

Bilim İnsanları Dayanışma Derneği Tıp Bilimleri Dergisi

The Journal of Medical Sciences, Scientists
Solidarity Association

Bilim İnsanları Dayanışma Derneği'nin Yayın Organıdır

Official Publication of Scientists
Solidarity Association

Sahibi ve Editör/Owner and Editor-in-Chief Bilim İnsanları Dayanışma Derneği (BİDDER) Adına Başkan

On behalf of Scientists Solidarity
Association, President
Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN

Editörler Kurulu/Editorial Board

Doç. Dr. Osman Kürşat ARIKAN
Prof. Dr. Engin BOZKURT
Doç. Dr. Kanat ÖZİŞİK

Bilim İnsanları Dayanışma Derneği'nin tüm üyeleri derginin bilimsel danışmanıdır.

All members of the scientists solidarity association
are consulting editors.

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/ Publication Manager

Doç. Dr. Osman Kürşat ARIKAN

Yayın Türü/Publication Type

Yerel-Sürelî-Dört ayda bir
(Local-Periodical-3 issues/year)

Yayınevi/Publisher

Rotatıp Yayıncılık
Kocamustafapaşa Cad. No: 112/A
Cerrahpaşa/İstanbul
Tel: 0212 632 32 39
Faks: 0212 632 31 34
www.rotatip.com

Baskı/Printing

Acar Basım ve Cilt San. Tic. A.Ş.
Beysan Sanayi Sitesi Birlik Caddesi No: 26
Acar Binası Hamidere-Avcılar/İstanbul
Tel: (0212) 422 18 34 - 422 18 00 (pbx)
Fax: (0212) 422 18 04

İletişim Adresi/Correspondence Address

Bilim İnsanları Dayanışma Derneği (BİDDER)
4. Cadde 67. Sokak No:17/1
Emek/Çankaya/ANKARA
Tel: (312) - 222 38 96
E-mail:tipder@bidder.org.tr
http://www.bidder.org.tr

ISSN: 1308-8998

BİDDER

Tıp Bilimleri Dergisi

2009 • Yıl: 1 • Sayı: 1

Bilimsel Danışma Kurulu/Consulting Editors

(Alfabetik sıraya göre/In alphabetical order)

- Doç. Dr. Atif AYDINLIOĞLU
Anatomi Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Sıddık KESKİN
Biyostatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Fatih AKÇAY
Prof. Dr. Ramazan ŞEKEROĞLU
Biyokimya Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Mehmet KARA
Fizyoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Ziya Cibali AÇIKGÖZ
Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Metin AYDIN
Prof. Dr. Osman Nuri DİLEK
Doç. Dr. Ali COŞKUN
Doç. Dr. Osman GÜLER
Doç. Dr. M. Fatih AVŞAR
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Şaban ŞİMŞEK
Op. Dr. Adnan ÇİNAL
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Mustafa PAC
Doç. Dr. Uğursay KIZILTEPE
Doç. Dr. Kanat ÖZİŞİK
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Ayşe Filiz Yavuz AVŞAR
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN
Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN
Prof. Dr. Rıza Murat KARAŞEN
Doç. Dr. Aydın ACAR
Doç. Dr. Muharrem DAĞLI
Doç. Dr. Osman Kürşat ARIKAN
Doç. Dr. Celil GÖÇER
Kulak, Burun, Boğaz Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Etem BEŞKONAKLI
Doç. Dr. Faik ÖZVEREN
Prof. Dr. Nurullah YÜCEER
Doç. Dr. Serdar KEMALOĞLU
Nöroşirurji Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Metin DOĞAN
Doç. Dr. Murat BOZKURT
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Murat ALPER
Doç. Dr. Olcay Kandemir BELENLİ
Doç. Dr. Fatma Hüsnüye DİLEK
Patoloji Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi
Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Öner ODABAŞ
Prof. Dr. Mevlana Derya BALBAY
Op. Dr. Ali ÜNSAL
Doç. Dr. Ali ATAN
Doç. Dr. Önder KAYIGİL
Üroloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Yaşar CESUR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı Endokrinoloji Ünitesi
- Prof. Dr. Behzat ÖZKAN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi
- Prof. Dr. Dursun ODABAŞ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı Genel Pediatri Ünitesi
- Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı Hematoloji Ünitesi
- Prof. Dr. Abdurrahman ÜNER
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı Kardiyoloji Ünitesi
- Prof. Dr. Rahmi ÖRS
Prof. Dr. Abdullah CEYLAN
Doç. Dr. Ercan KIRIMI
Doç. Dr. Oğuz TUNCER
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı Neonatoloji Ünitesi
- Prof. Dr. Hüseyin ÇAKSEN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı Nöroloji Ünitesi
- Doç. Dr. Ahmet METİN
Dermatoloji Anabilim Dalı
- Uz. Dr. Cebrail ŞİMŞEK
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
- Doç. Dr. İrfan ŞENCAN
Uz. Dr. Mehmet Akın TAŞYARAN
Doç. Dr. Mustafa ERTEK
Enfeksiyon Hastalıkları
- Doç. Dr. Bekir ÇAKIR
Uz. Dr. Reyhan ERSOY
Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK
Endokrinoloji
- Prof. Dr. Kürşad TÜRKDOĞAN
Doç. Dr. Emin ALTIPARMAK
Uz. Dr. Osman ERSOY
Gastroenteroloji
- Prof. Dr. İmdat DİLEK
Hematoloji
- Uz. Dr. Murat DURANAY
Prof. Dr. Reha ERKOÇ
Nefroloji
- Prof. Dr. Engin BOZKURT
Prof. Dr. Mehmet BİLGE
Doç. Dr. Ramazan AKDEMİR
Kardiyoloji Anabilim Dalı
- Prof. Dr. Orhan DENİZ
Doç. Dr. Ömer ANLAR
Doç. Dr. Selçuk ÇOMOĞLU
Doç. Dr. Süleyman KUTLUHAN
Nöroloji Anabilim Dalı
- Doç. Dr. Mehmet Murat KILOĞLU
Doç. Dr. Lütfullah BEŞİROĞULLARI
Psikiyatri Anabilim Dalı
- Prof. Dr. M. Emin SAKARYA
Prof. Dr. Halil ASLAN
Doç. Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU
Radyoloji Anabilim Dalı

YAZARLARA BİLGİ

1. Bilim İnsanları Dayanışma Derneği Tıp Bilimleri Dergisi Bilim İnsanları Dayanışma Derneği'nin bir yayın organıdır.
2. Bu dergide genel tıp alanındaki klinik ve deneysel araştırma yazıları, olgu sunuları, derleme yazıları, editöryel yorumlar ve editöre mektuplar yayınlanır.
3. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.
4. Dergi her dört ayda bir yayınlanır ve üç sayıda bir cilt tamamlanır.
5. Editörler reklam amacı ile verilen ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir.
6. Yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.
7. Dergide yayınlanan yazıların telif hakkı dergiye aittir.
8. Bilimsel yazıların dergide yer alabilmesi için Yayın Kurulunun ve Bilimsel Danışma Kurulunun onayından geçmesi gerekmektedir. Bu iki kurul, yayını kabul etme, düzeltme ve yayınlamama hakkına sahiptir.
9. Dergiye gönderilen yazılar yayınlansın ya da yayınlanmasın geri verilmez.
10. Makale yayınlanmak üzere dergiye gönderildikten sonra yazarlardan hiçbiri, tüm yazarların yazılı izni olmadan yazar listesinden silinemez, ayrıca hiçbir isim, yazar olarak eklenemez ve yazar sırası değiştirilemez.
11. Bir yazının dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekmektedir. Kongrelerde sunulmuş yazılar, bu durumun dip not olarak belirtilmesi halinde kabul edilebilir.
12. **Yazının hazırlanması:**
 - Bu derginin yazım kuralları "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" (JAMA 1997; 277 (11): 927-34) ile uyumludur.
 - Yazı standart A4 kağıdına, kağıdın tek yüzü kullanılacak şekilde ve çift satır aralıklı olarak, kenarlarda en az 2.5 cm boşluk kalacak şekilde yazılmalıdır.
 - **Editöre Sunum Sayfası:** Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyostatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.
 - Başlık sayfasından başlamak üzere tüm sayfalar sağ üst köşeden numaralandırılmalıdır. Yazının her bölümü yeni bir sayfadan başlamalı ve aşağıdaki sıraya uymalıdır: Başlık sayfası, özet, metin, teşekkür, kaynaklar, tablo ve başlıkları, şekil alt yazıları, başlıklar büyük harflerle yazılmalıdır.
 - **Başlık Sayfası:** a) Metnin özlü ve açıklayıcı bir başlığını, b) Tüm yazarların tam adlarını, akademik ve kurumsal ünvanlarını, c) Çalışmanın yapıldığı klinik veya kurumun adını, d) Sorumlu yazarın adresini, iş ve GSM telefonunu, faks numarası ve e-posta adresini içermelidir.
13. **Yazı çeşitleri:** Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:
 - **Orijinal Araştırma:** Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.
Yapısı:
 - Özet (Ortalama 200-250 kelime; amaç (net ve öz), materyal ve metod/hastalar ve yöntemler (net ve anlaşılır), bulgular (objektif) ve sonuç (önemi ve literature katkısı) bölümlerinden oluşan, Türkçe ve İngilizce)
 - *Giriş* bölümü konuyu birkaç cümle ile tanımlamalı ve çalışmanın amacı net ve anlaşılır bir biçimde belirtilmelidir.
 - *Gereç ve Yöntemler/Hastalar ve Yöntemler* bölümü, hasta ve/veya laboratuvar hayvanları üzerine anlaşılır ve detaylı tanımlamalar sunmalı; kullanılan araç, kimyasal malzemeler ve yöntemleri ve başvurulan istatistiksel yöntemler detaylı belirtilmelidir.
 - *Bulgular* bölümü çalışmanın sonuçlarını vermelidir. Veriler mümkün olduğunca net, tercihen de tablo veya şekiller içinde sunulmalıdır.

- *Tartışma* bölümü bulgulardan çıkarılan sonuçları ele almalı; yalnızca ilişkili literatür değerlendirilmelidir.

- Teşekkür
- Kaynaklar

- **Derleme:** Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.
Yapısı:

- Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- Kaynaklar

- **Olgu Sunumu:** Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

- Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)
- Giriş
- Olgu Sunumu
- Tartışma
- Kaynaklar

- **Editöryel Yorum/Tartışma:** Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Konu ile ilgili makalenin sonunda yayınlanır.

- **Editöre Mektup:** Son bir yıl içinde dergide yayınlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayınlanarak verilir.

- **Anahtar Kelimeler:** En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.

- **Kaynaklar:** Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre parantez içinde numaralandırılmalıdır. Yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş çalışmalar kaynak olarak bildirilebilir. Dergi adları index Medicus'a uygun şekilde kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az sayıda olduğunda tüm yazarlar verilmeli, altından fazla yazar durumunda üçüncü yazar arkasından "et al" ya da "ark." eklenmelidir. Kaynak kontrolü önem taşımaktadır ve yazarlardan herhangi bir kaynağın tamamının temini istenebilir. Kaynaklarda noktalama işaretlerine dikkat edilmeli ve aşağıda gösterilen şekilde yazılmalıdır:

- **Makale için;** Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin baş harf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no'su belirtilmelidir.

Örnek: Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1992;326:1187-91.

- **Kitap için;** Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin baş harf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçın baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Örnek:

Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Türkçe kitaplar için;

Sözen TH, Bruselloz. Topçu AW, Söyletler G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p.636-42.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

Yazar(lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Örnek:

Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için;

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Türkçe kitaplar için;

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler. Biyoistatistik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 1998. p.76-156.

- **On-Line makale için:** Ticari olmayan ve hükümetler ile uluslararası bilimsel kurul ve kuruluşların resmi internet sayfaları erişim tarihi belirtilerek kaynak olarak gösterilebilir.

