles in MRI.

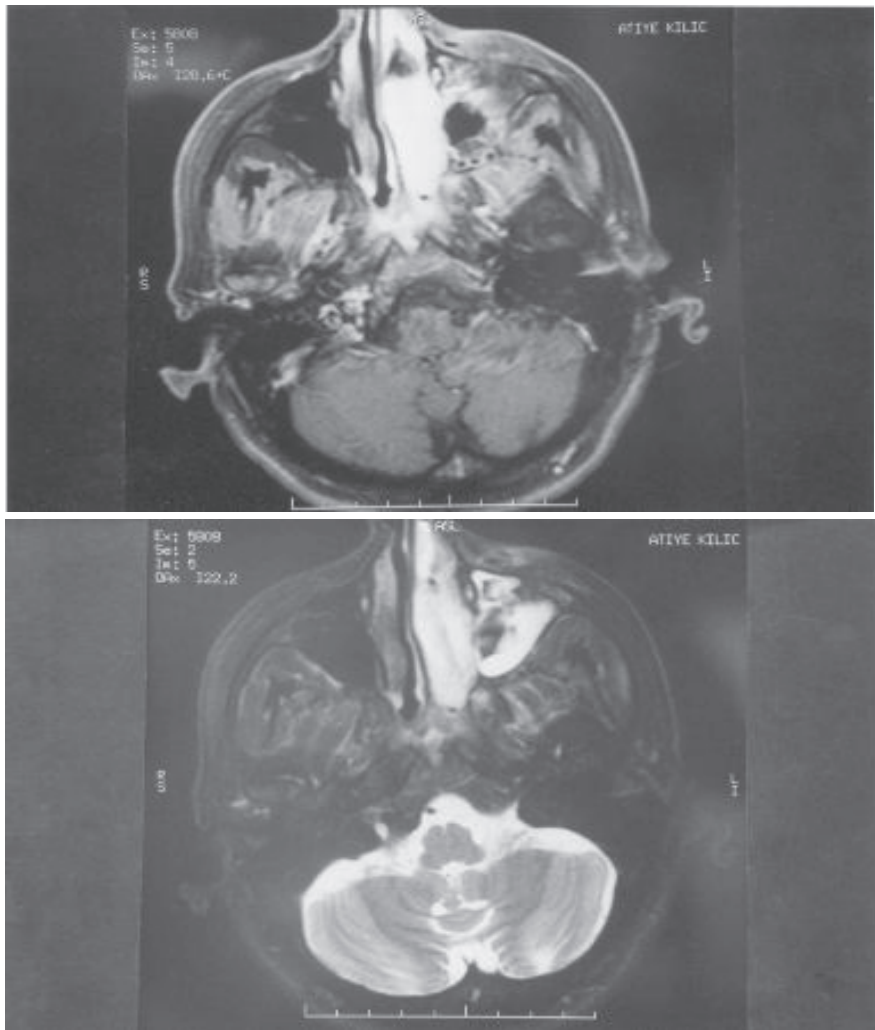


Figure 2: Orbitoparanasal CT scan revealed radiopacity involving left frontal, maxiller, ethmoid, sphenoid sinuses, spotty destruction of bony walls of ethmoid sinus.

immune dysfunction or anatomic abnormalities (5, 12, 13). It occurs as a rare complication in patients with diabetic acidosis, in drug addiction, and in patients with leukemia and lymphoma, particularly those treated with corticosteroids and cytotoxic agents, severe burns, cirrhosis, severe dehydration, asthma, nephrotic syndrome, necrotizing gingivitis (1-13). Some of the cases have no predisposing factors (14, 15). Aplastic anemia and acute myeloblastic leukemia were the predisposing factors in our cases.

Zygomycetes can invade cerebral blood vessels, causing an arteritis that can thrombose or rarely, rupture. Zygomycetes infection often extends from an initial sinus or nasal infection and spreads along infected vessels to the retro-orbital tissues and then to the adjacent brain, producing a localized mass with adjacent cerebral infarctions due to thrombosis from hyphal invasion of arteriole vessel walls (5, 12, 13). Numerous hyphae are present within trombi and vessel wall, often invading the surrounding parenchyma. Sometimes, it may cause hemorrhagic infarction (5).

Zygomycetes location involves the cavernous sinus with the presentation of facial pain, cranial nerve palsies (cranial nerves III, IV, V and VI), proptosis and edema of the lids and retina (1, 3-15). Palatal ulcer was reported with rhinocerebral mucormycosis in literature (9).

Mucormycosis caused ocular movement palsies, amaurosis, proptosis, chemosis and hyperemia on the affected eye in our cases. Furthermore, the first case had trigeminal palsy involving first and second divisions of the nerve due to mucormycosis.

Fungi are difficult to isolate or identify from cerebrospinal fluid (CSF). Culturing the fungus from CSF occurs in less than 5% for Zygomycetes (12, 13). Histopathological examination shows aseptate and irregular fungal hyphae branching with neutrophilic infiltrate invading the smaller blood vessels and causing necrosis (1, 6, 9-11, 14). We confirmed mucormycosis infection with histopathological examination in both cases.

Radiological studies such as CT or MRI show contrast enhancing masses within sinuses, cavernous sinus thrombosis, intracranial masses, brain abscesses and ischaemic infarcts in cases with mucormycosis (1, 6, 9-11, 14). The our first case, MRI revealed increase of soft tissues in the maxillary, sphenoid and ethmoid sinuses and contrast-enhancement of dura around the affected area and of extraocular muscles on the left side. Orbitoparanasal CT of the second case revealed radiopacity involving the left frontal, maxillary, ethmoidal, and sphenoidal sinuses and spotty destruction of bony walls of the ethmoid sinus.

The cerebral form of mucormycosis is usually fatal in short order. Rapid

correction of hyperglycemia and acidosis, and treatment with amphotericin B have resulted in recovery in some patients (5). Amphotericin B is an antifungal that has been proven to be efficacious. The daily dosage is slowly increased from 0.5 to 1 mg/kg/day or higher for treatment of Zygomycetes infections. Amphotericin B is frequently nephrotoxic. Patients should be followed with frequent serum creatinine and urine analysis; red or white blood cells can be seen in urine analysis. Liposomal amphotericin B should be preferred because of least nephrotoxic effect (13). Surgical management is necessary for improving prognosis (7, 8). Although we started antifungal therapy as early as possible in both cases, they died.

Successful treatment of mucormycosis requires early diagnosis, reversal of underlying predisposing risk factors, surgical debridement and prompt antifungal therapy. However, mucormycosis is frequently a fatal disease despite early diagnosis and prompt treatment such as in our cases. Ophthalmology, otorhinolaryngology, neurology, hematology and internal medicine specialists should be aware of the disease and begin amphotericin B treatment as soon as possible when the first manifestations of the disease occur. The treatment should be begun even before histopathological confirmation of the disease for not being late for effective treatment.

REFERENCES

1. O'Neill BM, Alessi AS, George EB, et al. Disseminated rhinocerebral mucormycosis: a case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:326-333.
2. Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, et al. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980;90:635-648.
3. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992;14:126-129.
4. Naussbaum ES, Holl WA. Rhinocerebral mucormycosis: changing patterns of disease. *Surg Neurol* 1994;41:152-156.
5. Victor M, Ropper AH. Infections of the nervous system and sarcoidosis. In: *Principles of neurology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1110-1177.
6. Mohinra S, Mohinra S, Gupta R, et al. Rhinocerebral mucormycosis: the disease spectrum in 27 patients. *Mycosis* 2007;50:290-296.
7. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, et al. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994;39:3-22.
8. Ladurner R, Brandacher G, Steurer W, et al. Lessons to be learned from a complicated case of rhinocerebral mucormycosis in a renal allograft recipient. *Transpl Int* 2003;16:885-889.
9. Garg R, Grupta VV, Ashok L. Rhinomaxillary mucormycosis: A palatal ulcer. *Contemp Clin Dent*. 2011;2:119-123.
10. Thomas S, Singh VD, Vaithilingam Y, et al. Rhinocerebral mucormycosis: a case report. *Oral Maxillofac Surg*. 2012; 16(2):233-236.
11. Viterbo S, Fasolis M, Garzino-Demo P, et al. Management and outcomes of three cases of rhinocerebral mucormycosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112(6): e69-74
12. Cortez KJ, Walsh TJ. Space-occupying fungal lesions. In Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors: *Infections of the central nervous system*, ed 3, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 713-733.
13. Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC. Fungal Infections. In: *Current Therapy in Neurologic Disease*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Inc; 2006. p. 161-169.
14. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-653.
15. Elinav H, Zimhony O, Cohen MJ, et al. Rhinocerebral mucormycosis in patients without predisposing medical conditions: a review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:693-697.

Total Larenjektomili Hastalarda Primer Trakeoözefageal Fistül Komplikasyonları ve Konuşma Fonksiyonuna Etkisi

The Complications of Primary Tracheoesophageal Puncture and Its Effect on Speech Function

Ela Cömert¹, Ümit Tunçel², Caner Kılıç³, Buğra Cengiz¹, Ender Seçkin⁴, Metin Kaya⁵

¹ Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, Ankara
² Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, Ankara
³ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Kliniği, Ordu
⁴ Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Kliniği, Erzincan
⁵ Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, Ankara

Amaç: Total larenjektomi sonrası hastalarda en sık kullanılan konuşma rehabilitasyonu yöntemi trakeoözefageal fistül (TÖF) açılarak konuşma protezi uygulamasıdır. Bu çalışmanın amacı primer TÖF açılan hastalarda preoperatif radyoterapinin (RT) komplikasyon ve konuşma oranına etkisi olup olmadığının incelenmesidir.

Gereç Yöntem: Çalışmaya larenks karsinomu nedeniyle total larenjektomi yapılan ve primer TÖF açılan 124 hasta dahil edildi. Hastalar primer cerrahi uygulanan (Grup 1) ve preoperatif RT alan (Grup 2) olmak üzere iki grupta incelendi.

Bulgular: Protez çevresinden tükürük kaçağı primer cerrahi uygulanan (Grup 1) hastaların 20'sinde (%19,4), preoperatif RT gören (Grup 2) hastaların 12'sinde (%57,1) gözlemlendi ($p=0,01$). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup 1'deki hastaların % 76,6'sında, Grup 2'deki hastaların % 76,1'inde konuşma sağlanabildi. Konuşmaya başlama zamanları kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,142$).

Sonuç: Primer TÖF'ün en büyük avantajı operasyon lojunda geniş görüş alanı sağlaması nedeniyle özefagus perforasyonu ve mediastinit gibi major komplikasyon oranının az olmasıdır. Trakea arka duvarında nekroz ve protez çevresi tükürük kaçağı gelişimi preoperatif RT gören hastalarda primer TÖF uygulaması sonrası erken ve geç dönemde gözlenen komplikasyonlardır.

Anahtar Sözcükler: *Total Larenjektomi, Trakeoözefageal Fistül, Ses Rehabilitasyonu*

Introduction: The most common modality of speech rehabilitation after total laryngectomy is insertion of voice prosthesis after tracheoesophageal puncture (TEP). The aim of this study is to analyze whether preoperative radiotherapy (RT) has an effect on the complication and speech success rates in patients with primary TEP.

Materials and Methods: The study included 124 patients who underwent total laryngectomy and primary TEP for laryngeal carcinoma. The patients were analyzed in two groups, patients who underwent primary surgery (Group 1) and patients who received preoperative RT (Group 2).

Results: Saliva leakage around the prosthesis occurred in 20 (19.4%) of the patients who underwent primary surgery (Group 1) and in 12 (57.1%) of the patients who received preoperative RT (Group 2) ($p=0.01$). The difference was statistically significant. Speech could be achieved in 76.6% of the patients in Group 1 and in 76.1% of the patients in Group 2. When comparing the initial time of speech, no statistically significant difference was observed between two groups.

Conclusion: The major advantage of primary TEP is that greater exposure and access at the time of original surgery preclude the likelihood of major complications in the visceral compartment such as esophageal perforation and mediastinitis. Necrosis of the posterior wall of trachea and leakage around the prosthesis were the main early and late complications when primary TEP was performed in preoperatively radiated patients.

Key Words: *Total Laryngectomy, Tracheoesophageal Puncture, Voice Rehabilitation*

Total larenjektomi yapılan ileri evre larenks tümörlü hastalarda anlaşılır bir konuşmanın sağlanabilmesi, tedavinin bir parçası haline gelmiştir. Bu amaçla kullanılan üç temel yöntem elektrolarenks,

özefageal konuşma ve trakeoözefageal fistül açımı sonrası protez tatbikidir (1).

Elektrolarenks cihazı ek cerrahi müdahaleye gereksinim olmadan

Geliş Tarihi: 27.09.2012 • Kabul tarihi: 12.09.2013

İletişim

Op. Dr. Ela Cömert
Tel: 0312 336 09 09-5502
E-posta : elacomert@yahoo.com
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 12. Cadde 5.
Kat KBB servisi Demetevler Ankara

ve kolaylıkla kullanılabilmesine rağmen çıkardığı mekanik ve anlaşılması zor ses nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir. Özeofageal ses çıkarımı ise birçok hasta tarafından başarılılabilmektedir, ek cerrahi müdahale gerektirmeyen ve normal insan sesine yakın bir sestir. Fakat her hasta tarafından anlaşılır kelime kurma ve konuşmada akıcılık sağlanamamaktadır. Günümüzde total larenjektomili hastalarda en sık kullanılan konuşma yöntemi trakeoözefageal fistül (TÖF) açımı sonrası protez tatbikidir (1-3). Bu yöntemin avantajları arasında hızlı bir şekilde ve özeofageal konuşmadan daha anlaşılır ses sağlaması ve hasta tarafından kolay kullanımıdır (4). Fistül açım işlemi larenjektomi sırasında (primer) veya sonrasında (sekonder) yapılmaktadır. Ek cerrahi müdahaleye gereksinim olması, proteze ait komplikasyonlar ve protezin maliyeti bu yöntemin önemli dezavantajlarıdır (4).

1980'li yıllarda üretilen ve yerleşme (indwelling) özelliği olmayan protezler kısa kullanım ömürleri, kötü ses kalitesi ve yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir (2). 1990'li yıllarda üretilen ve yerleşme özelliği olan protezler günümüzde bu protezlerin yerini almıştır. Ses protezlerinin sık görülen komplikasyonları granülasyon gelişimi, servikal selülit, stoma stenozu ve fistülün genişlemesi sonucu oluşan tükürük kaçağıdır. Bu komplikasyonlar protez değişimi ve protezin geçici çıkartılması ile genellikle kontrol altına alınabilir (4). Sesin sağlanmasını etkileyen temel faktörler ise hastanın operasyon öncesi fizyolojik ve medikal durumu, hastalığın evresi, uygulanan tedaviler ve cerrahiye ait nedenlerdir (5).

Bu çalışmanın amacı primer TÖF açılmış, primer cerrahi tedavi gören ve preoperatif radyoterapi (RT) alan hastalardaki komplikasyon oranlarının ve konuşma başarısının incelenmesidir.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya 2004-2010 yılları arasında larenks yassı hücreli karsinomu nedeniyle total larenjektomi yapılan ve primer TÖF açılan 124 hasta dahil edildi. Hasta kayıtları retrospektif olarak incelenerek farengokutanöz fistül gelişimi, erken ve uzun dönem proteze ait komplikasyonlar dökümente edildi. Farengal defektin primer sütürasyon ile kapatılmadığı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara cerrahi sırasında bilateral krikofarengal miyotomi yapıldı. Tüm hastalara TÖF açımı sonrası fistül bölgesine nazogastrik sonda takıldı ve hastalar postoperatif dönemde bu nazogastrik sondadan beslendi. Farengokutanöz fistül gelişmeyen hastalarda postoperatif 10. günde oral beslenme başlanarak 14. günde fistül bölgesine Provox II ses protezi (Atos Medikal, Hörby, İsveç) yerleştirildi. Farengokutanöz fistül gelişen hastalarda ise oluşan fistül tedavisi sonrası protez yerleştirildi. Hastalar primer cerrahi uygulanan (Grup 1) ve preoperatif RT gören (Grup 2) hastalar olmak üzere iki grupta incelendi. Grup 1'deki hastalara operasyon sonrası 6 hafta içerisinde total 60 Gy dozda, haftada 5 gün, 6 hafta süre ile RT verildi. İstatistiksel analiz independent sample t-test kullanılarak yapıldı ve $p < 0,05$ değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Primer tedavi olarak total larenjektomi yapılan 103 hastaya (Grup 1) ve RT sonrası total

larenjektomi yapılan 21 hastaya (Grup 2) primer TÖF açıldı. Birinci gruptaki hastaların ortalama yaşı 62 (37-70), 2. gruptaki hastaların ortalama yaşı 58 (42-68) idi. Kadın/erkek oranı Grup 1'de 4/99, Grup 2'de 1/20 idi. Grup 1'deki hastalarda farengokutanöz fistül oranı %14,5 iken Grup 2'de bu oran %57,1 'di ($p=0,01$). Grup 1'deki hastaların % 76,6'ı, Grup 2'deki hastaların % 76,1'i protezleri ile konuşabildi. Konuşmaya başlama zamanları protez takılması sonrasında Grup 1'de 3-32 gün (ortalama 12,4 gün), Grup 2'de 8-36 gün (ortalama 14,8 gün) olarak saptandı. Konuşmaya başlama zamanları kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,142$).

TÖF sonucunda görülen komplikasyonlar Tablo 1'de verilmiştir. Erken komplikasyonlar olan nazogastrik sondanın yerinde olmaması ve trakea arka duvar nekrozu tüm hastaların % 6,4'ünde görüldü. Grup 1'de 3 hastada postoperatif 1. günde nazogastrik sondanın özefagusta olmadığı gözlemlendi. Bu hastalardan birinde sondanın ucu ağız içinde, birinde üst mediastende, birinde ise özefagusun arka duvarının penetrasyonu sonrasında prevertebral bölgede olduğu saptandı. Bu hastalarda nazogastrik sonda çıkarılarak TÖF'ün spontan kapanması beklendi ve parenteral beslenmeye geçildi. Bu hastalardan 2'sine RT sonrası 6. ayda sekonder TÖF açıldı, biri ise özeofageal konuşmaya yönlendirildi.

Grup 2'de 5 (%23,8) hastada postoperatif 8-15. günlerde trakea arka duvarında nekroz gözlemlendi. Lokal antibiyotik tatbiki ve sınırlı debridman ile tüm vakalarda nazogastrik sonda çıkarılmadan kontrol sağlandı ve ses protezi tatbik edilebildi. Bu komplikasyona Grup 1'de rastlanmadı.

Tablo 1: Gruplara göre komplikasyon oranları

	Grup 1 (n=103) (%)	Grup 2 (n=21) (%)
Nazogastrik sondanın yerinde olmaması	3 (2,8)	-
Trakea arka duvar nekrozu	-	5 (23,8)
Protezin özefagusa doğru yer değiştirmesi	18 (17,4)	4 (19)
Protezin akciğere kaçması	2 (%1,9)	-
Protez çevresinden tükürük kaçağı	20 (%19,4)	12 (%57,1)
Fistül arka bölümü kapanma	14 (%13,5)	-
Granülasyon dokusu oluşumu	12 (%11,6)	-
Stoma stenozu	9 (%8,7)	-

TÖF sonucunda görülen geç komplikasyonlar protezin özefagusa doğru yer değiştirmesi, protezin akciğere kaçması, protez çevresinden tükürük kaçağı, fistül arka bölümü kapanma, stoma stenozu ve granülasyon dokusu oluşumu idi. Protezin özefagusa doğru yer değiştirmesine Grup 1'de 18 (%17,4), Grup 2'de 4 (%19) hastada rastlandı ($p=0,738$), bunlardan 15'inde protez görünür ucundan trakeaya çekilip boyuna bağlanan sütür ile sabitlenerek protezin özefagusa kaçması önleildi. Yedi hastada ise protezin hasta başvurusu sırasında özefagusa kaçmış olduğu gözleildi. Bu hastalardan 4'ünde fistül traktusu bulunarak bu bölgeye 2 hafta süre ile nazogastrik sonda takıldı ve sonrasında protez yerleştirildi. Üç hastada ise fistül bölgesinin başvuru anında ileri derecede daralmış veya kapanmış olduğu gözleildi.

Grup 1'de 2 (%1,9) hastada protezin akciğere kaçtığı gözleildi. Bronkoskopi eşliğinde protez çıkarıldı ve fistül bölgesi sekonder iyileşmeye bırakıldı, yeni protez tatbik edilmedi. Bu komplikasyona Grup 2'de rastlanmadı.

Protez çevresinden tükürük kaçağı Grup 1'de 20 (%19,4), Grup 2'de 12 (%57,1) hastada gözleildi ($p=0,01$). Bu hastalarda protez çıkarılıp nazogastrik sonda

yerleştirildi. Olası gastroözefageal reflü sonrası defektin büyüme olasılığını azaltmak amacıyla antireflü tedavi başlandı ve beslenme sırasında kafalı plastik kanül kullanımı önerildi. İkişer haftalık aralarla hastalar değerlendirilerek fistül bölgesindeki daralma takip edildi. Bu hastalara ortalama 1 ay sonra (0,5-3 ay) protez takıldı. Yeni protez takımı sonrasında Grup 1'de 14, Grup 2'de 10 hastada tekrar protez çevresinden tükürük kaçağı gelişerek fistül bölgesinde genişleme gözleildi. Bu hastalardan 22'sinde protez boyutu değiştirilerek kaçak önlenildi, 2 hastada ise fistül cerrahi olarak kapatıldı.