Örnek: Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. <http://www.medscape.com/viewarticle/474880?src=search>. Erişim: 20.05.2004

14. Her türlü çizim, grafik, mikrogaf ve radiograf şekil olarak adlandırılır. Metin içinde yazıdaki tüm şekil ve tablolara atıfta bulunulmalıdır.
Tablo ve Şekiller (Çizim ve Fotoğraflar) cümle sonunda parantez içinde numara ile belirtilmelidir. Tabloların ve şekillerin alt yazılarını ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Fotoğraflar yüksek çözünürlükte, JPEG formatında kayıtlı olarak gönderilmelidir.
15. **Bilgilendirerek onay alma ve ETİK:** Deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(lerin) özelliği tümüyle anlatıldıktan

sonra, onaylarının alındığını gösterir bir cümle konulmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma söz konusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen klavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları etik komitesi onayını göndermelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

16. Yayın inceleme sürecini hızlandırmak amacıyla yazılar elektronik olarak kabul edilmektedir. Yayın metni IBM uyumlu bilgisayarda, Microsoft Word programında hazırlanmalıdır. Şekil ve tablo gibi eklerin de elektronik ortamda yazı ile birlikte gönderilmesi gerekir. Şekiller ve resimler JPEG formatında ve yüksek çözünürlükte olmalıdır. Yazılar değerlendirilmek üzere "tipder@bidder.org.tr" adresine gönderilmelidir. .
17. Telif hakkı ile ilgili aşağıdaki yazı tüm yazarlar tarafından okunduktan sonra, yine tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergimize gönderilmelidir:

BİLİM İNSANLARI DAYANIŞMA DERNEĞİ TIP BİLİMLERİ DERGİSİ YAYIN KURULU BAŞKANLIĞI'NA

Aşağıda imzası olan yazarlar "....." başlıklı makalenin ve ilgili şekillerin tüm telif haklarını, makalenin dergide yayınlanması halinde Bilim İnsanları Dayanışma Derneği Tıp Bilimleri Dergisi'ne devrederler. Makalenin orijinal olduğunu, başvuru anında başka bir dergide değerlendirmede olmadığını ve daha önce yayınlanmadığını garanti ederler.

Makalenin son şekli tüm yazarlar tarafından okunmuş ve onaylanmıştır.

Gereğini bilgilerinize sunarız.

INFORMATION FOR AUTHORS

1. Journal of Medical Sciences, Scientists Solidarity Association is the official publication of Scientists Solidarity Association.
2. The journal publishes scientific clinical and experimental research articles, case reports, reviews, editorial commentaries and letters to the editor in the field of general medicine.
3. The official languages of the journal are Turkish and English.
4. The journal is published in every 4 months and a volume is formed of three issues.
5. The editors do not guarantee, warrant or endorse any product or service advertised in the publication.
6. The author(s) take(s) the scientific and ethical responsibility/liability of all statements and opinions expressed in the articles.
7. The Publisher reserves copyright on all published material in the journal.
8. In order to be published, submitted material must be approved by both the editorial board and the consulting editors. These boards have the right to accept, revise and reject the manuscript.
9. Manuscripts, whether accepted or rejected, will not normally be returned to the author(s).
10. After a manuscript is submitted to the Journal for publication, no author can be removed from the author list without the written permission of all authors. Besides, additions to or changes in the order of the author list are not possible after submissions.
11. Manuscripts are considered for publication only if they have not been published previously in print format and are not under consideration for publication by another journal. Free communications and posters presented in the congresses can be considered for publication if this is explained by a footnote.
12. **Preparation of the manuscript:**
 - Papers submitted to this journal should be arranged according to the rules stated in the "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" (JAMA 1997; 277 (11): 927-34).
 - Manuscript must be printed with laser or inkjet printer on standard A4 paper with wide margins of at least 2.5 cm. The

text should be double-spaced, type-written on one side of the paper only.

- **Cover Letter:** Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.

- The pages should be numbered in the top right-hand corner consecutively, beginning with the title page. Each part of the manuscript should begin on a new page in the following sequence: Title page, abstract, text, acknowledgements, references, tables with titles, legends for figures. Capitals should be used for the headings.

- **Title Page:** The title page should include a) The title of the article which should be concise but informative, b) Complete name of each author with highest academic degrees and institutional affiliations, c) Name of the department(s) and institution(s), d) Name, address, phone numbers, fax number and e-mail of the corresponding author.

13. **Categories of articles:** The Journal publishes the following types of articles:

- **Original Research Articles:** Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content:

- Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: aim (clearly and concisely), material and methods/patients and methods (clear and understandably), results (objectively), conclusion (the emphasis, the contribution to the literature); English)
- The *Introduction* should define the subject matter in a few sentences and the aim of the study should be described clearly and understandably.
- The *Material and Methods / Patients and Methods* section should give clear, detailed descriptions of patients and/or laboratory animals concerned and specify the equipment,

chemical preparations and methods used. A clear description of the statistical analysis employed should also be given detailed.

- The *Results* section should describe the outcome of the study. Data should be presented as concisely as possible, preferably in the form of tables or figures.
- In the *Discussion*, the conclusions derived from the results should be stated. The results should be discussed with reference only to the relevant literature.
- Acknowledgements
- References

- **Review Articles:** The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content:

- Abstract (200-250 words; without structural divisions; English)
- Titles on related topics
- References

- **Case Reports:** Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content:

- Abstract (average 100-150 words; without structural divisions; English)
- Introduction
- Case report
- Discussion
- References

- **Editorial Commentary/Discussion:** Usually written by reviewers involved in the evaluation of a submitted manuscript, and published concurrently with that manuscript.

- **Letters to the Editor:** Readers are encouraged to submit commentary on articles published in the Journal within the last year. It does not include a topic and abstract and it should be no more than 500 words. The number of references should not exceed 7. Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end. Letters may be published together with a reply from the original author.

- **Key Words:** Provide at least 3 words in English. Key words format should conform to that set forth in "Medical Subject Headings" (MESH). Please consult www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html

- **References:** References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. They should be given in parenthesis. The list of references should only include works that have been published or accepted for publication. Journal titles should be abbreviated to the Index Medicus. All authors if six or fewer should be listed; otherwise the first six and "et al." should be written. References will be strictly controlled and the author may be asked to provide the full text of any of the references. Interpunctuation must be strictly followed and references should conform the following examples:

- **Format for journal articles;** initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-91.

- **Format for books;** initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example: Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

- **Format for books of which the editor and author are the same person;** initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example: Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. *Tumors of the Pancreas*. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

- **For On-Line articles;** Net pages of noncommercial, government, national or international associations should be mentioned with communication date as a reference.

Example: Örnek: Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. [Http://www.medscape.com/viewarticle/474880?src=search](http://www.medscape.com/viewarticle/474880?src=search). Communication: 20.05.2004

14. All constructions, graphics, pictures, micrograph and radiograph are accepted as figures. Each figures and tables require title and should be numbered in the order of their mention in the text.

Tables and Figures (constructions, pictures) should be numbered as in numerals at the end of the sentences in a parenthesis. Footnotes of the tables and figures should be type-written in separate page. Pictures should have high resolution and should be sent as JPEG formation.

15. **Informed consent and ethics:** Manuscript reporting the results of experimental studies on human subjects must include a statement that informed consent was obtained after the nature of the procedure(s) had been fully explained. Manuscripts describing investigations in animals must clearly indicate the steps taken to eliminate pain and suffering. Authors have advised to comply with internationally accepted guidelines, stating such compliance in their manuscripts and to include the approval by the local institutional human research committee.

16. To quicken the evaluating period, papers would be received electronically. The article should be performed in Microsoft Word software programme in IBM adapted computers. Appendixes as figure and table should be send electronically with the article. Figures and pictures should be performed in JPEG formation and should have high resolution. Articles should be send to "tipder@bidder.org.tr" for evaluation.

17. Manuscripts must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement" below, read and signed by each author.

TO THE EDITOR OF SCIENTISTS SOLIDARITY ASSOCIATION
MEDICAL SCIENCES JOURNAL

The copyright to this article is transferred to the Journal effective if and when the article is accepted for publication. The copyright transfer covers the exclusive right to reproduce and distribute the article, including reprints, translations, photographic reproductions, microform, electronic form (offline, online) or any other reproductions of similar nature.

The author warrants that this contribution is original and that he/she has full-power to make this grant. The author signs for and accepts responsibility for releasing this material on behalf of any and all co-authors.

İÇİNDEKİLER

Content

ARAŞTIRMALAR/Researches

- **Maksillofasial Kırıklar** _____ 1
Maxillofacial Fractures
Dr. G. Yalçınmer • Dr. A. Kutluhan • Dr. H. Çetin • Dr. M. Şalvız • Dr. K. Bozdemir • Dr. H. M. Değer
- **Effects Of Hyperthermic Intraperitoneal Mitomycin-C Treatment Augmented with Radiotherapy on the Anastomotic Healing Of The Rat Colon** _____ 9
Radyoterapi ve İntraperitoneal Mitomisin-C Kemohipertermisinin Sıçanlarda Kolon Anastomoz İyileşmesine Etkileri
F. M. Avsar, M.D. • S. Topaloglu, M.D. • Bulent Ümit Arıkan, M.D. • H. Ozel, M.D. • M. Sahin, M.D. • C. Kurtman, M.D. • H. Ustun, M.D. • H. Pasaoglu, M.D.
- **Serebral Venöz Tromboz** _____ 15
Cerebral Venous Thrombosis
Dr. Ş. Delibaş • Dr. E. Aytaç • Dr. S. Çomoğlu
- **The Influence of General Anesthesia on Oral Flora** _____ 19
Genel Anestezinin Oral Floraya Etkisi
Dr. A. Aksoy • Dr. Ü. Büyükköçak • Dr. B. Kaçmaz • Dr. Ö. Sert

OLGU SUNUMLARI/Case Reports

- **Bir İnkontinensiya Pigmenti (Bloch–Sulzberger Sendromu) Olgusu** _____ 25
An Incontinetia Pigmenti (Bloch–Sulzberger Syndrome) Case
Dr. A. Metin • Dr. H. Altın
- **Trakeostomisi Bulunan Bir Hastada Koroner Arter Baypas Cerrahisi** _____ 29
Coronary Artery Bypass Grafting In A Patient With A Tracheostoma
Dr. İ. Fansa • Dr. V. Bakuy • Dr. B. Mavitaş
- **Düşük Yüzdeli Pnömotoraksın Eşlik Ettiği Spontan Pnömomediastinum Olgusu** _____ 31
A Spontaneous Pneumomediastinum Case with Concomittant Low Percentage Pneumothorax
Dr. B. Koçer • Dr. G. Gülbahar • Dr. N. Günal • Dr. K. Dural • Dr. Ü. Sakıncı

DERLEME/Review

- **Dirençli Hipertansiyon** _____ 35
Resistant Hypertension
Dr. T. Keleş • Dr. Ü. Özdamar

BİDDER TIP BİLİMLERİ DERGİSİ ABONELİK FORMU

Adı-Soyadı: _____

Göreviniz: _____

Çalıştığınız Kurum: _____

Adresiniz: _____

Telefon: _____

GSM: _____

Fax: _____

E-posta: _____

Kredi kartı hesabımdan ödemek istiyorum

Visa: Master Card:

Kart No:

Son Kullanma Tarihi: /

Kart Güvenlik No:

İmza:

(Kredi kartı bilgilerinin okunaklı doldurulması gerekmektedir)

Bir yıllık abone ücreti olan (3 sayı) 50 TL'yi Akbank Bilkent Şubesi, BİDDER Tıp Bilimleri Dergisi adına 0095432 no'lu hesaba yatırdım.

Lütfen bu form ve ödenti makbuzunu aşağıdaki adrese gönderiniz.

Bilim İnsanları Dayanışma Derneği (BİDDER)
4. Cadde 67. Sokak No:17/1
Emek/Çankaya/ANKARA
Tel: (312) - 222 38 96
E-posta:tipder@bidder.org.tr
http://www.bidder.org.tr

BİDDER TIP BİLİMLERİ DERGİSİ İÇİN DANIŞMANLIK BİLGİ FORMU

Adı-Soyadı: _____

Çalıştığınız Kurum: _____

Uzmanlık Alanınız: _____

Göreviniz: _____

Adresiniz: _____

Telefon (İş): _____

Mobil Telefon: _____

Fax: _____

E-posta: _____

Danışmanlık için size başvurabileceğimiz özel ilgi alanlarınız – uzmanlık alanı içinde ya da dışında olabilir:

İngilizce düzeyiniz: _____

Makale değerlendirmek için zaman ayıramayacağınız dönemleri belirtiniz:

Değerlendirmeniz için size yılda kaç adet makale göndermemizi istersiniz?

Tarih:

İmza:

Lütfen bu formu aşağıdaki adrese mektup ya da e-posta ile gönderiniz.