Grup 1'de 14 (%13,5) hastada fistül arka bölümü kapanarak protezin özefagus ile ilişkisinin kesildiği gözleildi. Bu hastalara sekonder TÖF açılarak protez yerleştirildi. Grup 1'de 12 (%11,6) hastada ise protez çevresinde tekrarlayan granülasyon dokusu oluşumu gözleildi. Cerrahi eksizyon ve protez değişimi ile bu hastalarda granülasyon dokusu oluşumu kontrol altına alındı. Grup 1'de 9 (%8,7) hastada ise stomada stenoz gözlenerek bir veya birden çok kez cerrahi yolla stoma genişletildi ve kanül takım süresinin uzatılması önerildi. Hayatı tehdit edebilecek stenozla rastlanmadı. Grup 2'de bu üç komplikasyon gözlenmedi.

Provox II ses protezinin ortalama ömrü 4,8 ay (1,5-18 ay) olarak hesaplandı.

Tartışma

Primer TÖF'ün sekonder TÖF'e göre en büyük avantajı operasyon lojunda geniş görüş alanı sağlaması nedeniyle özefagus perforasyonu ve mediastinit gibi major komplikasyon oranının az olmasıdır (2-4). Literatürde cerrahi komplikasyon oranları primer TÖF için %43, sekonder TÖF için %29 olarak rapor edilmiştir (6). Fistül bölgesine spesifik komplikasyon oranları primer ve sekonder TÖF için benzer bulunmuştur (6, 7). Yaş, RT veya kullanılan protez ile komplikasyon oranlarının değişmediği gözlelenmiştir (8). Nazogastrik sondanın çıkarılarak ses protezinin yerleştirilmesi işlemi %0,5 komplikasyon oranına sahip güvenli bir işlemdir (4). İşlem sonrasında protezin hemostatik forseps ile hafif öne çekilerek yerinin kontrol edilmesi, protezin hava yoluna kaçma riskini azaltır.

Ses protezine ait geç komplikasyon oranı literatürde %45'dir (8). Çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2'de saptanan erken ve geç komplikasyon oranları %75 ve %100'dür. Protez takımı sonrası en sık görülen problemler valv bölgesinden sıvı kaçağı ve granülasyon dokusu gelişimidir. Literatürde fistül bölgesinin progresif genişlemesi sonucu protez çevresinden tükürük kaçağı görülme oranı %26-42 arasındadır (4, 8). Bu çalışmada tüm hasta grubunda saptanan erken komplikasyonlar nazogastrik sondanın yerinde olmaması (%2,4) ve trakea arka duvarında nekrozdur (preoperatif RT'li hastalarda %23,8). Tüm hastalarda saptanan geç komplikasyonlar ise protezin özefagusa yer değiştirmesi

(%17,7), protezin akciğere kaçması (%1,6), fistül çevresinden tükürük kaçağı (%25,8), fistülün arka kısmının kapanması (%11,2), granülasyon dokusu oluşumu (%9,6) ve stomada stenozdur (%7,2). Bu komplikasyonlardan trakea arka duvarında nekroz sadece preoperatif RT gören hastalarda görüldü. Protezin akciğere kaçması, protezin arka bölümünün kapanması, granülasyon dokusu gelişimi ve stoma stenozu sadece preoperatif RT görmeyen hastalarda gözlemlendi. Protezin arka kesiminin kapanması, stoma stenozu ve granülasyon dokusu oluşumu gibi komplikasyonların RT'li hastalarda doku rejenerasyonunun geç olması nedeniyle gözlenmediği, diğer komplikasyonların ise hasta sayısının çok olması nedeniyle sadece Grup 1'de gözlemlendiği düşünüldü. Farengokutanöz fistül gelişimindeki artışın nedeni preoperatif RT olarak yorumlandı.

Literatürde TÖF açılması sonrası 3 yıllık takipte hastaların sadece %10'unda fistül genişliğinin sabit kaldığı gözlenmiştir. Fistül genişliğinin primer tedavi olarak total larenjektomi yapılan hastalarda preoperatif RT gören veya cerrahi geçiren hastalara göre daha sabit kaldığı saptanmıştır (9). Çalışmamızda preoperatif RT gören veya cerrahi geçiren

hastalarda fistül genişliğinin artma oranı %57,1'dir. Bu hastaların çoğunda düşük numaralı protez takmak veya kollajen enjeksiyonu ile kaçak ortadan kalkabilir. Cerrahi yolla fistül kapatılması özellikle RT gören hastalarda trakea ve peritrakeal bölgede nekroz gelişim riski nedeniyle genellikle tercih edilmez.

TÖF açılan total larenjektomili hastaların konuşma oranı %50-80 iken TÖF açılmayan hastaların konuşma oranları %45'dir (1, 10-12). Bu çalışmada primer TÖF açılan hastalarda saptanan konuşma oranı %76'dır. Hastalara primer TÖF açılması aynı zamanda konuşma olasılığını da arttırmaktadır. Birçok hasta ise kelime söyleyebilmekle beraber cümle kurmayı başaramamaktadır. Primer TÖF ve protez tatbiki sonrasında RT görmeyen hastalarda ilk 3 ayda konuşma fonksiyonunda anlamlı fark gözlenmiş olup sonraki dönemde RT gören ve görmeyen hastalar arasında konuşma fonksiyonunda anlamlı fark saptanmamıştır (12).

Primer TÖF'ün fonksiyonel sonuçlarının sekonder TÖF'den daha iyi olduğu düşünülse de sekonder TÖF açılan hastaların fizyolojik ve nörolojik olarak daha sağlıklı olması ve motivasyonlarının yüksek olması nedeniyle fonksiyonel sonuçlarının

daha iyi olduğu savunulmuştur (4). Primer TÖF yapılan hastalarda stomal stenoz, özefageal stenoz, yara iyileşmesinde gecikme veya farengokutanöz fistül gelişim riskinde anlamlı artma olmadığı gösterilmiştir (1). Primer TÖF açılan hastalarda farengokutanöz fistül oranları %0-25 arasında değişmekte olup primer TÖF açılmasının farengokutanöz fistül gelişim riskini arttırmadığı gözlenmiştir (1, 13). Çalışmamızda primer cerrahi yapılan hastalarda farengokutanöz fistül oranı %14,5, RT sonrası cerrahi yapılan hastalarda ise %57,1'dir. Yutma sırasında oluşan basıncın primer TÖF bölgesinden dışarı çıkması sonucu farenks sütürasyon bölgesine yansıyan basıncın azaldığı öne sürülmüştür (1). Primer TÖF'ün bir diğer yararı hastaya postoperatif beslenme için kullanılabilmesidir. Bu sayede farenks sütürasyon bölgesine nazogastrik sonda temas etmemekte ve hastanın burun ve farenks bölgesinde iritasyon oluşmamaktadır. Sesini kaybetme endişesindeki hastaya operasyon sırasında bu işlemin yapılacağı belirtilmesi hastanın bu endişesini azaltmaktadır. Erken konuşma rehabilitasyonu sağlayan ve preoperatif RT gören hastalarda da uygulanımı güvenli bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Karlen RG, Maisel RH. Does primary tracheoesophageal puncture reduce complications after laryngectomy and improve patient communication? *Am J Otolaryngol* 2001;22:324-328.
2. de Casso C, Slevin NJ, Homer JJ The impact of radiotherapy on swallowing and speech in patients who undergo total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:792-797.
3. Emerick KS, Tomycz L, Bradford CR et al Primary versus secondary tracheoesophageal puncture in salvage total laryngectomy following chemoradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:386-390.
4. Bozec A, Poissonnet G, Chamorey E et al. Results of vocal rehabilitation using tracheoesophageal voice prosthesis after total laryngectomy and their predictive factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:751-758.
5. Issing WJ, Fuchshuber S, Wehner M. Incidence of tracheo-oesophageal fistulas after primary voice rehabilitation with the Provox or the Eska-Herrmann voice prosthesis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:240-242.
6. Cheng E, Ho M, Ganz C et al. Outcomes of primary and secondary tracheoesophageal puncture: a 16-year retrospective analysis. *Ear Nose Throat J* 2006;85:262, 264-267.
7. Emerick KS, Tomycz L, Bradford CR et al. Primary versus secondary tracheoesophageal puncture in salvage total laryngectomy following chemoradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:386-390.
8. Jacobs K, Delaere PR, Vander Poorten VL. Submucosal purse-string suture as a treatment of leakage around the indwelling voice prosthesis. *Head Neck* 2008;30:485-491.
9. Lundy DS, Landera MA, Bremekamp J et al. Longitudinal tracheoesophageal puncture size stability. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147:885-888.
10. Jacobson MC, Franssen E, Birt BD et al. Predicting postlaryngectomy voice outcome in an era of primary tracheoesophageal fistulization: a retrospective evaluation. *J Otolaryngol*. 1997;26:171-179.
11. Calder N, MacAndie C, MacGregor F. Tracheoesophageal voice prostheses complications in north Glasgow. *J Laryngol Otol* 2006;120:487-491.
12. Silverman AH, Black MJ. Efficacy of primary tracheoesophageal puncture in laryngectomy rehabilitation. *J Otolaryngol* 1994;23:370-377.
13. Dowthwaite SA, Penhearow J, Szeto C et al. Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: determining the risk of preoperative tracheostomy and primary tracheoesophageal puncture. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;41:169-175.

Tonsil T4 Skuamöz Hücreli Karsinomu Nedeniyle Tedavi Gören Hastalarda Tedavi Sonuçları

Outcomes of Patients After Treatment for T4 Squamous Cell Carcinoma of the Tonsil

Ela Cömert¹, Ümit Tunçel², Caner Kılıç³, Buğra Cengiz¹, Yıldız Güney⁴, Bektaş Kaya⁵

¹ Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği
² KBB Uzmanı, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği
³ Ordu Üniversitesi KBB Anabilim Dalı
⁴ Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği
⁵ Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği

Amaç: Çalışmanın amacı cerrahi ile beraber radyoterapi ve kemoterapi veya primer radyoterapi ile beraber kemoterapi gören T4 tonsil karsinomlu olgularda tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: T4a evreli, tonsil karsinomu nedeniyle küratif tedavi gören 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 9'una cerrahi ve adjuvan radyoterapi ve kemoterapi uygulandı, 12'si primer radyoterapi ile kombine kemoterapi gördü.

Bulgular: Cerrahi sonrasında postoperatif radyoterapi ve kemoterapi gören ve primer radyoterapi ile kombine kemoterapi gören hastaların lokoregional rekürrens oranları sırası ile %77 ve %75 olarak saptandı. Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak cerrahi uygulanan hastaların hastalık spesifik 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırası ile %73 ve %45 olarak hesaplandı. Primer radyoterapi ve kemoterapi gören hastaların 2 ve 3 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranları ise %67 ve %42 olarak saptandı.

Sonuç: İleri evre orofarenks tümörlerinde radikal cerrahi ve cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi tedavisinin yerini yavaş yavaş primer radyoterapi ile kombine kemoterapi tedavisi almaktadır. Bulgularımız T4 evreli tonsil tümörlerinde kliniğimizin mevcut yaklaşımı olan radikal cerrahi tedavinin yerini primer radyoterapi ile kombine kemoterapinin alabileceği fikrini ortaya koymuştur.

Anahtar Sözcükler: *Total larenjektomi, trakeoözefageal fistül, ses rehabilitasyonu*

Aim: The aim of this study was to compare the treatment results of patients with T4 staged tonsillar carcinoma who underwent either surgery combined with radiotherapy and chemotherapy or primary radiotherapy combined with chemotherapy.

Material: Twenty-one patients included in the study who treated for T4a tonsillar carcinoma in curative intend. Nine of these patients underwent surgery and adjuvant radiotherapy and chemotherapy and 12 of these patients received primary radiotherapy combined with chemotherapy.

Results: The locoregional recurrence rates of patients who underwent surgery and who received primary radiotherapy were 77% and 75% respectively. By using Kaplan-Meier survival analysis, 2 and 3 years disease-specific survival rates of patients who underwent surgery were 73% and 45% respectively. Two and 3 years disease-specific survival rates of patients who received primary radiotherapy combined with chemotherapy were 67% and 42% respectively.

Conclusion: Radical surgery with postoperative radiotherapy and chemotherapy has been slowly replaced by primary radiotherapy with concurrent chemotherapy for advanced oropharyngeal carcinoma. Our results confirm that our clinical approach should also change towards primary radiotherapy and chemotherapy instead of radical surgery.

Key Words: *Total Laryngectomy, Tracheoesophageal Puncture, Voice Rehabilitation*

İleri evre tonsil karsinomlarında tedavi, yüksek rekürrens riski nedeniyle zordur. Cerrahi sırasında sağlam cerrahi sınır elde edebilmek amacıyla geniş rezeksiyon yapılması konuşma ve yutma fonksiyonlarında kalıcı bozulmalara neden olabilir. Bu

fonksiyonların korunması amacıyla tüm evrelerdeki tonsil karsinomlarında primer kemoradyoterapi önerilmektedir (1, 2). Fakat özellikle ileri evre oral kavite ve orofarenks tümörlerinde cerrahi ile kombine uygulanacak olan radyoterapi (RT) tedavisinin

Başvuru tarihi: 27.09.2012 • Kabul tarihi: 12.09.2013

İletişim

Op. Dr. Ela Cömert
Tel: 0312 336 09 09-5502
E-posta: elacomert@yahoo.com
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 12. Cadde 5.
Kat KBB servisi Demetevler Ankara

hastaliksız sağkalımı uzattığı savunulmaktadır (3, 4). Bu kombine tedavinin morbidite ve mortalite riski yüksektir. Hem cerrahi sonrası alınan fonksiyonel yapılar ve oluşan defekt, hem de RT sonrası oluşan fibrozis solunum ve yutma fonksiyonları üzerine kalıcı disfonksiyona neden olabilir (5).

Bu çalışmanın amacı T4 tonsil karsinomlu olgularda uygulanan radikal cerrahi ile kombine RT ve kemoterapi (KT) tedavisinin primer RT ve KT tedavisi ile karşılaştırılmasıdır.

Hastalar ve Yöntem

Aralık 2005 ile Eylül 2011 tarihleri arasında küratif amaçlı tedavi uygulanan 21 T4a tonsil yassı hücreli karsinom olgusu çalışmaya dahil edildi. Küratif amaçlı tedavi uygulanamayan ve lateral pterigoid kas, kafa tabanı ve internal karotid arter tutulumu nedeniyle T4b olarak evrelenen hastalar çalışmaya alınmadı. Tanı anında metastaz şüphesi bulunan, senkron ikinci primer tümörü olan, geçmişte başka bir tümör tanısı olan veya tedaviyi tamamlayamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tanı aşamasında hastalara klinik muayene, endoskopik muayene, patolojik inceleme ve yüksek rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkiki yapıldı. Cerrahi uygulanan hastalar patolojik, cerrahi uygulanmayan hastalar ise radyolojik olarak evrelendi. Evrelemede 2002 TNM evrelemesi kullanıldı (6).

Yirmi bir hastanın dokuzuna cerrahi sonrası adjuvan RT ile kombine KT, 12'sine primer RT ile kombine KT uygulandı. Cerrahi uygulanan hastalarda boyun diseksiyonu insizyonu alt dudak

orta hattan ikiye ayrılacak şekilde uzatılarak ve segmenter mandibulektomi yapılarak transservikal yolla tonsiller bölgeye müdahale edildi. Primer tümör eksizyonu sırasında tonsil, tonsiller plikalar, komşu yumuşak damak kesimi, komşu superior konstrüktör kas, lateral bukkofarengial fasiya ve pterigoid kaslar alındı. İnternal karotid arter ile lateral bukkofarengial fasiya arasında kalan dokular eksize edilerek lateral cerrahi sınır olarak kabul edildi. Oluşan defekt pektoralis major miyokutan fleb ile rekonstrükte edildi.

Klinik veya radyolojik olarak boyun metastazı şüphesi olan cerrahi uygulanan hastalara modifiye radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Karşı boyunda klinik veya radyolojik metastaz şüphesi varlığında bilateral boyun diseksiyonu uygulandı. Aksi durumda karşı boyuna postoperatif RT verildi.

Tüm hastalara operasyon sonrası cerrahi sınırdaki tümör mevcudiyeti, birden çok lenf noduna yayılım veya ekstrakapsüler yayılım nedenleri ile primer sahaya ve bilateral boyuna RT ve kombine KT uygulandı. Fakat bu tedaviye postoperatif iyileşme döneminin uzun olması nedeniyle tüm hastalarda postoperatif 6. haftadan sonra başlanabildi. RT tedavisi primer sahaya 60-66 Gy toplam dozda ve tümörsüz sahalara ve boyuna 50 Gy toplam dozda uygulandı. Tedavi 2 Gy fraksiyonlarda, haftada 5 fraksiyon olarak verildi.

Cerrahi dışı tedavi gören hastalara küratif RT primer saha ve bilateral boyuna ortalama 70 Gy dozda 2 Gy fraksiyonlarda haftada 5 fraksiyon olarak, toplam 35 fraksiyon olarak verildi. Tüm

hastalara RT beraberinde KT de verildi. Sisplatin (100 mg/m² 1., 4., 7. haftalarda) en sık kullanılan ajandı. Her iki gruptaki hastalara nüks durumunda cerrahi tedavi önerilmedi.

Tedavi sonrası kontroller ilk yıl iki ay, ikinci ve üçüncü yıl üç ay ara ile yapıldı. Ortalama ve hastalık spesifik sağkalım analizleri Kaplan-Meier sağkalım analizi ile yapıldı. Çalışma hastanemiz Eğitim Planlama Komisyonu onayı sonrası düzenlendi.

Bulgular

Tüm hastalar için ortalama yaş 56 (52-70), erkek/kadın oranı 16/5 idi. Yirmibir hastanın dokuzuna cerrahi uygulandı. Sekiz hastaya ipsilateral, bir hastaya bilateral modifiye radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Tüm hastaların en az bir lenf nodunda patolojik tutulum saptandı. İki hastada ekstrakapsüler yayılım saptandı. Hastaların N evreleri ve tedavi sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Cerrahi sonrasında hastaların hastanede ortalama kalış süresi 46 gün (34-72) idi. Tüm hastalara cerrahi sırasında trakeotomi açıldı ve nazogastrik sonda takıldı. Trakeotomi kanülünün ortalama kalış süresi 24 gün (18-34 gün), nazogastrik sonda kalış süresi 28 gün (21-40 gün) idi. Beş hasta normal diyete dönebildi, dört hasta sıvı yumuşak diyet alabilir duruma geldi. Altı hastada cerrahi sonrası boyuna tükürük kaçağı gözlemlendi. Tüm bu hastalarda fistül, pansuman ile ve ikinci cerrahi girişime gerek kalmadan düzeldi. Hiçbir hasta cerrahi sırasında veya postoperatif cerrahi komplikasyon nedeniyle kaybedilmedi.

Tablo 1: Hastaların tedavi sonuçları ve N evreleri

	Cerrahi+ KT* (n=9)	Primer RT**+ Kombine KT (n=12)
Nüks	7 (%77)	9 (%75)
Lokal	2	-
Regional	3	-
Lokal+regional	2	9
N evresi		
N1	4	3
N2a	2	4
N2b	2	3
N2c	1	1
N3	-	1
Sağkalım		
2-3 yıllık hastalısız sağkalım	%45-%33	%50-%25
2-3 yıllık hastalık spesifik sağkalım	%73-%45	%67-%42

*KT: Kemoterapi, **RT: Radyoterapi

**Şekil 1:** Cerrahi sonrası ipsilateral boyunda nüks**Şekil 2:** Cerrahi sonrası tonsil lojunda nüks

Tüm hastalar cerrahi sınırdaki tümör mevcudiyeti, birden fazla lenf nodunda metastaz mevcudiyeti veya ekstrakapsüler yayılım nedenleri ile adjuvan RT ve konkomitan KT tedavisi gördü. Bu tedavinin başlama süresi 47-72 gün olup ortalama 57 gün idi. Ortalama takip süresi 18 ay (12-38 ay) idi. Yedi hastada (%77) nüks gelişti. En

sık lokal rekürrens görülen yerler ipsilateral (cerrahi uygulanan tarafta) üst servikal bölge (3 hasta) ve tonsil loju (2 hasta) idi (Şekil 1-2). İki hastada her iki bölgede de nüks gelişti. Rekürrens görülme süresi ortalama 12,7 ay (8-25 ay) idi. Bu grup için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplanan 2 ve 3 yıllık hastalısız

yaşam yüzdeleri %45 ve %33 olarak saptandı. Yine aynı grup hastaların hastalık spesifik 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları ise %73 ve %45 olarak saptandı (Tablo 1).

Primer RT ve KT tedavisi 12 hastaya uygulandı. Bu hastaların sekizi RT ve üç kür KT tedavisini tamamlayabildi. İki hastaya tam doz RT verilmesine karşın sistemik nedenlerle üçüncü kür KT verilemedi. İki hastada ise RT tedavisine 5-8 gün arasında ara verilmek zorunda kaldı ve üçüncü kür KT verilemedi. En sık görülen komplikasyon olan mukozit gelişimi dokuz hastada gastrostomi açılmasına neden oldu. Ortalama gastrostomi kalış süresi 62 gün (28-112 gün) idi. Tedavi sonrası hastaların ikisi normal gıda, 10'u sıvı yumuşak gıda alabilir duruma geldi. Ortalama takip süresi 15 ay (11-42 ay) idi. Dokuz hastada (%75) lokoregional nüks gelişti. Rekürrens görülme süresi ortalama 21 ay (10-26 ay) idi. Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 58 gündü (52-64 gün).