Bilim İnsanları Dayanışma Derneği (BİDDER)
4. Cadde 67. Sokak No:17/1
Emek/Çankaya/ANKARA
Tel: (312) - 222 38 96
E-posta:tipder@bidder.org.tr
http://www.bidder.org.tr

EDİTÖRDEN

Bilim İnsanları Dayanışma Derneği ülkemizdeki bilimin gelişmesine katkıda bulunmak amacıyla iki bilimsel dergi yayınlamaya başlamıştır. Bu dergilerden biri BİDDER Tıp Bilimleri Dergisi, diğeri ise BİDDER Sosyal Bilimler Dergisidir. Şu anda elinizde bulunan Tıp bilimleri dergisi genel tıp dergisi olup, tıp alanındaki tüm gelişmeleri ve çalışmalarını yayınlamak için yola çıkmıştır. Dergimizde araştırma, olgu sunumu ve derleme türlerinde makaleler yayınlacaktır. Makalelerde, araştırmaların amacı ve sonucu anlaşılabilir bir şekilde ifade edilmelidir. Araştırma, çok yeni bir tanı yöntemini veya tedavi yöntemini içerebileceği gibi, bazı klasikleşmiş konulardaki tecrübeleri de yansıtabilir. Olgu sunumları, nadir görülen olguları hem tanısal hem de tedavi yönünden ele alarak, klinik tecrübeye katkı sağlayacak nitelikte olmalıdır. Ayrıca, bu bölümde ilginç, yeni ve uygulanabilir bir tanı veya tedavi yöntemi bir veya birkaç olgu ile yayınlanabilir. Derlemeler güncel ve sık karşılaşılan sağlık problemlerinin son dönemlerdeki tanısında ve/veya tedavisindeki gelişmeleri güncel literatür bilgileri eşliğinde anlatılmasını içermelidir.

Dergimizi, tıp fakültelerinin yanı sıra bütün devlet ve araştırma hastanelerine kadar ulaştırmayı amaçlıyoruz. Buradaki amacımız, tüm meslektaşlarımızı dergimizden haberdar ederek, bilim insanlarımızın çalışmalarını birbirleriyle paylaşma fırsatını sunmak ve aynı zamanda bütün meslektaşlarımızın katkılarını sağlamaktır. Dolayısıyla, dergimize kurumsal aboneliği ön planda tuttuk. Bunun yanı sıra, dergimizde yayınlanan makalelere derneğimizin

www.bidder.org.tr internet adresinden de kolayca ulaşılabilir ve istenen yayın ücretsiz olarak elde edilebilir.

Bu ilk sayıda karşınıza dört araştırma, üç olgu sunumu ve bir derleme türü çalışma ile çıktık: Maksillofasiyal Kırıklar; Radyoterapi ve İntraperitoneal Mitomisin-C Kemohipertermisinin Sıçanlarda Kolon Anastomoz İyileşmesine Etkileri; Serebral Venöz Tromboz; Genel Anestezinin Oral Floraya Etkisi; Bir İnkontinensiya Pigmenti (Bloch-Sulzberger Sendromu) Olgusu; Trakeostomisi Bulunan Bir Hastada Koroner Arter Baypas Cerrahisi; Düşük Yüzdeli Pnömotoraksın Eşlik Ettiği Spontan Pnömomediastinum Olgusu; Dirençli Hipertansiyon.

Bildiğiniz gibi dergicilik ne kadar uzun soluklu olursa, ne kadar zamanında çıkarsa ve ne kadar içeriği doyurucu olursa o kadar uzun yaşamayı ve indekslere girmeyi başarır. Bizim de amacımız bilim dünyamıza uzun süre hizmet etmek ve birkaç yıl içinde uluslararası indekslere girmeyi başarabilmektir.

Saygı ve sevgilerimle.

Ankara'dan çıktık yola
Dağıtıldık tüm yurda
Faydamız olursa insanlığa
Yorulduk demeyiz bu yolda

Prof. Dr. Ahmet Kutluhan

Bidder Tıp Bilimleri Dergisi Editörü

MAKSİLLOFASİYAL KIRIKLAR

Maxillofacial Fractures

Dr. G. Yalçiner¹ • Dr. A. Kutluhan¹ • Dr. H. Çetin² • Dr. M. Şalvız¹ • Dr. K. Bozdemir¹ • Dr. H. M. Değer¹

ARAŞTIRMA

ÖZET

Amaç: Hastanemizde maksillofasiyal kırık nedeni ile opere edilen hastaları epidemiyolojik veriler, yapılan operasyonlar ve sonuçları yönünden değerlendirip literatür verileri ile karşılaştırmak.

Hastalar ve Yöntemler: Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesinde 12 Haziran 2005-28 Şubat 2009 tarihleri arasında maksillofasiyal kırık nedeni ile opere edilen ve gerekli dosya bilgilerine ulaşılan 90 hasta; yaş ve cinsiyete göre dağılım, kırığın oluş nedeni, oluşan kırıkların yeri, yapılan operasyonlar ve sonuçları yönünden retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaşları 6 ile 82 arası olup yaş ortalaması 33.58'dir. 75'i erkek (%83.33), 15'i kadındır (%16.66). Etiyolojide trafik kazaları, %47.77 oran ile ilk sıradadır. Maksilla, zigoma ve orbitayı kapsayan orta yüz bölgesi %57.8 oran ile en çok kırık oluşan bölgedir. Vakaların 54'üne (%60) genel, 36'sına (%40) lokal anestezi altında müdahale edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada, hastanemize başvuran maksillofasiyal kırık vakalarının etyolojik ve epidemiyolojik verilerini, literatür verileri ile karşılaştırdık. Uyguladığımız tedavi yöntemlerini ve sonuçlarını tartıştık.

Anahtar kelimeler: Maksillofasiyal kırıklar, tedavi, sonuçlar.

GİRİŞ

Travma günümüz modern toplumlarının en önemli sağlık problemlerinden biridir. Kırk yaş altı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmasının yanısıra sağlığa ayrılan kaynakları kalp ve kanser hastalıklarının toplamından daha fazla tüketmekte ve bunların toplamından daha fazla üretim kaybına neden olmaktadır (1, 2).

Maksillofasiyal kırıklar travma hastalarının önemli bir bölümünü oluşturur. Maksillofasiyal yaralanmalar izole olabildiği gibi, sıklıkla kranial, spinal ve vücudun diğer parçalarının ciddi yaralanmaları ile birlikte görülebilir.

Yüz yaralanmalarının en sık görülen nedenleri trafik kazaları, iş kazaları, darp, spor yaralanmaları ve günlük nor-

RESEARCH

ABSTRACT

Aim: To investigate the epidemiological parameters, operations performed and their results of the patients who were operated for maxillofacial fractures in our hospital and compare with literature.

Patients and Methods: Ninety patients who were operated for maxillofacial fracture in Atatürk Education and Research Hospital between 12 June 2005- 28 Feb 2009 and whose required data were obtained from their files were evaluated for their ages and genders, reasons of the fractures, location of the fractures, the kinds of the operations and results retrospectively.

Results: The ages of the patients were between 6-82 and their average was 33.58. Seventyfive of the patients were male (%83.33) and fifteen were female (%16.66). Traffic accidents were found first reason (%46.77). The mid face region which consists maxilla, zygoma and orbita was found the most fractured region of the face (%57.8). 54 patients (%60) were operated under general anesthesia and 36 patients (%40) were under local anesthesia.

Conclusion: In this research we compared the etiologic and epidemiological results of the patients with literature. We discussed the treatment modalities and results.

Key words: Maxillofacial fractures, management, results.

mal aktiviteler sırasında meydana gelen kazalardır. Bunlar arasında giderek artan trafik kazaları günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi olarak ortaya çıkmaktadır. Trafik kazalarının özellikle genç yaş gruplarında daha sık görüldüğü ve oluşan yüz yaralanmalarının kalıcı deformitelerle sonuçlanabildiği düşünülürse, bu kazalar modern zamanların salgın hastalığı olarak nitelenebilir ve bu hastalığın aşısında kazaların önlenmesidir (3). Kazaların önlenmesi içinde bunların oluş nedenleri ve sonuçları ile ilgili güvenilir epidemiyolojik bilgilere ihtiyaç vardır.

Major travma hastalarında yüz yaralanmalarının insidansı Kuzey Amerika travma merkezinin verilerine göre %34 ve İngiltere verilerine göre %24.5 olarak bildirilmiştir

İletişim:

Dr. Gökhan Yalçiner

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. KBB Kliniği

GSM: 0542 629 97 93 • e-mail: gkhnyciner@gmail.com

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. KBB Kliniği

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

Tablo 1— Travmaların Nedeni ve Cinsiyete Göre Dağılımı

	Trafik Kazası				Darp		İş Kazası		Günlük Aktiviteler*		Yüksekten Düşme		Spor Yaralanması	
	Araç İçi		Araç Dışı		E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
	E	K	E	K										
Toplam	25	8	8	2	17	3	14	—	5	1	3	1	3	—
%	33		10		20		14		6		4		3	
	36.66		11.11		22.22		15.55		6.66		4.44		3.33	

*Günlük aktiviteler ile ilgili kazalar: ev içinde düşme, biriyle çarpışma v.b.

(1). Birçok yayınlarda yüzün değişik bölgelerinde kompleks injuriler yayınlanmış olmakla birlikte genel olarak oluşan kırıklar, frontal sinüs kırıkları, nazo-etmoid kompleks, zigomatiko-maksiller kompleks, orta yüz bölgesi, dentoalveolar yapılar ve mandibula kırıkları olarak sınıflandırılabilir (2).

Bu kırıklara yumuşak doku laserasyonları, avulsiyonlar, şiddetli göz ve santral sinir sistemi yaralanmaları eşlik edebilir. Kranioyoksillofasiyal travma hastasının optimal tedavisi, beyin cerrahı, göz hastalıkları uzmanı, maksillofasiyal cerrah gibi birçok değişik uzmanın birlikte ve organize yaklaşımını gerektirir.

Bu çalışmada 12.06.2005-28.02.2009 tarihleri arasında hastanemizde yüz kırığı nedeni ile opere edilen hastaların; etyoloji, yaş, cins, kırıkların yeri, uygulanan tedavi yöntemi ve sonuçlarını literatür eşliğinde tartışmak istedik.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi KBB kliniğinde 12.06.2005-28.02.2009 tarihleri arasında maksillofasiyal kırık nedeni ile opere edilen hastalardan çalışma için gerekli dosya bilgilerine ulaşılan 90 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Sadece nazal fraktürü olan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. Hastaların yaş ve cinsiyete göre

dağılımı, kırık oluş nedeni, oluşan kırığın yeri, radyolojik değerlendirmeler, yapılan operasyonlar, anestezi yöntemi, plak uygulamaları ve sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastalardan en küçüğü 6, en yaşlısı 82 yaşında olup yaş ortalaması 33,58'dir. Hastaların 75'i erkek (%83.33), 15'i kadındır (%16.66). Travmanın oluş nedeni ve bu nedenlerin cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Bu travmaların sonucunda oluşan yüz kırıklarının tiplerine göre dağılım Tablo 2'de sunulmuştur.

Vakaların 54'üne (%60) genel, 36'sına (%40) lokal anestezi altında müdahale edilmiştir. Vakalar 2 ila 6 ay arası süreyle takip edilmiştir. Operasyonlarda uygulanan yöntem ve anestezi şekli Tablo 3'te görülmektedir.

Frontal sinüs ön duvar fraktürlerinin tamamına kaç üzerinden yapılan insizyonla müdahale edilmiş ve reduksiyondan sonra fragmanların stabil olduğu vakalara fiksasyon yapılmamıştır. Ön duvarda ufalanma tarzında kırığı olan bir vakada nazofrontal duktus hasar gördüğünden yağla obliterasyon yapılmıştır. Arka duvar kırığı olan 2 vaka yine kaç üzerinden yapılan insizyon ve ön duvardaki kırık hattından girilerek önce arka duvar sonra ön duvar redükte edilmiştir.