Primer RT ve KT gören hastaların dokuzunda (%75) tonsil lojunda ve ipsilateral boyunda nüks saptandı. Bu grup hasta için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplanan 2 ve 3 yıllık hastalısız yaşam yüzdeleri %50 ve %25 olup 2 ve 3 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranları %67 ve %42 olarak saptandı (Tablo 1).

Tartışma

Lokal ileri evre tonsil tümörlerinde cerrahi sonrası RT tedavisi önerilmektedir (7-10). KT ile kombine veya tek başına RT ise cerrahi kabul etmeyen veya medikal nedenlerle cerrahi uygulanamayan hastalar için önerilmektedir. Cerrahi sonrasında RT uygulanan hastalarda 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranı

%75 iken primer RT gören grupta bu oran %56 olarak saptanmıştır. Fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (11). Tüm ileri evre tonsil tümörlü hastalar için öngörülen 5 yıllık genel sağkalım %50'nin altındadır. Tüm evrelerdeki tonsil karsinomlarında RT ile kombine veya tek başına cerrahi uygulanan hastalarla primer RT gören hastalar arasında lokal kontrol ve 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (10). Cerrahi sonrası hayatı tehdit edebilecek komplikasyon oranı %23 iken bu oran RT sonrası %6 olarak bulunmuştur. Bu nedenlerle birçok araştırmacı hem erken evre hem de ileri evre tonsil karsinomlarında primer RT veya kemoradyoterapiyi önermektedir (1, 2, 12, 13). En uygun tedavi yöntemi ile ilgili tam fikir birliği yoktur.

Cerrahi ve postoperatif RT sonrası uzun süreli fonksiyonel sonuçlar tümörün evresi ve anatomik lokalizasyonu gibi birçok faktöre bağlıdır. T evresinin artması ile toplum içinde yemek yeme, anlaşılabilir konuşma ve normal diyet tüketebilme gibi fonksiyonlarda azalma saptanmıştır (14).

Birçok ileri evre tonsil tümörlü hastada tümör rezeksiyonu mandibulotomi veya parsiyel mandibulektomi ile transservikal yolla yapılabilir. Mandibula rezeksiyonu veya mandibulotomi yapılmadan transoral yolla tümör rezeksiyonu az sayıda vaka için uygulanabilmektedir. Cerrahi uygulanan ileri evre hastalarda ipsilateral orofarenksin büyük kısmının rezeksiyonu da morbiditeyi ve komplikasyon riskini arttırmaktadır. RT tedavisinin neden olduğu disfeksiyonların çoğunun nedeni indüklediği ilerleyici fibrozistir.

Konuşma ve yutma disfonksiyonu, kalıcı kserostomi ve ikinci tümör gelişimi riski bu etkiler arasında yer alır. KT, RT'nin akut toksik yan etkilerini artırır ve gastrotomi ihtiyacı, nefrotoksisite, nörotoksisite ile kemik iliği süpresyonuna neden olabilir (15).

Orofarenks tümörlerinde sağkalımı etkileyen faktörlerden biri de boyun metastazıdır. Beş yıllık hastalık spesifik sağkalımın sadece cerrahi uygulanan, sadece RT gören ve cerrahi sonrası RT gören hastalarda N evresi arttıkça azaldığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. Bu farkın özellikle N0-1 evresi ile N2-3 evreleri arasında anlamlı fark gösterdiği vurgulanmıştır. Kullanılan tedavi hangi seçenek olursa olsun N2-3 hastaların sağkalım oranları ve lokoregional nüks oranları yüksektir. Bu hastalarda T evresine göre değişimle beraber ortalama boyuna metastaz oranı %76'dır (16). Çalışmamızda T4 vakaların boyuna metastaz oranı %100 olup vaka azlığı nedeniyle N evresine göre sağkalım analizi yapılamamıştır.

Literatürde mevcut serilerde T4 tümörlerin tedavisinde çoğunlukla primer RT tercih edilmesi nedeniyle iki tedavi modalitesi arasında karşılaştırma yapılması özellikle T4 tümörler için zordur. Bu tümörlerin çoğu cerrahi uygulanamaz olarak kabul edilmektedir veya fonksiyon koruma amaçlı direk kemoradyoterapiye yönlendirilmektedir. Son beş yıl içinde hastanemiz Baş Boyun Onkoloji Konseyinden cerrahi amaçlı kliniğimize yönlendirilen T4 tonsil karsinomlu hasta sayısı dokuzdur. Sayının az olması nedeniyle bu çalışma kesin sonuçlar verememektedir. Tüm hastalarda ciddi yutma bozuklukları gelişmiş olup hastaların üçte biri normal diyete dönememiştir. Tüm

hastalarda peroperatif trakeotomi açılıp nazogastrik sonda tatbik edilmiştir. Uygulanan cerrahinin beklenen bir komplikasyonu olarak boyuna tükürük kaçağı gelişmiş, bu nedenle hastalarda boyun enfeksiyonu ve büyük vasküler yapılara ait komplikasyon riski gelişmiştir. Primer RT uygulanan hastalarda ise en sık komplikasyon mukozit ve oral alım bozukluğu olup hastaların çoğunda gastrotomi açılarak beslenme sağlanmış, çoğu hastada ise tedavi sonrası birinci ayda oral alıma başlanabilmiştir. Hastanede kalış süresine göre iki grup kıyaslandığında cerrahi uygulanan hastalar cerrahi sırasında iki ay, cerrahi sonrası adjuvan RT ve KT için iki ay olmak üzere toplam dört ay kadar bir süreyi hastanede geçirmiştir. Ortalama nüks süresinin 12 ay olduğu göz önüne alındığında bu süre uzun bir süredir. Primer RT ve KT gören hastalar yaklaşık iki ay kadar hastanede yatmaktadır. Her iki grupta da radyolojik nüks şüphesi olmasına rağmen patolojik nüks tanısı geç konabilmiştir. Vaka sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında istatistiksel analiz yapılamamıştır. Genel olarak iki grup kıyaslandığında lokoregional kontrol, hastaliksız yaşam ve hastalık spesifik sağkalım oranları birbirine benzer bulunmuştur.

T4 tonsil karsinomlarının tedavisinde cerrahi sonrası RT ve KT tedavisi ile primer RT ve KT tedavilerinin onkolojik sonuçları benzer bulunmuştur. Fonksiyon korumadaki üstünlüğü de ön plana çıkartılarak radikal cerrahi ve postoperatif RT tedavisinin yerini birçok merkezde primer kemoradyoterapi almaktadır (15-18). Bulgularımız T4 tonsil tümörlerinde kliniğimizin mevcut yaklaşımı olan öncelikli cerrahi tedavinin yerini primer kemoradyoterapinin alabileceği fikrini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. Fein DA, Lee WR, Amos WR et al. Oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: a 30-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:289-296.
2. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:290-297.
3. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE et al. Post-operative radiotherapy for oral cavity cancers: impact of anatomic subsite on treatment outcome. *Head Neck Surg* 1990;12:470-475.
4. Zelefsky MJ, Harrison LB, Armstrong JG. Long-term treatment results of post-operative radiation therapy for advanced stage oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 1992;70:2388-2395.
5. Shirazi HA, Sivaandan R, Goode Ret al. Advanced-staged tonsillar squamous carcinoma: organ preservation versus surgical management of the primary site. *Head Neck* 2006;28:587-594.
6. Wittekind C, Compton CC, Greene FL et al. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002;94:2511-2516.
7. Perez CA, Patel MM, Chao KS et al. Carcinoma of the tonsillar fossa: prognostic factors and long-term therapy outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1077-1084.
8. Hicks WL Jr, Kuriakose MA, Loree TR et al. Surgery versus radiation therapy as single-modality treatment of tonsillar fossa carcinoma: the Roswell Park Cancer Institute experience (1971-1991). *Laryngoscope* 1998;108:1014-1019.
9. Mizono GS, Diaz RF, Fu KK et al. Carcinoma of the tonsillar region. *Laryngoscope* 1986;96:240-244.
10. Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR et al. The Management of Primary Cancers of the Oropharynx: Combined Treatment or Irradiation Alone? *Semin Radiat Oncol* 1992;2:142-148.
11. Poulsen M, Porceddu SV, Kingsley PA et al. Locally advanced tonsillar squamous cell carcinoma: Treatment approach revisited. *Laryngoscope* 2007;117:45-50.
12. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer* 2002;94:2967-2980.
13. Chang AR, Wu HG, Park CI et al. Retrospective analysis of the treatment results for patients with squamous cell carcinoma of tonsil. *Cancer Res Treat* 2005;37:92-97.
14. Zelefsky MJ, Gaynor J, Kraus D et al. Long-term subjective functional outcome of surgery plus postoperative radiotherapy for advanced stage oral cavity and oropharyngeal carcinoma. *Am J Surg* 1996;171:258-261.
15. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP et al. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 2000;18:2219-2225.
16. Rösli C, Tschudi DC, Studer G et al. Outcome of patients after treatment for a squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope* 2009;119:534-540.
17. Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D et al. Penn Cancer Center Clinical Trials Group. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3964-3971.
18. Chen AY, Schrag N, Hao Y et al. Changes in treatment of advanced oropharyngeal cancer, 1985-2001. *Laryngoscope* 2007;117:16-21.

An Unusual Location of Intra-Abdominal Desmoid Tumor

Batın İçi Desmoid Tümörün Beklenmedik Bir Yerleşim Yeri

Ahmet Hakan Haliloğlu¹, Nuray Haliloğlu², Ömür Ataoğlu³, Sümer Baltacı⁴, Cemil Yağcı⁴

¹ Ufuk University School of Medicine Department of Urology

² Ankara University Faculty of Medicine Department of Radiology

³ Micro-Pat Pathology Laboratory

⁴ Ankara University Faculty of Medicine Department of Urology

Desmoid tümörler ağırlıklı olarak genç kadınlarda bulunan lokal agresif benign tümörlerdir. Biz burada histopatolojik olarak ispatlanmış renal desmoid tümörü olan 36 yaşında bir kadın hastayı sunuyoruz. Beklenmedik yerleşim yerlerindeki izole desmoid tümörlerin tanısı histopatolojik inceleme yapılmadan mümkün olmayabilir fakat üreme çağındaki bir kadın hastada komşu yapılarda bası ya da yer değiştirmeye neden olan büyük bir batın içi kitle saplandığında ayırıcı tanıda düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: **Desmoid, Fibromatosis, Abdominal, Agresif fibromat**

Desmoid tumors are locally aggressive benign neoplasms which are predominantly found in young women. Here we present a 36-year-old woman with histopathologically proven renal desmoid tumor. Diagnosis of isolated desmoid tumors in extraordinary locations may not be possible without histopathological examination but they may be considered in the differential diagnosis when a huge intraabdominal mass causing compression or displacement of neighboring structures is detected in a female patient at reproductive age.

Key Words: **Desmoid, Fibromatosis, Abdominal, Aggressive fibromat**

Desmoid tumors are rare, benign tumors of musculoaponeurotic fibrous tissue, which are predominantly found in young females (1, 2). They are locally aggressive tumors with no predisposition for distant metastasis and have a strong tendency to recur after surgical removal (2, 3). Desmoid tumors may be found in extra-abdominal, abdominal and intra-abdominal sites, and less commonly in the extremities and trunk. Intraabdominal desmoids can arise from the mesentery, retroperitoneum, or pelvis (2, 4). This case report demonstrates an unusual location of a histopathologically proven desmoid tumor in a young woman at reproductive age.

and her family's medical history were unremarkable. She had only taken oral contraceptive pills for two months and she was not taking them recently. She also had no previous history of abdominal surgery except for two cesarean sections, the latest performed 5 years ago.

On physical examination the only abnormal finding was right flank tenderness. The results of routine blood tests and urine analysis were within normal limits. Ultrasonography (US) revealed an egzophytic solid mass in the lower pole of the right kidney. Abdominal computed tomography (CT) was performed in order to delineate the nature of the mass and to investigate its relation with the neighboring anatomical structures. On pre-contrast and contrast enhanced axial CT scans, a 11x10 cm, minimally enhanced, lobulated solid mass with well-circumscribed margins was

Case Report

A 36-year-old woman was admitted to the department of urology with right flank pain which existed in the last 10 days. The patient's own

Received: 23.02.2011 • Accepted: 19.06.2013

Corresponding author

Doç.Dr. Nuray Haliloğlu

Phone : 595 67 81

E-mail : nurayunsal2@hotmail.com

Ankara University School of Medicine Department of Radiology

detected in the inferior pole of the right kidney which compressed the right ureter and caused mild hydronephrosis. The mass was also neighboring the inferoposterior aspect of the liver, the right iliopsoas muscle and inferior vena cava but there were no signs of invasion (Figure 1). Neither abdominal lymphadenopathy nor thrombosis of the renal veins/inferior vena cava were present. Radical nephrectomy was performed and no intraoperative or postoperative complications occurred.

Examination of the nephrectomy material revealed a mass measuring 9 cm. in its longest diameter and localized in the lower pole of the

kidney. The lesion was well-circumscribed, apparently encapsulated and when cut, it was grayish white in color with focal hemorrhagic areas, with a firm and rather rubbery in consistence.. Microscopically, the tumor composed of fibroblast-like spindle cells and exhibited rare mitotic figures. Nuclei were bland. There was no obvious cellularity but bundles of collagen fibers and rare mixoid changes were present within the tumor (Figure 2). The mass was clearly marginated and there were no signs of invasion of the perirenal fat, renal vein or ureter.

The immunohistochemistry analysis revealed no positive stainings with

cytokeratin, S-100, desmin, actin, myoglobin, CD 34 and HMB-45. The final histopathological diagnosis was consistent with desmoid tumor

Discussion

The exact etiology of desmoid tumors is unknown but these tumors are usually associated with surgical trauma or endocrine factors including pregnancy and use of oral contraceptives. It is also shown that patients with Gardner's syndrome may develop desmoid tumors as well (1, 5).

Histopathologically desmoid tumors are characterized by proliferation of well-differentiated fibroblasts and bundles of collagen with an infiltrative growth pattern and absence of cytological features of malignancy (1).

Site of surgical scars and the bowel mesentery are common locations of desmoid tumors and retroperitoneum and abdominal wall are less common sites of occurrence (5). Isolated intraabdominal desmoid tumors are rare and are mostly seen in females at reproductive age (6). It is known that desmoid tumors may cause hydronephrosis secondary to compression or displacement of ureters (6-8). Nevertheless as far as we are concerned there is no published report in the literature describing an intraabdominal desmoid tumor originating from kidneys.

Patients with isolated intraabdominal desmoid tumors may present with a palpable mass or with symptoms due to desmoid-induced complications of adjacent organs including bowel, ureter and abdominal blood vessel obstruction (4). When a mass located in the abdominal wall or in the abdominal cavity which does

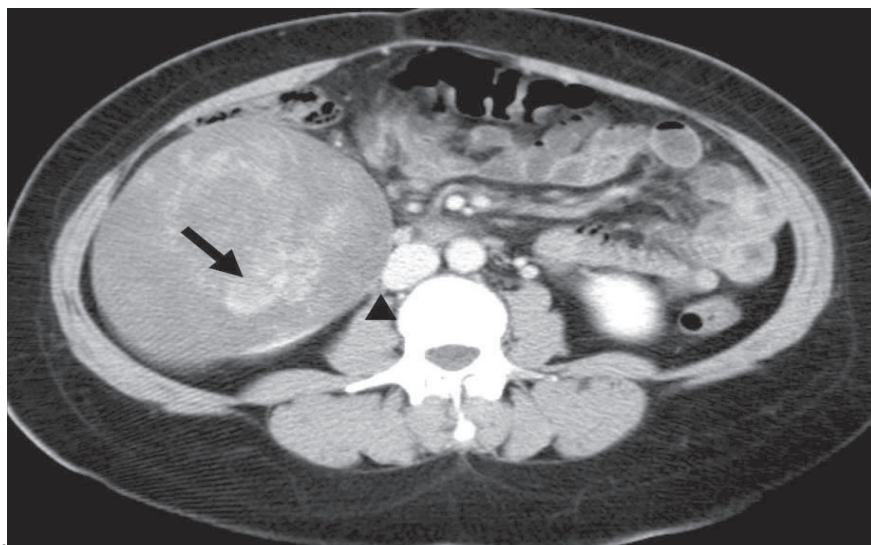


Figure 1: On contrast enhanced axial CT scan, a renal mass with smooth contours and minimally enhanced internal components (arrow) is demonstrated. The mass is neighboring the inferior vena cava and compressing the right ureter (arrowhead).

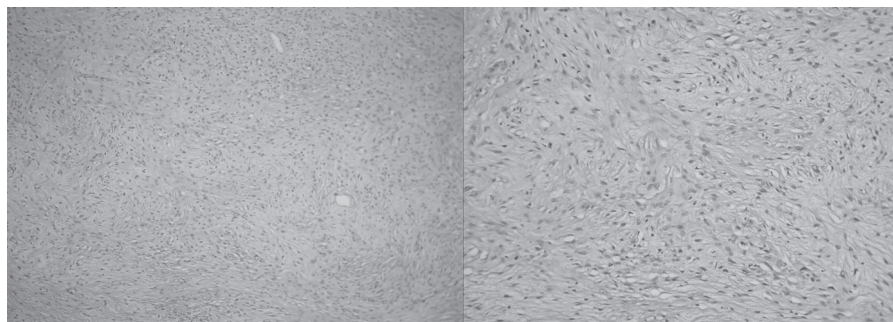


Figure 2: Panoramic view of the tumor. H&E x100 (A). Histologic specimen showing spindle cells separated by collagen. Cells are uniform, lacking nuclear hyperchromasia and atypia. H&E x200 (B).

not arise from the surrounding organs is detected, the possibility of an intra-abdominal desmoid tumor must be considered in the differential diagnosis (9).

When a solid renal mass is detected, the extensions of the tumor and its relations with adjacent structures such as vessels and ureter must be documented preoperatively in order to distinguish whether the tumor has truly invaded the adjacent structures suggesting malignant neoplasms or compressed them suggesting benign neoplasms. This may not always allow the clinician to differentiate an isolated desmoid from other retroperitoneal and pelvic neoplasms, but may help an appropriate therapy planning (2, 10).

Desmoid tumors can be seen as relatively hypodense, solitary or multiple encapsulated masses or poorly circumscribed nodules on CT scans (9). Since they are composed of well-differentiated fibrous tissue, rapid enhancement may not be seen after intravenous

contrast medium injection. For atypical masses in unexpected locations, dynamic enhanced scans can be performed, as late phase postcontrast images may be useful to demonstrate the gradual enhancement of a fibromatous mass.

The patient we presented here did not have clinical and radiological findings suggesting renal cell carcinoma. As CT scan demonstrated a minimally enhanced, clearly marginated mass, primary renal lymphoma could be considered in the differential diagnosis but there were no clinical or laboratory findings or lymphadenopathy to support the diagnosis. Lack of endocrinological factors, history of abdominal surgery or Gardner's syndrome and the location of the tumor, were unfavorable for the diagnosis of desmoid tumor. Wide surgical resection and histopathological examination was obligatory for the diagnosis.

Although surgical excision is the main strategy for treatment of desmoid

tumors there are also options of systemic treatment with steroids, antiinflammatory drugs, chemotherapy and tamoxifen when complete excision of the tumor is not possible due to the potential risk of damaging neighboring vital structures (1, 5). As the mass in our patient was widely resected, no adjuvant systemic therapy was administered. The patient is under follow-up.

Conclusion

Diagnosis of isolated desmoid tumors in extraordinary locations may not be possible without histopathological examination. Nevertheless desmoid tumors can be considered in the differential diagnosis when a huge intraabdominal mass causing compression or displacement of neighboring structures is detected in a female patient at reproductive age.

REFERENCES

1. Fujita K, Sugao H, Tsujikawa K, Itoh Y. Desmoid tumor in a scar from radical nephrectomy for renal cancer. *Int J Urol* 2003;10:274-275.
2. Kawashima A, Goldman SM, Fishman EK, et al. CT of intraabdominal desmoid tumors: is the tumor different in patients with Gardner's Disease? *Am J Roentgenol* 1994;162:339-342.
3. Einstein DM, Tagliabue JR, Desai RK. Abdominal desmoids: CT findings in 25 patients. *Am J Roentgenol* 1991;157:275-279.
4. Pho LN, Coffin CM, Burt RW. Abdominal desmoid in familial adenomatous polyposis presenting as apancreatic cystic lesion. *Fam Cancer* 2005;4:135-138.
5. Richard HM, Thall EH III, Mitty H, Gribetz ME, Gelernt I. Desmoid tumor-ureteral fistula in Gardner's Syndrome. *Urology* 1997;49:135-138.
6. Collins D, Myers E, Kavanagh D, Lennon G, McDermott E. Mesenteric desmoid tumor causing ureteric obstruction. *Int J Urol* 2008;15:261-262.
7. Porru D, Stancati S, Giliberto GL, et al. Bilateral ureteral compression by multiple abdominal desmoid tumors in Gardner Syndrome: case report and literature review. *Urology* 2004;64:1031.
8. Soon JL, Lau WKO, Seow-Choen F, Cheng CWS. Unresectable desmoid tumours causing obstructive uropathy in familial adenomatous polyposis. *Asian J Surg* 2005;28:233-237.
9. Kreuzberg B, Koudelova J, Ferda J, et al. Diagnostic problems of abdominal desmoid tumors in various locations. *Eur J Radiol* 2007;62:180-185.
10. Toprak U, Erdoğan A, Gulbay M, et al. Preoperative evaluation of renal anatomy and renal masses with helical CT, 3D-CT and 3D-CT angiography. *Diagn Interv Radiol* 2005;11:35-40.