Tablo 2— Oluşan Kırıkların Sınıflandırması

	Kırığın Yeri	Vaka Sayısı	%	Toplam	Toplam %
Frontal	Frontal sinüs ön duvarı	9	10	11	12.22
	Frontal sinüs ön ve arka duvarı	2	2.22		
Orta yüz bölgesi	Maksilla, zigoma ve orbita rimleri (orta yüz bölgesi)	17	18.88	52	57.77
	İzole zigomatik ark	10	11.11		
	İzole orbita Blow-Out	18	20		
	İzole orbita alt rimi	6	6.66		
	Etmoid Blow-Out	1	1.11		
	Mandibula	Mandibula, korpus, simfizis ve/veya kondil	19		
	İzole mandibula kondil	2	2.22		
	Mandibula angulus	2	2.22		
	Mandibula ramus	2	2.22		
	Maksilla + Mandibula	2	2.22		
Toplam		90			

Tablo 3— Operasyonların Anestezi ve Uygulanan Cerrahi Yönteme Göre Dağılımı

		Lokal	Genel	Sadece AR	ARIF	AR + Foley sonda	AR + Kemik greft +/- İF
Frontal	Frontal sinüs ön duvarı	7	2	9	—	—	—
	Frontal sinüs arka duvarı	—	2	2	—	—	—
Orta Yüz Bölgesi	Maksilla zigoma ve orb. rimleri	2	15	2	12	—	3
	İzole zigomatik ark	9	1	10	—	—	—
	İzole orbita Blow-Out	12	6	—	—	12	6
	İzole orbita alt rim	5	1	5	1	—	—
	Etmoid Blow-Out	—	1	1	—	—	—
Mandibula	Mandibula	1	18	—	19	—	—
	İzole mandibula kondil	—	2	2	—	—	—
				(+tampon)			
	Mandibula angulus	—	2	—	2	—	—
	Mandibula ramus	—	2	—	2	—	—
	Maksilla+ Mandibula	—	2	—	2	—	—
				(eksizyon)			
Toplam		36	54	31	38	12	9
%		40	60	34.4	42.2	13.3	10

AR, açık redüksiyon; ARIF, açık redüksiyon internal fiksasyon.

Vakaların hiçbirinde postoperatif komplikasyon ya da deformite oluşmamıştır.

Maksilla, zigoma ve orbita duvarlarını kapsayan kırıklara; kırığın durumuna göre sublabial, subsiliyer ve lateral kaş insizyonları ile müdahale edilmiş, kırık redüksiyonundan sonra stabil olmayan fragmanlara titanyum mini plakla internal fiksasyon yapılmıştır. Bu vakalardan 3'üne orbita tabanındaki defekt nedeni ile kemik greft konulmuştur. Bu vakalardan teleskobik kırık olarak da tanımlanan yüzün çökmesi tarzında kırıkları olan bir hastada postoperatif enoftalmi oluşmuştur.

İzole zigomatik ark kırığı olan 10 vakaya Gillies yöntemi ile müdahale edilmiştir. İzole orbita alt rimi kırığı olan 6 vakaya subsiliyer insizyonla müdahale yapılmış ve bu vakaların hiçbirinde önemli komplikasyon görülmemiştir.

Orbita blow-out fraktürü olan 18 vakaya Caldwell-Luc yöntemi ile operasyon yapılmış, bunlardan orbita tabanında defekt olan 6'sına sinüs içinden, orbita tabanına kemik ya da kartilaj greft konulmuştur. Kemik greftler maksiller sinüs ön duvarından yaklaşık 1x2 cm'lik bir alan kesilerek, kartilaj greftler ise nazal septumdan alınmıştır. Geri kalan 12 vakada kırık redüksiyonundan sonra orbita tabanı, nazoantral pencereden yerleştirilen foley sonda balonu ile desteklenmiştir. Bu vakalardan geç başvuran bir vakada (travmadan 1 ay sonra) diplopedi düzelme olmamıştır.

Mandibula fraktürü vakalarına çoğu ağız içinden (14/25) olmak üzere titanyum kompresyon plağı ile internal fiksasyon yapılmıştır. Mandibula kondilinde disloke fraktürü olan 2 vakada, disloke fragman redüksiyon ve fiksasyon için yeterli büyüklükte görülmediğinden preaurikuler insizyonla eksize edilmiştir. Opere edilen mandibula fraktürlerinden parçalı kırığı olan 2 vakada post-op maloklüzyon gelişmiştir.

TARTIŞMA

Genel travma hastalarının önemli bir kısmını oluşturan yüz kırıklarının oluş nedenleri, ülkeler arasında farklılık gösterse de genel olarak trafik kazaları birinci sırada sayılabilir (1-3). Trafik kazalarında meydana gelen yaralanmalar diğer sebeplerden daha şiddetli injurilere neden olmaktadır. Bizim araştırmamızda yüz kırıklarının etyolojisinde trafik kazaları %47.77 (%36.66 araç içi, %11.11 araç dışı) oranla ilk sırada yer almaktadır. Ekonomik gelişmeye bağlı olarak artan trafik ve şehirleşme, trafik kazalarının en önemli kaza nedeni haline gelmesinde önemli bir faktör olabilir (3). Bu çalışmada araç içi trafik kazası nedeni ile yüz kırığı gelişen 33 vakanın hemen hemen hiçbirinde emniyet kemerinin takılı olmadığı tespit edilmiştir. Bu da ülkemizde trafik bilincini arttırmak için eğitimin, katı yasal düzenlemelerin ve denetlemelerin gerektiğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda doğru bir analiz yapmak için emniyet kemeri takan ve takmayan yüz yaralanması vakalarında karşılaştırmalı istatistik verilere ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

Etyolojik neden olarak 2. sırada %22.22 oranla kişiler arası şiddet olayları (darp) yer almaktadır. Bu oran Avusturya'dan Gassner ve ark.'ları tarafından yayınlanan 9543 vakalık geniş bir seride %12 olarak bildirilmiştir ve orada da 2. sıradadır (1).

İş kazaları %15.55 oranla 3. sıradadır ve vakaların tamamı erkektir. Diğer ülkelerde alet ve makinelerle çalışan işçilerin maksillofasial yaralanma oranı %1.5 ile 7 arasında bildirilmektedir (1). Buna bağlı olarak bizim serimizde iş kazalarının oranının yüksek olduğu söylenebilir.

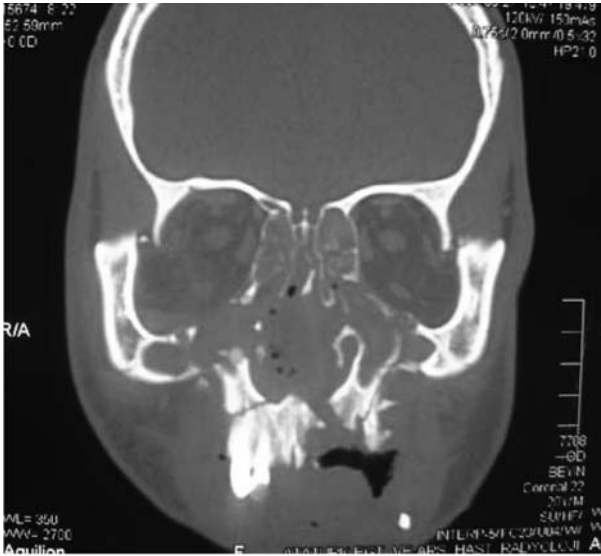
Buna karşılık diğer ülkelerde %6 ile %33 arasında bildirilen spor yaralanmalarının bizim serimizde %3.33 oranla son sırada yer alması en çok yaralanmaya yol açan kayak,

bisiklet gibi sporların ülkemizde yaygın olmamasına bağlanabilir.

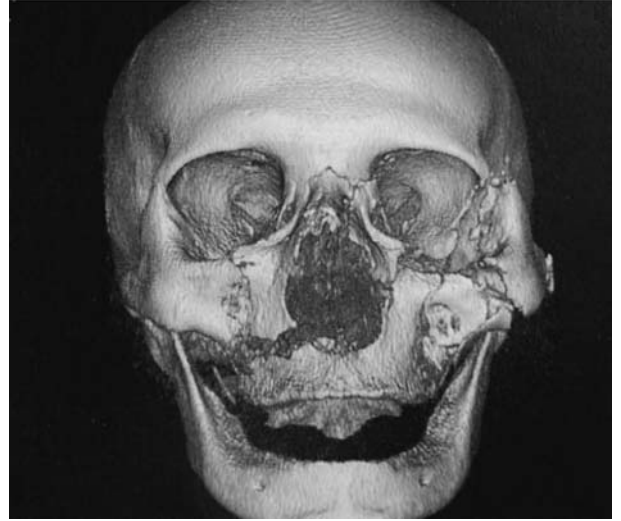
Yine Gassner ve arkadaşlarının serisinde %38 ile ilk sırada yer alan günlük aktivitelerle ilgili kazalar bizim serimizde %6.66 ile 4. sırada yer almaktadır.

Vakaların %83.33'ünün erkek %16.66'sının kadın olması kadınların endüstriyel işlerde daha az çalışması, trafikte daha az yer alması ve daha dikkatli olması ve şiddet olaylarına daha az karışması ile açıklanabilir.

Yüz kırıklarına yaklaşımda kırığın doğru tanımlanması önemli basamaklardan biridir ve bu amaçla günümüzde kullanılan en önemli tanı aracı aksiyal ve koronal BT'lerle bunların 3 boyutlu rekonstrüksiyonlarıdır (Resim 1, 2 ve 3) (4).



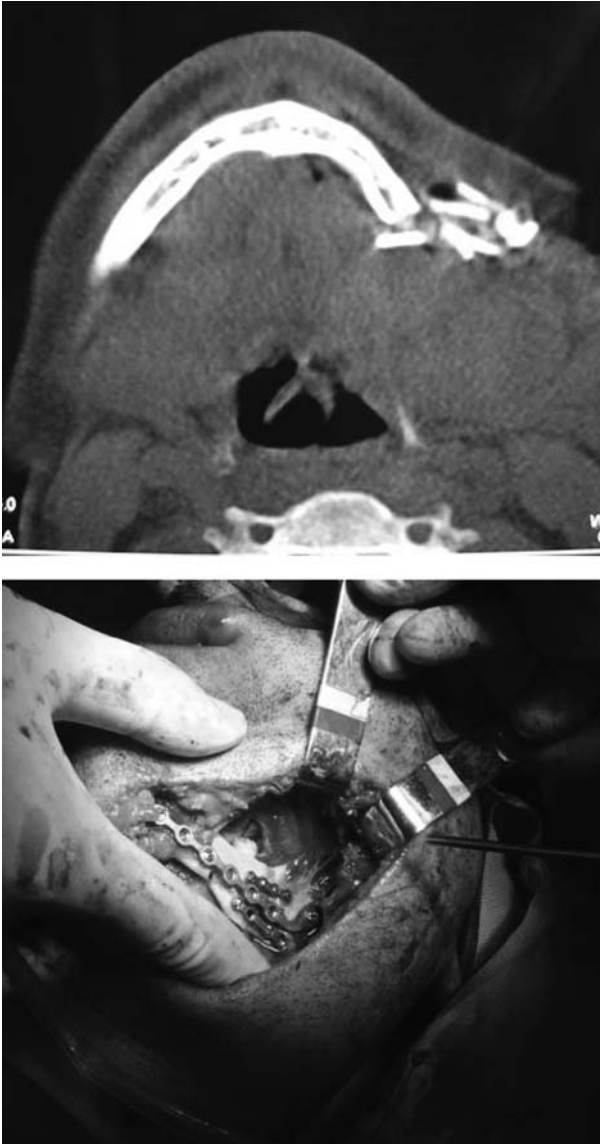
Resim 1— Orta yüz bölgesi çok parçalı + mandibula fraktürü. Aynı hastanın 3D rekonstrüksiyonu.



Resim 2— Şiddetli maksillofasial travma hastasının tipik görünümü ve aynı hastanın 3D rekonstrüksiyonu.

Yüz kırıklarının tedavisinin diğer kritik ve hayatı tehdit eden yaralanmalar sonuçlandıktan sonra, hastanın genel durumunun izin verdiği zamanda yapılması uygundur.

Frontal kemik yüzün en kuvvetli kemiğidir ve frontal sinüs kırığının varlığı diğer injuriler için uyarıcı olmalıdır. Frontal sinüs kırığının varlığında ilave kraniofasial injuriler %56-87; BOS kaçağı %13-33 oranında bildirilmektedir (4). Frontal sinüs kırıklarında cerrahi tedavinin ana endikasyonları ön ve arka duvarın deplase kırıkları ve nazofrontal duktusun etkilenmesidir (4). Arka duvar kırıklarında pnömosefalus görülmesi, dura yırtığı ve beyin injurisine işaret edebilir. Bizim serimizde dura tamiri gerektiren vaka görülmemiş, bir vakaya nazofrontal duktus injurisi nedeni ile frontal sinüs obliterasyonu yapılmıştır. Bu vakada frontal sinüs mukozası tümüyle çıkarıldıktan sonra frontal ostium kemikle kapatılıp frontal sinüs, karından alınan yağ dokusu ile oblitere edilmiştir.



Resim 3— Mandibula korpus çok parçalı kırığının BT ve intra-operatif fiksasyon yapılmış fotoğrafı.

Orta yüz bölgesinin lateral köşesinde yaralanan zigoma diğer yüz kemiklerine destek sağlayan bir köşe taşıdır (4). Zigomanın zigomatiko-frontal (ZF), zigomatiko-maksiller (ZM) ve zigomatiko-temporal (ZT) eklemleri nedeni ile sütülerinden ayrılması sonucu meydana gelen kırıklar klasik olarak tripod kırık olarak tanımlanır. Fakat zigomanın sfenoid kemikle olan bağlantısı nedeni ile bu terim teknik olarak yanlıştır. Son zamanlarda zigomanın tüm eklem yaptığı kemiklerden ayrıldığı kırıklar tetrapod kırık olarak adlandırılmaktadır (4,5). Diğer kemiklerle yaptığı eklemler nedeni ile zigomatikomaksiller kompleksini radyolojik olarak 5 değişik kırığı tanımlanabilir. Bunlar lateral orbita duvarı, orbita tabanı, maksilla ön duvarı, maksilla lateral duvarı ve zigomatik arktır (4). Zigoma orbitanın lateral ve inferior du-



Resim 4— Aynı hastanın postoperatif X-Ray görünümü.

varlarına katkıda bulunduğu buraların kırıklarında artan orbita volümü nedeni ile posttravmatik enoftalmi gelişebilir. ZM kırıklarının rekonstrüksiyonunda amaç malar eminensin yükseklik, genişlik ve projeksiyonunun rekonstrüksiyonudur. Non-deplase, ve minimal deplase kırıklarda cerrahi müdahale gerekmez. Deplase ve ufalanmış kırıklar açık redüksiyon ve fiksasyon gerektirir. Redüksiyonda vertikal buttress sistemlerini oluşturan nazomaksiller ve ZM buttress'lerin rekonstrüksiyonu önemlidir (2). Bizim vakalarımızdan 17'si ZM ve orbital kompleksi içeren vakalardır ve

bunlardan orbitanın tüm duvarlarında ufalanma oluşmuş bir vakada enoftalmus gelişmiştir. Üç vakamızda orbita tabanındaki defektlerin rekonstrüksiyonu için kemik greft kullanılmıştır. Kemik greft olarak iki vakada maksiller sinus ön duvarındaki kırık fragmanları kullanılmış, bir vakada ise maksiller sinus ön duvarından yaklaşık 2x1 cm'lik bir alan kesilerek greft olarak alınmıştır. Zigomatik arkın izole kırıklarında ise Gillies gibi daha konservatif yöntemler yeterlidir. Yakın zamanlarda zigomatik ark kırıklarına endoskopik yöntemlerle yaklaşımlarda tanımlanmıştır (6).

Orbita tabanı ve medial duvarın blow-out fraktürleride yüz travmaları içinde sık görülen vakalardır. Orbita fraktürlerinin tamir endikasyonları ekstraokuler kasların diplopiye neden olan entrapmanı, enoftalmi; orbita tabanının %50'den fazlasının sinüs içine prolabe olması veya 2 cm²'den büyük orbita tabanı kırıkları olarak sıralanabilir (4-7). Orbita tabanı kırıkları subsilyer ve transkonjonktival ya da sublabial yaklaşımla redükte edilebilir. Biz 18 vakamızın tamamında herniye olan dokuları redüksiyonuna daha iyi olanak tanıdığı için sublabial (Caldwell-Luc) yaklaşımı kullandık. Maksiller sinüs kavitesinden orbita tabanını endoskopiyle değerlendirip, orbita tabanında ufalanma ve defekt olup olmadığına bakılarak redüksiyon+üretal kateter balonu ya da greftleme gerektiğine karar verdik. Vakalarımızın 12'si redüksiyonu takiben alt meadaki antrastomiden yerleştirilen üretal kateter balonu ile destekleme, 6'sı ise endoskop yardımı ile greft konulması yöntemiyle tedavi edilmiştir. Bir etmoidal blow-out vakasında ise endonazal endoskopik girişim ile redüksiyonu takiben redüksiyonu desteklemek için merocell tampon kullandık. Orbita tabanı kırıklarının endoskopik yaklaşımla tamiri giderek yaygınlaşmaktadır (7,8).

Mandibula fraktürleri tedavi planını etkilemesi yüzünden 3 tip olarak sınıflanır (9): Tip 1: mandibular korpus ve simfizis fraktürleri; Tip 2: angulus ve kondil fraktürleri; Tip 3: korpus-simfizis ve angulus-kondil fraktürlerinin birlikte görüldüğü kırıklar. Bunlardan tip 1 kırıklarda mandibuler arkın rekonstrüksiyonu ilk adımdır, Tip 2 kırıklarda angulus, ramus ve kondilin tamiri ilk adımdır. Tip 3 kırıklarda angulus veya kondilin serbestleştirilmesi ve tamiri mandibuler arkın rekonstrüksiyonundan önce gelir (9).

Mandibula fraktürlerinde üzerinde en çok tartışılan konu kondil kırıklarına yaklaşımdır. Kondil kırıklarına açık ya da endoskopik yöntemlerle redüksiyon ve fiksasyon mu yoksa konservatif yöntemlerin mi daha iyi sonuç verdiği tartışmalı olmakla birlikte genel kabul gören kanı disloke kondil kırıklarına cerrahi müdahale gerektiğidir (11). Bizim serimizde de 23 mandibula 2 maksilla+mandibula fraktürü; mandibula kompresyon plakları kullanılarak rekonstrükte edilmiştir (Resim 3, 4) Mandibulada çok parçalı kırığı olan 2 vakada maloklüzyon gelişmiştir.

Anatomik redüksiyon için referans noktaların kaybolduğu basit yüz kırıklarında redüksiyona mandibuladan başlanmalıdır (2). Daha sonra maksillomandibuler interdental

fiksasyon yapıp diğer kırıkların redüksiyonuna geçilir. Diğer kırıkların fiksasyonunda da periferden merkeze doğru bir sıra izlenmelidir (2).

Maksillofasial travma hastalarında dikkate alınması gereken bir başka konu bilinç durumu iyi olan hastalarda intrakraniyal hemorajilerin olabileceğidir. Kloss F ve ark.'ları Glasgow koma skoru 15 olan ve nörolojik bulgusu olmayan yüz kırığı hastalarında %2.8 oranında intrakraniyal hemoraji bildirmiştir (10).

Maksillofasial travmaya bağlı olarak hayatı tehdit edici kanama nadir görülür. Eğer maksillofasial travma hastasında bilinen klasik yöntemler olan nazal tampon, koagülopatisinin düzeltilmesi, kırıkların redüksiyonu ve arteryel ligasyonlara rağmen kontrol edilemeyen hemoraji varsa anjiyografi ve transarteryel embolizasyon hayat kurtarıcı olabilir (12).

Bu kısıtlı araştırmada sadece maksillofasial kırık nedeni ile opere edilen hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Diğer injuriler nedeni ile eksitus olan ya da opere edilmeyip, konservatif yöntemlerle tedavi edilen vakalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Çalışma kapsamındaki hastaların epidemiyolojik verileri, tedavi yöntemleri ve sonuçları literatür bulgular ile karşılaştırılmıştır. Nondeplase ya da minimal deplase kırığı olan ve fonksiyon kaybı ve estetik deformite oluşturmayacağı düşünülerek konservatif yöntemlerle izlenen kırık vakalarının verilerinin opere edilen bu çalışma grubunun verileri ile karşılaştırması bir başka araştırmaya konu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Gassner R, Tuli T, Hächl O, Rudisch A, Ulmer H. Cranio-maxillofacial trauma: a 10 year review of 9,543 cases with 21,067 injuries. *J Craniomaxillofac Surg* 2003;31:51-61.
2. Kelman RM, Fatum SA. Complex Facial Trauma with Plating; Bailey BJ, Calhoun KH; Head and Neck Surgery – Otolaryngology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Ravel 1988, p.1043-59.
3. Chandra Shekar BR, Reddy C. A five-year retrospective statistical analysis of maxillofacial injuries in patients admitted and treated at two hospitals of Mysore city. *Indian J Dent Res* 2008;19:304-8.
4. Fraioli RE, Branstetter BF 4th, Deleyiannis FW. Facial fractures: beyond Le Fort. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:51-76. Review.
5. Bouguila J, Zairi I, Khonsari RH, et al. Fractured zygoma: a review of 356 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 200;53:495-503.
6. Czerwinski M, Lee C. The rationale and technique of endoscopic approach to the zygomatic arch in facial trauma. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2006;14:37-43. Review.
7. Mohadjer Y, Hartstein ME. Endoscopic orbital fracture repair. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39:1049-57. Review.
8. Farwell DG, Strong EB. Endoscopic repair of orbital floor fractures. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40:319-28.
9. He D, Zhang Y, Ellis E 3rd. Panfacial fractures: analysis of 33 cases treated late. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2459-65.

10. Kloss F, Laimer K, Hohlrieder M, et al. Traumatic intracranial haemorrhage in conscious patients with facial fractures—a review of 1959 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36:372-7.
11. Zachariades N, Mezitis M, Mourouzis C, Papadakis D, Spanou A. Fractures of mandibular condyle: a review of 466 cases. Literature review, reflections on treatment and proposals. *J Craniomaxillofac Surg* 2006;34:421-32.
12. Liu WH, Chen YH, Hsieh CT, Lin EY, Chung TT, Ju DT. Transarterial embolization in the management of life-threatening hemorrhage after maxillofacial trauma: a case report and review of literature. *Am J Emerg Med* 2008;26:516. Review.

EFFECTS OF HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL MITOMYCIN-C TREATMENT AUGMENTED WITH RADIOTHERAPY ON THE ANASTOMOTIC HEALING OF THE RAT COLON

Radyoterapi ve İntraperitoneal Mitomisin-C Kemohipertermisinin Sıçanlarda Kolon Anastomoz İyileşmesine Etkileri

F. M. Avsar, M.D.¹ • S. Topaloglu, M.D.¹ • B. Ü. Arikan, M.D.² • H. Ozel, M.D.¹ • M. Sahin, M.D.³ • C. Kurtman, M.D.⁴
H. Ustun, M.D.⁵ • H. Pasaoglu, M.D.⁶

ARAŞTIRMA

ÖZET

Amaç: Preoperative radyoterapi ile intraperitoneal mitomisin-C kemohipertermisinin (HIMMC) kolon anastomoz iyileşmesine olan etkilerini araştırmak

Materyal ve Metod: Wistar-Albino ratlar beş gruba ayrıldı. Radyoterapi (RT) ve RT+ HIMMC gruplarına tek doz (20 Gy) preoperative eksternal radyoterapi uygulandı. RT ve RT+HIMMC gruplarında radyoterapiden beş gün sonra ve bütün gruplarda peritoneal refleksiyonun 1.5 cm proksimalinde kolon transvers planda kesildi ve anastomoz uygulandı. Batın kapatıldıktan sonra, HIMMC ve RT+HIMMC gruplarında 0.4 mg/kg dozunda MMC-saline solüsyonu 50 ml/dk ve 30 dakikada zerkedildi. İntraperitoneal sıcaklık 41-42°C olarak ayarlandı. HT grubunda ısıtılmış saline solüsyonu perfüzyonu yapıldı. Postop 7. günde sıçanlar katledildi ve anastomozların patlama basınçları ölçüldü ve hidrokspirolin düzeyleri belirlendi. Segmentin mikroskopik incelemesine ilaveten anastomoz kaçağı ve mortalite oranları belirlendi.

Bulgular: HIMMC ve RT+ HIMMC gruplarında anastomoz sızıntısı ve mortalite oranları diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek çıktı (P<0.05). RT, HIMMC ve bu tedavi modalitelerinin kombine olarak uygulanmasının patlama basınçlarını kötü etkilediği görüldü. En düşük hidrokspirolin seviyeleri RT+HIMMC grubunda bulundu. Doku iyileşme indeksi RT grubunda en düşük olarak saptandı, RT+HIMMC, HIMMC ve HT gruplarında ise artan oranlarda bulundu.

Sonuç: Bu veriler bize HIMMC tedavisi ve onun preop radyoterapi ile kombinasyonunun kolon anastomozu üzerinde istenmeyen yan etkilerinin olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Preoperatif radyoterapi, hipertermik intraperitoneal perfüzyon, mitomisin C, kolon, yara iyileşmesi, sıçan.

İletişim:

Fatih Mehmet Avsar, M.D.