A Giant Bladder Stone In A Middle-Aged Female Patient Without Any Predisposing Factor: Case Report

Orta Yaş Bayan Hastada Predispozan Faktör Olmaksızın Oluşan Dev Mesane Taşı: Olgu Sunumu

Mirze Bayındır¹, Berkan Reşorlu¹, Selçuk Sarıkaya¹, Erhan Şahin¹, Ali Ünsal¹

¹ Keçiören Education and Research Hospital, Department of Urology

Mesane taşları tüm idrar yolu taşı hastalıklarının %5'ini oluşturmaktadır. Genellikle prostat büyümesi, nörojenik işeme bozukluğu gibi infravezikal obstrüksiyondan dolayı yaşlı erkeklerde görülür. Enfeksiyon, yabancı cisim, kadınlarda nadiren gebelik ve anti inkontinans cerrahisi de mesane taşı için predispozan faktör olabilir. Nadiren herhangi bir predispozan faktörleri olmayan çocuk ve genç sağlıklı hastalarda görülebilir ve bu duruma "endemik mesane taşı" denir. Biz de endemik dev mesane taşı olan ve perkütan sistolitotomi gerçekleştirilen 43 yaşındaki bayan hastayı sunduk. Taş boyutu 61x56 mm olarak ölçüldü. Taş analizi kalsiyum-oksalat olarak raporlandı. Hastamızda tüm araştırmalara rağmen etyolojiye yönelik bir neden yoktu ancak hasta Çin'den gelen bitkisel bir hap kullanmıştı. Bu olgu sunumunun amacı, mesane taşının herhangi bir predispozan faktörü olmayan orta yaşlı hastalarda gelişebileceği gerçeğini vurgulamaktır.

Anahtar Sözcükler: *Dev mesane taşı, predispozan faktör, tedavi yaklaşımı*

Bladder stones account for 5% of all urinary tract's stone diseases. They are usually seen in older men because of infravesical obstructions such as prostate hyperplasia and neurogenic voiding dysfunction. Infection, foreign bodies, anti-incontinence surgery in woman can also be predisposing factors for bladder calculus. They can rarely be seen in children and young, healthy patients without any predisposing factors and are then called "endemic bladder calculi". In this case report we present a 43 year old woman who has had an endemic giant bladder calculus and on whom we performed percutaneous cystolithotomy. The stone measured 61x56 mm in size. It was composed of calcium oxalate. In our patient, despite all the researches there was no etiological cause but the patient, had used herbal pills that came from China. The aim of this case report is to emphasize the fact that bladder calculi can develop in middle-aged patients without any predisposing factors.

Key Words: *Giant bladder Stone, predisposing factor, treatment strategy*

Bladder stones compose %5 of the urinary tract stones and they generally develop secondary to the outflow tract obstruction of bladder, voiding dysfunction, foreign body or recurrent urinary tract infection (1, 2). It is more often seen in the developing nations than the developed. Also it is more frequently seen in males older than 50 years and in females after urinary incontinence surgeries (3).

Bladder stones generally develop secondary to the outflow tract obstructions of the bladder and recurrent urinary tract infection, hematuria, urine retention are

accompanied. Bilateral ureterohydronephrosis, and sometimes chronic renal failure also can be seen in these patients. Therapy must be planned after the etiology is identified. Otherwise the therapy will be insufficient.

Endemic bladder stones are frequently seen in Turkey and Iran, but also seen in Thailand, Indonesia, and Papua New Guinea. Endemic bladder stones are seen more often in males and it peaks at the age of five. They are rarely composed in kidney and fall into the bladder. These stones are generally uric acid or calcium oxalate stones (4). The

Received: 10.04.2012 • Accepted: 19.06.2013

Corresponding author

Dr. Mirze Bayındır
Phone: 356 90 00/1072
E-Mail: drmirzabyndr@yahoo.com
Keçiören Education and Research Hospital, Department of Urology

etiology is not identified exactly but the dietary factors are accused.

In this case report, a giant bladder stone of a mid-aged woman without any predisposing factor is presented with the literature related to it.

CASE REPORT

A 43 year-old female patient was admitted with complaints of hematuria and dysuria. Urinalysis

result revealed; 43 erythrocytes, 14 leukocytes/ml. Abdominal plain film showed a 60 mm diameter opacity compatible with the stone at the right side of the bladder wall (Figure 1). Urinary system ultrasonography showed a 61x56 mm stone at the base part of the bladder with a posterior acoustic shadow (Figure 2). The upper urinary tract was normal and there was no dilatation of the collecting system. Postvoiding residual volume was 20 cc. There was no

other features about the patient's history except hematuria and dysuria. The patient had a C/S history for two times and didn't have any other urinary or pelvic surgery history.

At first we used cefuroxime axetil, a second-generation cephalosporin, for the urinary tract infection of the patient. After the urine was sterile; we performed a filling cystometry and a pressure flow study. The capacity of the bladder was 510 cc and there wasn't any over-active contractions and voiding dysfunction and the results of the uroflowmetry was; Qmax: 27 Qaverage: 11.

On cystoscopic examination; the urethra was normal but mucosa of the bladder was edematous and hyperemic. There was not any obstruction findings such as increased trabeculation or diverticules in the bladder.

Afterwards percutaneous cystolithotomy was performed and the stone was fragmented with the ultrasonic lithotripter, a sample was taken for the stone analysis. Both a cystostomy catheter and an urethral foley catheter was placed. On postoperative first day the cystostomy catheter and on the second day the foley catheter were removed and the patient was discharged. The result of the stone analysis was reported as a calcium oxalate stone.

In the first control at postoperatively second month, 24-hour urine parameters and blood parathormone levels were analyzed and all were found to be normal. The follow-up period was 18 months and patient was seen on every 6th month. At each visit, urinalysis, serum creatinine analysis, plain film and abdominal ultrasonography were performed. No urinary tract infection or new stone formation was seen in this period.

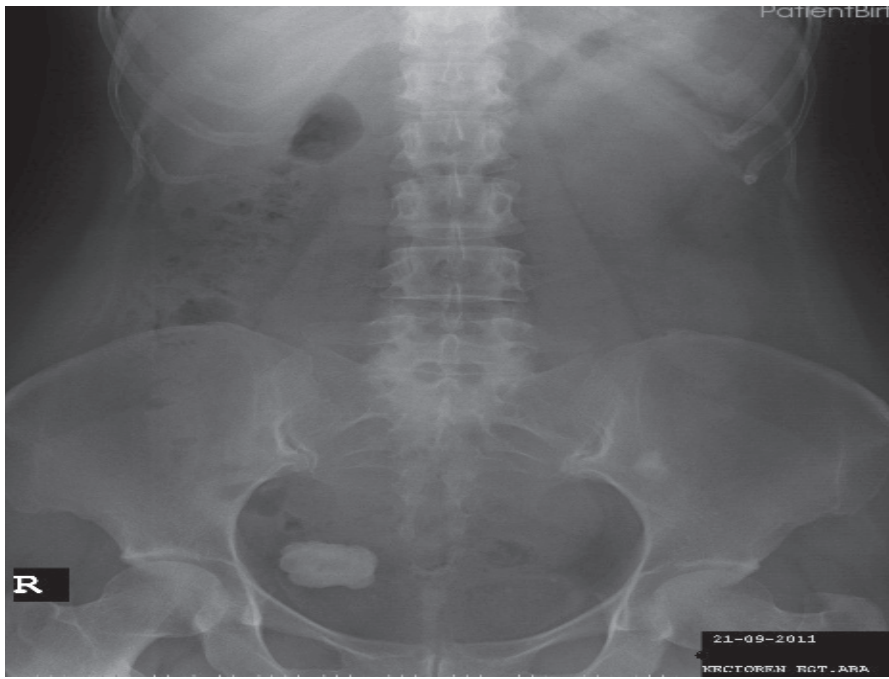


Figure 1 : A giant stone formation in bladder.

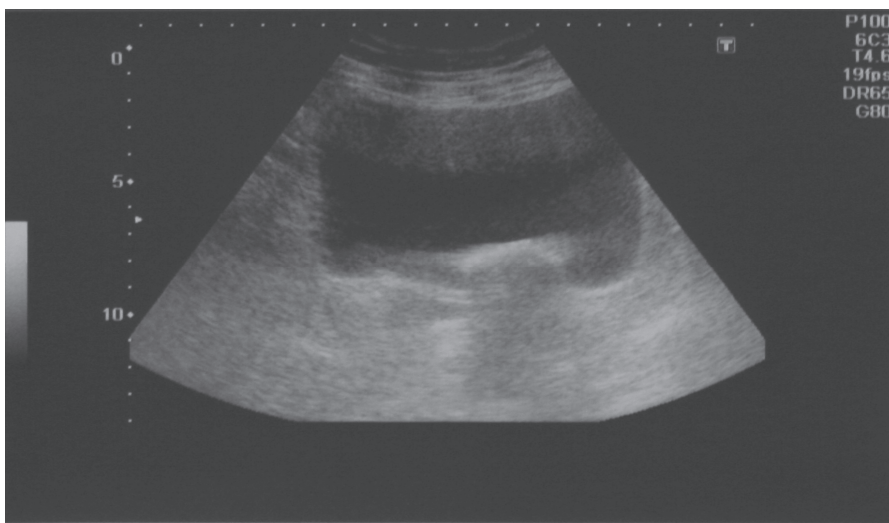


Figure 2: Stone at the base part of the bladder with an posterior acoustic shadow.

DISCUSSION

The first bladder stone was determined in 4800 BC at a male child patient (5). Endemic bladder stones are usually seen in child patients however it is rare in developed countries as a result of healthy eating and antimicrobial therapies. It is more often seen in the developing countries.

Bladder stones can be determined when researching the symptoms of a patient with lower urinary tract symptoms. The common symptoms of primary bladder stones are intermittent or continuous hematuria and suprapubic pain. The most common symptom is dysuria. In our patient the predominant symptoms were hematuria and dysuria.