Mesrutiyet Cad. Nu: 28/6, 06640, Ankara, Turkey

Tel: (+90312) 418 24 10 • **e-mail:** fatihmehmetavsar@yahoo.com

¹ Department of Surgery, Ankara Numune Training and Research Hospital, 06100, Sıhhiye, Ankara, Turkey.

²Department of Surgery, Gudul State Hospital, Gudul, Ankara, Turkey.

³Department of Surgery, Selcuk University, School of Medicine, Konya, Turkey.

⁴Department of Radiation Oncology, Ankara University, School of Medicine, Ankara, Turkey.

⁵Department of Pathology, Ankara Training and Research Hospital

⁶Department of Biochemistry, Gazi University, School of Medicine, Ankara, Turkey.

RESEARCH

ABSTRACT

Aim: To investigate the effects of hyperthermic intraperitoneal mitomycin-C (HIMMC) treatment plus preoperative radiotherapy on colonic anastomotic healing.

Materials and Methods: Wistar-Albino rats were divided into five groups. The rats in the radiotherapy (RT) group and RT+HIMMC group were received single dose (20 Gy) external preoperative radiotherapy. Cutting of the colon in transverse plan 1.5 cm proximal from the peritoneal reflection and anastomosis were performed in all but five days after radiotherapy in RT and RT+HIMMC groups. After closure, MMC in saline solution with a dose of 0.4mg/kg was infused 50ml/min for 30 minutes in HIMMC and RT+HIMMC groups. The intraperitoneal temperature was maintained between 41 and 42°C. Heated saline solution was perfused in the HT group. At the 7th postoperative day, the rats were sacrificed and bursting pressures and hydroxyproline levels of anastomoses were measured. Mortality and anastomotic leak rates were also determined in addition to microscopic examination of the segment.

Results: Anastomotic leak and mortality rates were significantly higher in HIMMC and RT+ HIMMC groups compared to others (P<0.05). RT, HIMMC and combination of these treatment modalities were affected bursting pressures adversely. The lowest hydroxyproline levels were found in RT+HIMMC group. Tissue healing index was found to be lowest in RT group, RT+HIMMC, HIMMC and HT groups were followed in increasing proportion.

Conclusion: These data suggest that HIMMC treatment and its combination with preoperative radiotherapy have unwanted side effects on colonic anastomosis.

Key words: Preoperative radiotherapy, hyperthermic intraperitoneal perfusion, mitomycin C, colon, wound healing, rat.

INTRODUCTION

Peritoneal carcinomatosis and local recurrence are common problems in the eradication of malignant tumors derived from gastrointestinal tract. In the absence of detectable metastatic focus in the intra or extra-peritoneal area, microscopic disease left after resection or peri-operative tumor-cell spillage are accepted causes of the intra-peritoneal recurrence. In the cases after curative resection of the gastric carcinoma, local or intra-abdominal recurrence is reported up to 50% (1,2). Like the cases with gastric carcinoma, intra-abdominal recurrence of the tumor after curative resection is a major problem in the cases with colon and rectal carcinoma (3). The median survival in the patients with peritoneal carcinomatosis was reported between 5.2 to 6 months in the colorectal carcinoma (4-6).

In general, peritoneal carcinomatosis is considered a terminal condition. However, cytoreductive surgery and intra-peritoneal chemotherapy allows long-term disease free survival in this group (7-11). Recently, studies aimed to prevent peritoneal carcinomatosis at the time of curative surgery for gastric carcinoma are published in the literature (12-14). Intra-operative or early post-operative hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy is used for the prevention in these studies. In contrast to preventive approaches in the cases with gastric carcinoma, pre-operative radiotherapy is generally accepted method for the prevention from peritoneal or local recurrences in the colorectal carcinoma (15). Also, post-operative chemotherapy decreases local recurrences, increases disease free interval and increases survival in colorectal carcinoma on both clinical and experimental settings (16-18). 5-Fluorouracil is considered to be the most effective single agent using in the colorectal carcinoma treatment (19). Mitomycin C is another chemotherapeutic agent gaining popularity against digestive tract cancers in the recent studies (8-13,20,21). Hyperthermic intra-peritoneal infusion is considered to be enhancing mitomycin's clinical efficiency compared to 5-fluorouracil (11,22).

Well prepared experimental studies for the colonic anastomotic healing after pre-operative radiotherapy are published in the literature to date (23-25). Intra-peritoneal administration of the 5-fluorouracil is showed encouraged results on the colonic anastomotic healing in the rat model when combining with pre-operative radiotherapy (26). In clinical settings, possible additive adverse affects of pre-operative radiotherapy and intra-peritoneal chemotherapy threaten the clinicians for preventive usage of this modality. However, the effects of hyperthermic intra-peritoneal administration of mitomycin C, the most popularized technique against peritoneal seeding of the digestive tract carcinomas, on the early anastomotic healing have not been investigated. Therefore, we examined the effect of combined pre-operative irradiation with a dose of 25 Gy and

intra-operative hyperthermic intra-peritoneal mitomycin C chemotherapy on anastomotic healing in the rat colon. Also, the effects of combined treatment were compared with either single treatment modality or hyperthermic intra-abdominal perfusion.

MATERIALS AND METHODS

A hundred adult male Wistar-Albino rats weighing from 250 to 280 g were used. All studies were carried out under guidelines of the Ankara University, institutional animal ethics committee. The rats were randomly divided into five groups [control group, preoperative radiotherapy group (RT), preoperative radiotherapy plus hyperthermic intraperitoneal mitomycin C perfusion group (RT+ HIMMC), hyperthermic intraperitoneal mitomycin C perfusion group (HIMMC), hyperthermic saline perfusion group (HT)] of twenty animals each. The rats were kept at room temperature and provided with free access to standard chow and tap water. The rats in the RT group and RT+ HIMMC group were received external preoperative radiotherapy. An area 3X2 cm² in width on the abdomino-pelvic wall where cover the left colonic segments was irradiated by ATC Cobalt 60 machine pre-operatively with a single dose of 20 Gy. The source-skin distance was restricted to 80cm. All animals were fasted for 12 h except for water before the operation. Median laparotomy and cutting of the colon in transverse plan 1.5 cm proximal from the peritoneal reflection was performed under ketamine (40mg/kg, Ketalar, Parke-Davis Inc., USA) anesthesia. Operation was performed five days after irradiation in the RT and RT+HIMMC groups. End-to-end anastomosis was performed in a single-layer, interrupted and inverted manner with 5/0 polypropylene sutures in every animals. After anastomosis was completed, a silicone inflow catheter (Dura-Sil; Biometrix, Jerusalem, Israel) was introduced into the left subdiaphragmatic space and another silicone catheter was inserted into the left paracolic gutter for outflow drainage in the HT, HIMMC group and RT+HIMMC groups. Temperature sensors (Mon-a-therm™; Mallinckrodt Medical, St Louis, Missouri, USA) were attached to the catheters. Laparotomy was closed with interrupted 3/0 polypropylene sutures. After closure of the laparotomy, MMC in saline solution with a dose of 0.4mg/kg was infused 50ml/min for 30 minutes in HIMMC and RT+HIMMC groups. The intraperitoneal temperature was maintained between 41 and 42°C with a heat exchanger (Baxter, Uden, The Netherlands) and a roller pump (Polystan, Copenhagen, Denmark) was provided solution's back to the abdomen. Only heated saline solution (41-42°C) was perfused after anastomosis in the HT group. Drains were taken out when drainage was ceased and drain holes were closed. Rats in the control group were received laparotomy, cutting of the colon and anastomosis. The animals were returned their cages after experiment and they were kept in an

ambient temperature of 22°C. They were fed with a standard rat diet for a period of 6 days. At the 7th postoperative day, the rats were sacrificed in ether tank. Anastomotic segment resected with 1.5 cm proximal and the distal margins of the colon. Bursting pressures of the anastomotic segments were measured with a stable flow-pump (Perfusor E Braun, Melsunger AG, Germany) and a mercury manometer (27). Hydroxyproline measurement in the anastomotic line was done with the method first described by Bergman and Loxley (28). Tissue samples obtained from anastomotic line were fixed with 10% formaldehyde and embedded in paraffin. Sections processed with hematoxylin-eosin dye for light microscopy were examined. Fibroblastic activity, inflammatory cell infiltration, collagen quantity, neo-vascularization and necrosis/ulceration were determined and graded between scores 0 to 4 in the histopathologic examination (29). Also tissue healing index of the groups was determined (29).

Animals died within 7 day after experiments were rated to initially operated twenty rats in each group for mortality rate estimation. Animals with macroscopic anastomotic leak or gas leak determined during the bursting pressure measurement were excluded from bursting pressure and tissue hydroxyproline data. Instead of the excluded animals, same procedures were repeated to new animals for completion of twenty rats in each group. Animals showed upper and lower bursting pressure and tissue hydroxyproline values were excluded from the statistical analysis. Thus, values obtained from eighteen rats in each group were used in statistical analyses for bursting pressure and tissue hydroxyproline levels.

Statistical analysis

Histological values are expressed as median (minimum-maximum) and values obtained from bursting pressure measurements and tissue hydroxyproline measurements are expressed as mean \pm SEM. Values were analyzed using Kruskal-Wallis test. If differences were found to be significant, Mann-Whitney-U test is used to compare the groups. Mortality rates of each group were compared with others using a Fisher's exact test. P values less than 0.05 were considered significant.

RESULTS

Mortality rates for each group were given in Table 1. Anastomotic leak and secondary abdominal sepsis was found to be a leading cause of mortality. Only two animals (one in control group, one in HIMMC group) were died during the induction of anesthesia. Mortality rates in HIMMC group and RT+ HIMMC group were significantly different compared to other groups ($p<0.05$). Anastomotic leak determined in the initial twenty animals per group were shown in Table 2. Except died animals before bursting pressure me-

Table 1— Mortality Rates Within The Initial Twenty Animals in Each Group

Group	Number of Dead Animals	%
Control	3	15
HT	1	5
HIMMC*	12	60
RT	3	15
RT+HIMMC*	9	45

*Statistically significant difference compared to control, HT and RT groups ($P<0.05$). HT; hyperthermic perfusion, HIMMC; hyperthermic intraperitoneal mitomycin C perfusion, RT; preoperative radiotherapy.

Table 2— Anastomotic Leak Rates Within the Initial Twenty Animals in Each Group

Group	Number of Anastomotic Leaks	%
Control	2	10
HT	1	5
HIMMC*	12	60
RT	3	15
RT+ HIMMC*	10	50

*Statistically significant difference compared to control, HT and RT groups ($P<0.05$). HT; hyperthermic perfusion, HIMMC; hyperthermic intraperitoneal mitomycin C perfusion, RT; preoperative radiotherapy.

Table 3— Mean Levels of Bursting Pressures (Mean \pm Standard Deviation)

Groups	Bursting Pressures (mmHg)
Control	219.44 \pm 35.00
HT NS	200.22 \pm 20.33
HIMMC*	186.33 \pm 37.18
RT	178.33 \pm 22.62
RT+HIMMC	149.00. \pm 37.80

NS, no significant difference between control group.

Significant difference between control group, $P=0.02$.

Significant difference between control group, $P=0.01$.

Significant difference between control group, $P=0.001$.

HT;-hyperthermic perfusion, HIMMC; hyperthermic intraperitoneal mitomycin C perfusion, RT; preoperative radiotherapy.

asurement, anastomotic leak was determined one in HIMMC group, one in RT+HIMMC group during the measurement. Anastomotic leak rate was increased significantly in HIMMC and RT+ HIMMC groups compared to others ($p<0.05$).

Bursting pressures

Bursting pressure values for each group (mean \pm standard deviation) were given in Table 3. Bursts were occurred in the anastomotic lines in every animal. Both radiotherapy and HIMMC treatment were decreased bursting pressures of anastomoses significantly compared to control group ($p=0.01$, $p=0.02$). Combination of these treatment modalities (RT+HIMMC group) was affected bursting pressures

Table 4— Tissue Hydroxyproline Levels from The Anastomosis Site (Mean \pm Standard Deviation)

Group	Mean Tissue Hydroxyproline Levels (mcg/mg)
Control	2.27 \pm 0.59
HT*	3.38 \pm 0.67
HIMMC	2.48 \pm 0.66
RT†	2.74 \pm 0.65
RT+HIMMC	2.17 \pm 0.63

*Significant differences were found compared to others ($P<0.05$).

†Significant differences were found with control, HT and RT+HIMMC comparisons ($P<0.05$).