Although urinary system stone diseases are frequently seen in the community, the bladder stone disease is rare. In male patients, underlying causes are usually infravesical obstructions, urinary

tract infections and foreign bodies. In our patient despite all the researches no etiological cause was identified, only that the patient had used herbal pills that came from China. As we were unable to contact with other patients using these pills the place of this drug in the etiology of this disease remains undetermined.

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), cystolithotomy, endoscopic cystolithotomy (transurethral or percutaneous) can be used for the treatment of bladder stones. The success rate of ESWL ranges from %72 to %100 and it is a suitable method for patients with severe comorbidities (6). However, ESWL has a low success rate in large bladder stones.

The success rate of open surgery is %100 (7), the main limitation of this procedure is its invasiveness. Both cystoscopy and endoscopic cystolithotomy are the most suitable treatment options for

these stones, as the bladder underlying obstructive pathologies can be checked by this method. When the stone diameter is over 5 cm, percutaneous cystolithotomy and open surgery are more effective. In this patient, we dilated to 24 F under cystoscopic vision then we used a 22 F nephroscope. The stone was fragmented with the ultrasonic lithotripter. The treatment option is decided depending on the patient's age, sex, stone size and the presence of infravesical obstruction.

Although the bladder stones are mostly seen in patients with infravesical obstruction, neurogenic bladder, bladder diverticulum, chronic bacteriuria, upper urinary system stones and foreign bodies, it can also be seen in patients without an etiologic factor. Treatment of the bladder stone is not only extracting the stone. The etiological cause must also be cleared and treated. Otherwise recurrent bladder stones would be seen.

REFERENCES

1. Hammad FT, Kaya M, Kazim E. Bladder calculi: Did the clinical picture change? *Urology*. 2006;67:1154-1158
2. Rahman M, Uddin A, Das GC, et al. A giant vesical calculus. *Mymensingh Med J*. 2007;16(2 Suppl):57-59.
3. Razvi HA, Song TY, Denstedt JD: Management of vesical calculi: Comparison of lithotripsy devices. *J Endourol* 1996; 10:559-563
4. Andersen DA. The nutritional significance of bladder stones. *Br J Urol* 1962;34:160-177.
5. Papatsoris AG, Varkarakis I, Dellis A, Deliveliotis C. Bladder lithiasis: From open surgery to lithotripsy. *Urol Res* 2006;34:163-167.
6. Al-Ansari A, Shamsodini A, Younis N, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for treatment of patients with urethral and bladder stones presenting with acute urinary retention. *Urology* 2005;66:1169-1171.
7. Takasaki E, Suzuki T, Honda M, et al. Chemical compositions of 300 lower urinary tract calculi and associated disorders in the urinary tract. *Urol Int* 1995;54:89-94.

KONU DİZİNİ / SUBJECT INDEX

A		Kardiprotectif ilaçlar	1:61	Özefagus	1:67
Abdominal	3:171	Karsinom	3:147	P	
Abl	2:77	Kikuchi Fujimoto Hastalığı	2:107	Pankreas	1:57
Agresif fibromat	3:171	Klinik Akıl Yürütme	2:91	Patella	2:131
Anevrizma	1:75	Klinik Akıl Yürütme Problemleri	2:91	PDGF-R	2:77
Antifungal Tedavi	3:157	Künt Travma	2:127	PFGE	2:97
Apoptoz	1:11	Komplikasyon	1:51	Presdispozan Faktör	3:157; 3:175
B		Konformal	1:33	Probleme Dayalı Öğrenme	2:91
Bilgisayarlı Tomografi	1:51; 1:57; 2:115	Kontrast Madde	3:147	Pseudotümör	2:135
C		Koroner Arter Bypass Cerrahisi	1:61	Psödokist Formasyonu	2:111
Cerrahi Alan Enfeksiyonları	2:135	Korozif Özefagial Yanık	1:67	R	
C-kit	2:77	L		Radyoterapi	1:33
Comet Assay	1:39	Landmark Testi	2:83	Renkli Doppler	3:153
D		Lazer Doppler Akım Ölçer	2:119	Rinoserebral Mukormikozis	3:157
Desmoid	3:171	Lhermitte-Duclos Hastalığı	2:115	Rosiglitazon	2:119
Dev Mesane Taşı	3:175	M		S	
Diyabetes Mellitus	2:119	Makrofaj	1:11	Safra Kesesi Kanseri	1:71
DNA hasarı	1:39	Manyetik Rezonans Görüntüleme	1:57; 2:115; 3:147	Salgın	2:97
Dönme Yönü Tercihi	2:83	Mekonyum İleusu	2:111	S. aureus	1:47
Düşük Kardiyak Debi	1:61	Mekonyum Peritoniti	2:111	Sement Embolisi	1:51
E		Meme	3:147; 3:153	Serebral Asimetri	2:83
Erken Tanı	3:157	Metastaz	1:71	Seröz Kistadenom	1:57
Euroscore	1:61	Mikrokist	1:57	Ses Rehabilitasyonu	3:161; 3:165
F		mRS	2:103	STARD Kriterleri	3:137
Flep Yaşayabilirliği	2:119	MRSA	1:47	Sternum Fraktürü	2:127
Fibromatosis	3:171	N		Sigara içimi	1:39
Fistül	1:75	Nazal Taşıyıcılık	1:47	T	
Fragmantasyon	2:131	Nedeni Bilinmeyen Ateş	2:107	Tanı Doğruluğu Çalışmaları	3:137
G		Nekrotizan Lenfadenit	2:107	Tedavi Yaklaşımı	3:175
G grubu streptokok	2:97	Nekroz	2:119	Tıp Eğitimi	1:19; 2:91
Glukozamin	1:11	NIHSS	2:103	Tıp Tarihi	1:1
H		Nikotin	2:83	Tirozin Kinaz	2:77
Hastane Personeli	1:47	Nitrik oksit	1:11	Toraks Travması	2:127
İ		O		Total Larenjektomi	3:161; 3:165
İmatinib	2:77	Oküler Palsi	3:157	Trakeoözefageal Fistül	3:161; 3:165
İnfluenza Pandemisi	1:1	Osmanlı İmparatorluğu	1:1	Twinkling Bulgusu	3:153
İntravenöz Trombolitik Tedavi	2:103	Ostekondroz	2:131	Ü	
İskemik İnme	2:103	Over Kanseri	1:71	Üst kutup	2:131
İspanyol Nezlesi	1:1	Ö		V	
K		Ölüm	1:19	Vertebroplasti	1:51
Kanser	1:33	Ölümcül Hasta	1:19	Y	
				Yabancı Cisim	2:135; 3:153

YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

A		Demirören M.	2:91	Köse MF.	1:71
Aciduman A.	1:1	Dereli Y.	1:67	Kumbasar U.	1:61; 2:127
Ağır İ.	2:131	Dilli A.	1:57; 3:147	M	
Akaslan A.	1:19	E		Melli M.	2:77
Akat F.	2:83	Edgüer T.	3:147	Memikoğlu KO.	2:107
Aktan F.	1:11	Emiroğlu M.	2:119	Ö	
Akyürek S.	1:33	Ergün H.	2:119	Öncel M.	1:67
Albayrak R.	3:137	G		Özcan H.	3:153
Aliyev V.	1:39	Genç Y.	3:137	Özdemir M.	3:147
Arca EA.	2:97	Gökçin H.	1:71	Özgöl İ.	1:61
Arda B.	1:1	Gültan SM.	2:119	Özkan T.	1:11
Ataoğlu Ö.	3:171	Güney Y.	3:165	Özkökeli M.	1: 75
Ateş C.	3:137	Gürsoy M.	1:61	Özkul E.	2:131
Atman ED.	3:153	H		Öztuna D.	1:19
Ay A.	2:135	Halaçlar B.	2:135	Öztürk E.	3:147
Ay AA.	2:135	Haliloğlu AH.	3:171	P	
Ayaz ÜY.	3:147	Haliloğlu N.	3:171	Palaoğlu Ö.	2:91
Aydın C.	1: 75	Hatemi AC.	1:61	Perçinel S.	3:137
Aydın M.	1:47	Hekimoğlu B.	3:147	Polat S.	2:135
Ayhan M.	2:107	Heper AO.	2:119	Özgöl İ.	1:61
B		I		Özkan T.	1:11
Baltacı S.	3:171	Işıkkay CH.	2:103	Özkökeli M.	1: 75
Başkurt M.	1:61	K		Özkul E.	2:131
Bayındır M.	3:175	Kalaycıoğlu C.	2:83	Öztuna D.	1:19
Boran N.	1:71	Karabay AZ.	1:11	Öztürk E.	3:147
Bostan C.	1:61	Karabiber N.	2:97	R	
Büyükbingöl Z.	1:11	Karahan ZC.	2:97	Reşorlu B.	3:175
C		Karaoğlu K.	1:61	S-Ş	
Canikoğlu M.	1:61	Karakaya J.	2:127	Sarıkaya S.	3:175
Cengiz B.	3:161; 3:165	Karasu S.	2:127	Sayar D.	1:19
Ceyhan K.	3:137	Kavas MV.	1:19	Seçkin E.	3:161
Cömert E.	3:161; 3:165	Kaya B.	2:119	Selvi H.	1:19
Cüylan Z.	1:71	Kaya B.	3:165	Selvi P.	3:137
Ç		Kaya M.	3:161	Sorgun MH.	2:103; 3:157
Çakmak H.	2:127	Kayaaltı Z.	1:39	Söylemez E.	1:39
Çalışkan A.	1: 75	Keyik B.	3:147	Söylemezoğlu T.	1:39
Çavuşoğlu D.	1:71	Kılıç C.	3:161; 3:165	Sunguroğlu A.	1:11
Çelebi NN.	1:19	Kılıçkap G.	2:115	Şahin E.	3:175
Çeviker K.	1:61	Kızılgöz V.	1:57	T	
D		Koç A.	1:11	Tatar İG.	1:57
Demirel M.	2:119	Koşar U.	2:115	Tekeli A.	1: 71

Tekeli A.	2:97	Tutuş Ş.	2:111	Yıldız BT.	3:157
Tekindal MA.	3:137	U-Ü		Yılmaz A.	2:111
Tezcan O.	1: 75	Uysal İÖ.	1:67	Yılmaz E.	2:111
Tokat AO.	2:127	Uzun HA.	2:127	Yılmaz G.	2:107
Tokat S.	2:127	Ünlü N.	1:51	Yiğit H.	2:115
Tongut A.	1:61	Ünsal A.	3:175	Yol S.	1:57
Tuğlu MM.	2:77	Y		Yücesan C.	3:157
Tulunay G.	1:71	Yağcı C.	3:171	Yüksel İ.	1:57
Tunçel Ü.	3:161; 3:165	Yanartaş M.	1: 75	Yüksel O.	1:57
Turan C.	2:111	Yanık B.	3:147		
Turan T.	1:71	Yazıcı S.	1:47		