HT; hyperthermic perfusion, HIMMC; hyperthermic intraperitoneal mitomycin C perfusion, RT; preoperative radiotherapy.

adversely ($p=0.001$). Hyperthermic saline perfusion was not influence significantly to the anastomotic line pressure measurement ($p=0.1$).

Hydroxyproline levels in the anastomotic line

Hydroxyproline values expressed as mean \pm SEM for groups were given in Table 4. The lowest hydroxyproline levels were found in RT+HIMMC group and the highest values were determined in the HT group. Significant differences could be observed between control and HT groups ($p=0.0001$), control and RT groups ($p=0.003$).

Histopathology

Values obtained from microscopic examination (median, minimum-maximum) were given in Table 5. Animals in the control group had best values of tissue healing except low collagen levels. Also, tissue healing index (fibroblastic activity + inflammatory cell infiltration + tissue collagen level + neo-vascularization/necrosis-ulcer) was determined highest in the control group. Despite highest collagen levels determined in RT group, tissue healing index was found lower than the others. HT, HIMMC and RT+HIMMC groups were followed to control group decreasing proportion for tissue healing index.

DISCUSSION

Heating of cells to 42 to 45°C leads to inhibition of DNA, RNA and protein synthesis (30). In addition, hyperthermia improves lysosomal activity with cytoplasmic and nuclear destruction which is shown exaggerated in malignant cells (31). Later, hyperthermia is found to be effective for the treatment of carcinoma when applied concomitantly with radiotherapy and chemotherapy (32). In the earliest studies, hyperthermia applied externally or intraluminally in combination with radiotherapy and/or chemotherapy in colorectal cancer treatment (33, 34). With the excellent works of Fujimoto and his colleagues, hyperthermic intraperitoneal perfusion is placed in the oncology nomenclature (35-37). Mitomycin C, a well known alkylating agent, is extensively studied in hyperthermic chemotherapy trials (8-13,20-22,35-37). The cytotoxic interaction of the MMC is appeared significantly greater in hypoxic cells under hyperthermic conditions (38). Reported rates of anastomotic complications after hyperthermic MMC treatment are varied in clinical studies. The characteristics of patients and complexity of the treatment modalities are affected healthy determinations negatively. Dependent to our results, hyperthermic (41-42°) saline perfusion did not affect tissue healing capacity negatively. In addition, highest level of tissue hydroxyproline content was determined in hyperthermic perfusion group. When the MMC was administered intraperitoneally in the hyperthermic conditions, highest anastomotic leak rate and mortality were observed. It was suggested that traumatized and hypoxic cells located close to the anastomotic line were seemed to be affected negatively from hyperthermic MMC treatment.

With the preoperative external beam radiation therapy, tumor shrinkage or ablation, decrease in metastatic lymph node numbers, decrease in recurrence rates and, in many studies, survival advantages are well demonstrated in patients with colorectal carcinoma (15, 39). However, negative effects of radiation on healing process of the anastomosis are reported in the literature (23-25,40,41). Cumulative radiation dosage, administration period and radiotherapy-operation interval are prominent factors on the anastomotic healing. In this study, single dose, preoperati-

Table 5— Microscopic Examination of The Anastomotic Lines (Median, Minimum-Maximum)

Group	Fibroblast Activity	Inflammatory Cell Infiltration	Collagen Levels	Neovascularization	Necrosis/Ulcer
Control	3.15 (2.81-3.32)	2.70 (2.53-3.1)	1.30 (0.73-1.57)	3.40 (2.95-3.51)	1.20 (0.92-1.39)
HT	2.70 (2.45-2.92)	2.40 (1.9-2.63)	1.90 (1.52-2.26)	2.60 (2.33-2.78)	1.60 (1.35-1.88)
HIMMC	2.60 (2.27-2.79)	1.65 (1.37-1.78)	0.90 (0.28-1.21)	2.70 (2.41-2.9)	1.90 (1.67-2.03)
RT	2.45 (2.15-2.65)	1.30 (0.71-1.62)	2.30 (1.82-2.51)	2.50 (2.22-2.68)	2.50 (2.23-2.68)
RT+ HIMMC	2.80 (2.63-3.07)	1.65 (1.42-1.76)	1.10 (0.69-1.33)	2.85 (2.6-2.95)	1.95 (1.63-2.18)

HT; hyperthermic perfusion, HIMMC; hyperthermic intraperitoneal mitomycin C perfusion, RT; preoperative radiotherapy.

ve radiotherapy to the both ends of anastomosis was showed unfavorable anastomotic strength. Milsom and his colleagues are demonstrated reduction in colorectal anastomotic blood flow using with laser doppler velocimetry after preoperative radiation (23). We also noted a significant reduction in neo-vascularization in the radiotherapy group. In contrast to previous reports about increased inflammatory reaction in the perianastomotic area after radiotherapy, we found reduction in the inflammatory reaction close to the anastomotic area (23, 42). Despite, determined highest collagen levels in RT group, tissue healing index found to be lowest in animals undergone preoperative radiotherapy. Additive effects of preoperative irradiation and postoperative chemotherapy on the colorectal carcinoma treatment are well established in the literature (43-47). However, anastomotic healing processes under chemo-radiotherapy regimen are under investigated. 5-Fluorouracil is considered one of the most effective single agent using in the chemotherapeutic regimen. In the study performed by Biert and his colleagues, colonic anastomotic healing was investigated in the rats exposed to postoperative intraperitoneal 5-FU and preoperative radiotherapy (26). Combination therapy found to be unaffected anastomotic healing process. However, authors were concluded increasing frequency of rectal stenosis with high dose intraperitoneal 5-FU plus preoperative radiotherapy group. In our study, combination of preoperative radiotherapy and hyperthermic MMC treatment was impaired anastomotic strength significantly. Lowest values of bursting pressure measurement and tissue hydroxyproline levels were suggested that additive negative effects of both therapies. But, additive toxicity did not detect in tissue healing parameters. These effects explained with increased MMC activity in the hypoxic conditions triggered by radiotherapy.

In conclusion, our data show that intraperitoneal MMC treatment in a hyperthermic condition and its combination with preoperative external radiotherapy lead to detrimental effects on anastomotic strength. The possible late side effects of HIMMC with or without radiotherapy treatment is not examined in this study, it should be subject of further investigation.

ACKNOWLEDGMENTS

This experimental study was performed in the animal research laboratories of the Ankara University, School of Medicine. Special thanks to laboratory stuff, Cengiz Kurtman, M.D., from; Department of Radiation Oncology, Ankara University, School of Medicine, Nurullah Zengin, M.D., from; Department of Medical Oncology, Ankara Numune Training and Research Hospital and Erdem Karabulut, M.Sc., from; Department of Biostatistics, Hacettepe University, School of Medicine.

REFERENCES

1. Landry J, Teer JE, Wood WC, et al. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1357-62.
2. Papachristou DN, Fortner JG. Local recurrence of gastric adenocarcinoma after gastrectomy. *J Surg Oncol* 1981;18:47-53.
3. Esquivel J, Sugarbaker PH. Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed. *Cancer therapeutics* 1998;1:321-5.
4. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. *Cancer* 1989;63:364-7.
5. Sugarbaker PH, et al. Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. *World J Surg* 1996;5:585-91.
6. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:58-63.
7. Yamaguchi A, Tsukioka Y, Fushida S, et al. Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 1992;35:964-8.
8. Gilly FN, Beaujard A, Glehen O, et al. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: Phase I-II study. *Anticancer Res* 1999;19:2317-22.
9. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: Comparison of concomitant vs. delayed treatment. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1341-8.
10. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001;37:979-84.
11. Elias D, Blot F, El Otmány A, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92:71-6.
12. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: Randomized controlled study. *World J Surg* 1994;18:150-5.
13. Noh SH, Yoo CH, Chung HC, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C, 5-fluorouracil and cisplatin for advanced gastric cancer. *Oncology* 2001;60:24-30.
14. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994;73:2048-52.
15. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 1990;211:187-95.
16. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995;221:778-87.
17. Tepper JE. Combined radiotherapy and chemotherapy in the treatment of gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 1992;19:96-101.

18. Nordlinger B, Panis Y, Puts JP, et al. Experimental model of colon cancer: recurrences after surgery alone or associated with intraperitoneal 5-fluorouracil chemotherapy. *Dis Colon Rectum* 1991;34:658-63.
19. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1136-42.
20. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepato Gastroenterol* 1994;41:124-9.
21. Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000;88:2512-19.
22. Panteix G, Guillaumont M, Cherpin L, et al. Study of the pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues. *Oncology* 1993;50:366-70.
23. Milsom JW, Senagore A, Walshaw RK, et al. Preoperative radiation therapy produces an early and persistent reduction in colorectal anastomotic blood flow. *J Surg Res* 1992;53:464-9.
24. Biert J, Wobbes T, Hendriks T, et al. Effect of irradiation on healing of newly made colonic anastomoses in the rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1107-12.
25. Karahasanoglu T, Alciçek S, Altunkaya E, et al. Effect of fibrin glue on irradiated colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1240-3.
26. Biert J, Wobbes T, Hoogenhout J, et al. Combined preoperative irradiation and direct postoperative 5-fluorouracil without negative effects on early anastomotic healing in the rat colon. *Radiation Oncol* 1996;41:257-62.
27. Jibom H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomoses; Bursting strength of the colon after left colon resection and anastomoses. *Am J Surg* 1978;136:587-95.
28. Bergman I, Loxley R. Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Ann Chem* 1963;35:1961-5.
29. Erlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* 1973;177:222-7.
30. Hahn GM. Metabolic aspects of the role of hyperthermia in mammalian cell inactivation and their possible relevance to cancer treatment. *Cancer Res* 1974; 34:3117-23.
31. Overgaard K, Overgaard J. Investigations on the possibility of a thermic tumor therapy. *Eur J Cancer* 1972;8:65-78.
32. Dewey WC. Interaction of heat with radiation and chemotherapy. *Cancer Res (suppl)* 1984;44:4714-20.
33. Mori M, Sugimachi K, Matsuda H, et al. Preoperative hyperthermochemoradiotherapy for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1989;32:316-22.
34. Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K, et al. Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:759-68.
35. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988;208:36-41.
36. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Clinical trial with surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for peritoneal recurrence of gastrointestinal cancer. *Cancer* 1989;64:154-60.
37. Fujimoto S, Takahashi M, Endoh F, et al. A clinical pilot study combining surgery with intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy to prevent the local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg* 1991;213:43-7.
38. Teicher BA, Kowal CD, Kennedy KA, Sartorelli AC. Enhancement by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 1981;41:1096-99.
39. Kodner IJ, Shemesh EI, Fry RD, et al. Preoperative irradiation for rectal cancer: Improved local control and long-term survival. *Ann Surg* 1989;209:194-9.
40. Burbrick MP, Rolfsmeier ES, Schauer RM, et al. Effects of high-dose and low-dose preoperative irradiation on low anterior anastomosis in dogs. *Dis Colon Rectum* 1982;25:406-15.
41. Degges RD, Cannon DJ, Lang NP. The effects of preoperative radiation on healing of rat colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1983;26:598-600.
42. Crowley LG, Anders CJ, Nelsen T, Bagshaw M. Effect of radiation on canine intestinal anastomoses. *Arch Surg* 1968;96:422-8.
43. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995;221:778-87.
44. Posner MR, Bleday R, Huberman M, et al. Impact of combined modality therapy on the treatment of adenocarcinoma of the colon. *Semin Surg Oncol* 1993;9:33-8.
45. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
46. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: A consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;14:128-33.
47. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 827-34.

SEREBRAL VENÖZ TROMBOZ

Cerebral Venous Thrombosis

Dr. Ş. Delibaş • Dr. E. Aytaç • Dr. S. Çomoğlu

ARAŞTIRMA

ÖZET

Serebral ven trombozları (SVT) oldukça nadir görülen bir inme tipidir. Klinik spektrum ve etyolojide pek çok faktör rol alır. Bu makalede kliniğimizde takip edilen 16 SVT olgusunun klinik özellikleri, etyolojik risk faktörleri ve prognozları literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Sinüs tromboz, inme, prognoz.

GİRİŞ

Serebral ven trombozları (SVT) tüm inmelerin yalnızca %0.5'ini oluşturan oldukça nadir görülen bir hastalıktır (1-8). İlk kez 19. yüzyılda tanımlanan bu hastalıkla ilgili başlangıçta yalnızca enfeksiyöz nedenler sorumlu tutulmakta, prognozu da daima mortal olarak belirtilmekteydi (8). Günümüzde ise hastalığın sadece enfeksiyöz nedenlerle değil, multifaktöryel (hematolojik, trombotik, vaskülitik, hormonal bozukluklar, ilaç kullanımları, dehidratasyon, gebelik ve lohusalık vb) nedenlerle gelişebileceği ve mortalitenin de ortalama %10 civarında olduğu bildirilmektedir (1,7,8).

Hastalığın görülme yaşı bebeklikten ileri yaşa kadar herhangi bir zamanda olabilir, özellikle bayanlarda sık görülür (1). Prevalansı yılda ortalama 3-4/milyon olarak bildirilmektedir (1,3). Nörolojik belirtiler tutulan ven ya da sinüse bağlı değişmekle birlikte başlangıç yakınması olarak en sık baş ağrısı bulunmakta, bunu epileptik nöbetler ve fokal nörolojik belirtiler takip etmektedir. Nörolojik muayenede ise en sık kafa içi basınç artışına bağlı papil ödemi saptanırken, bilinç değişiklikleri ya da motor güç kaybı da oldukça sık görülebilen diğer nörolojik muayene bulguları olarak dikkat çekmektedir (1,3).

Bu makalede kliniğimizde SVT tanısı alan olgularımızın etyopatolojileri, demografik özellikleri ve tedavi sonuçları ile birlikte tartışılması amaçlandı.

RESEARCH

ABSTRACT

Cerebral vein thrombosis is type of stroke which seems rarely. There are many factors in etiology and clinic spectrum. In this article 16 SVT cases were discussed associated with literature clinic spectrum, etiologic risk factors and prognosis.

Key words: Sinus thrombosis, stroke, prognosis.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniğinde 2007-2009 yılları arasında serebral ven trombozu tanısı ile takip edilen 16 olgunun yaş, cinsiyet, etiyolojik risk faktörleri, klinik ve laboratuvar özellikleri, prognozları ve mortalite sonuçları ayrıntılı biçimde değerlendirildi.

Serebral ven trombozu tanısı Magnetik Rezonans İncelemesi (MRI) ve/veya MR-Venografi ile kondu. Olguların tamamına düşük molekül ağırlıklı heparin 2x0.6 ml/gün ile bilinç etkilenmesi olan olgulara antiödem deksametazon 32 mg/gün ya da Mannitol 1 mg/kg/gün dörde bölünmüş dozlarda verildi. Ayrıca epileptik nöbetle gelen olgulara antiepileptik medikasyon uygulandı.

BULGULAR

Kliniğimizde takip edilen olgular 17-55 yaş arasında ortalama 34.5/ yıld. Olguların tamamı bayandı.

Tablo 1'den anlaşıldığı üzere gebelik ve postpartum dönem ile anemi varlığı önemli risk grubu olarak dikkat çekmekte.

Hastalığın başlangıcı Tablo 2'de de görüldüğü üzere büyük oranda akut özellikli, klinik seyir ise çok farklı olmasa da progresif olmayan vasıfta.

İletişim:

Dr. Selçuk Çomoğlu

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği

GSM: 0505 397 80 19 • **e-mail:** selselco@yahoo.com

Tablo 1— SVT Etiyolojisinde Yer Alan Nedenlerle İlgili Sonuçlarımız

Etiyolojide Yer Alan Nedenler	N	%
Anemi	9	56.25
Anemi (gebelik+postpartum)	5	31.25
Diğer Anemiler	4	25
Gebelik+Postpartum	2	12.5
Oral kontraseptif	3	18.75
Vaskülit (Behçet)	1	6.25
Idiopatik	5	31.25

Toplam hasta sayısı: 16

Tablo 2— Klinik Bulguların Başlangıcı ve Gelişim Şekli

Başlangıç Şekli	n	%
Akut	12	75
Subakut-kronik	4	25

Klinik Seyir	n	%
Progresif	6	37.5
Non-progresif	10	62.5

Tablo 3— Hastaların Kliniğimize Başvuru Şikayetlerini İçeren Sonuçlar

Başvuru Şikayeti	n	%
Baş ağrısı	12	75
Bulantı- Kusma	7	43.75
Şuur bozukluğu	3	18.75
Nöbet	2	12.5
Görme bozukluğu	8	50
Güç kaybı (lateralizan)	2	12.5

Tablo 4— Nörolojik Muayene Bulgularının Dökümü

Nörolojik Muayene Bulgularının Dağılımı	n	%
Motor semptom	2	12.5
Duyusal semptom	3	18.75
Somnolans	2	12.75
Stupor/koma	1	6.25
Papil ödem	10	62.5
Hemiparezi	2	12.5

Tablo 5— Hastalığın Etkilediği Venöz Sinüslerin Dağılım Tablosu

Tutulan Sinüsler	n	%
Transvers	5	31.25
Transvers + Sigmoid	7	43.75
Sigmoid + Transvers+ Superior sagittal + İnternal juguler ven	2	12.5
Transvers + Sigmoid + İnternal juguler ven	1	6.25
Transvers+ Sinüs Rektus	1	6.25

Tablo 6— Nöroradyolojik Olarak Tutulan Sinüslere İlavde Parankimal Etkilenme

Nöroradyolojik Parankimal Bulgular	n	%
Non-spesifik	11	68.75
Venöz enfarkt	4	25
Hemoraji	1	6.25

Tablo 7— Akut Dönem Klinik Sonlanım Sonuçlarımız

Akut Dönem Klinik Sonuçlar	n	%
Tam iyileşme	4	25
Hafif nörolojik defisit	10	62.5
Orta nörolojik defisit	2	12.5

Literatürle uyumlu olarak baş ağrısı %75 gibi yüksek bir oranda ilk sırada başvuru şikayeti olarak dikkat çekmekteydi (Tablo 3).

Tablo 4 incelendiğinde papil stazı en sık nörolojik muayene bulgusu olarak görülmektedir.

Tablo 5'de görüldüğü üzere transvers sinüs ve transvers sinüs+ sigmoid sinüs en sık tutulum gösteren alanlar olarak bulundu (Resim 1-2).

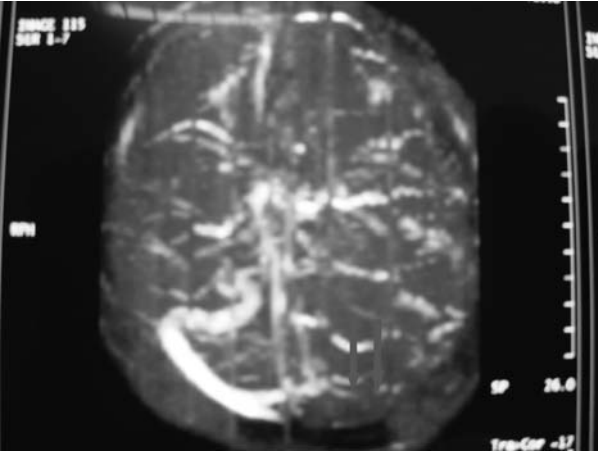
Tablo 6'da görüldüğü üzere spesifik parankimal etkilenme düşük orandadır.

Hastalarımızda ciddi sekel ve ölüm görülmedi (Tablo 7).

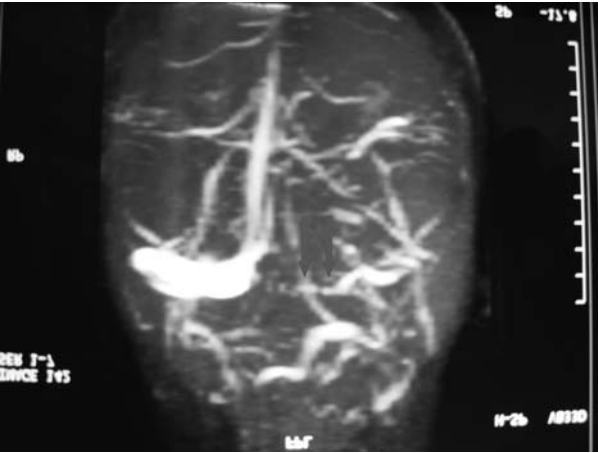
TARTIŞMA

Santral ven sistemi ile periferik ven sistemi bazı özellikleriyle birbirinden ayrılır. Perifer venlerdeki kapak sistemi, kas dokusu santral venlerde yoktur, bu nedenle de santral damarlarda kontraksiyon kabiliyeti bulunmamaktadır (4). Perifer ven sisteminde görülen arter-ven paralellliği, santral venöz yapılarında bulunmaz. Yine periferik ven sisteminde olmayan sinüsler ile santral venöz drenaj sağlanırken, aynı zamanda bu yapılarla venöz kanın toplandığı mükemmel birer havuz vazifesi görülür (1).

Serebral venöz trombozun gelişiminde rol oynayan 3 temel mekanizmadan bahsedilmektedir. Bunlardan birincisi kan viskozitesinin artışı (dehidratasyon, polisitemi, yada yüksek rakımda yaşamak vb), ikincisi venöz yapılarda enfeksiyöz nedenlerle damar duvarında fibrozis oluşumu (menenjit, ensefalit, frontal sinüzit vb), üçüncüsü ise tromboza eğilim yaratan edinsel yada herediter hastalıklar (protein C, protein S, antitrombin III eksikliği, hiperhomositemi, faktör V leiden mutasyonu yada akkiz olarak gebelik ve postpartum dönem, oral kontraseptif, L-asparginaz kullanımı) (1,4,6,8). Vakaların yaklaşık %25-30'unda hiçbir etyolojik risk faktörü saptanmaz (3). Bizim vaka grubumuzda postpartum ve gebelik dönemleri hastalıkla en sık karşılaşma dönemi olarak dikkat çekmiştir, ayrıca 1 olgumuzda da



Resim 1— (MR-Venografi superior kesiti): Sol transvers ve sigmoid sinüsde akım kaybı (kırmızı ok sigmoid sinusdeki akım kaybını göstermektedir).



Resim 2— (MR-Venografi ön-arka kesiti): Sol transvers ve sigmoid sinüsde akım kaybı (kırmızı oklar sol transvers sinus akım yokluğuna işaret etmektedir).

oral kontraseptif kullanımı ile benzer şekilde tromboza eğilimin artması sonucu SVT gelişmişti. Vakalarımızın %31.5'ünü de idiyopatik grup oluşturmaktaydı.

SVT klinik semptomları her zaman dikkat çekecek biçimde ve spesifik bulgularla başlamayabilir. Özellikle non-spesifik bir baş ağrısı sık görülen bir başlangıç yakınması olabilir, zaman zaman hiçbir patolojik nörolojik muayene bulgusunun olmadığı durumlarla da karşılaşılabilir (1,3,4,6,8). Bununla birlikte bilinç değişiklikleri, epileptik nöbetler, fokal motor semptomlar, papil stazı gibi bulgular biraz daha detaylı araştırma gereksinimi doğurması sebebiyle tanıya ulaşmada uyarıcı olabilir. Hastalığın klinik seyri olguların %28'inde akut (ilk 48 saat), %42'sinde subakut (48 saat ile 30 gün), %30 kronik (30 günden uzun) sürede yerleşir (3). Bizim serimizde olguların %75'inde baş ağrısı en sık başlangıç semptomu olurken, olguların %75'i akut başlangıçlı, %25'i subakut-kronik yerleşimliydi.

SVT tanısının erken konması mortalite ve morbitide oranlarında düşme için oldukça önemlidir. Günümüzde non-invaziv ve oldukça güvenilir radyolojik inceleme yöntemlerinin varlığı ile erken ve doğru tanı olasılığı artmıştır. MR-anjio, MR-venografi, DSA (dijital substrakt anjiyografi) ve BT (bilgisayarlı tomografi)-anjio ile hemen daima patoloji gösterilmektedir (3,5,8). Bu incelemelerin birbirlerine göre bazı avantaj yada dezavantajları olup, bunlar bilinerek vakaya göre herhangi bir yöntem tercih edilmelidir (2,3,5). Bizim olgularımızın ise hemen tamamının tanısı MR-venografi ile konmuştur.

Venöz trombozlarda rekanalizasyonun olup-olmadığının bilinmesi tedavi sürecinin planlanmasında önemlidir. Yapılan çalışmalarda Stolz ve ark. 37 serebral sinüs tromboz olgusunu olayın 6 ve 12. aylarında MR-Anjio ve BT-Anjio incelemeleri ile yeniden değerlendirmişler ve 6. ayda 26 rekanalize olgu sayısının 12. ayda yalnızca 1 adet arttığını, Dentali ve ark. ilk 3 ayda %84 olan rekanalize olgu sayısının 1. yıl sonunda ancak %85'e çıktığını, Favrole ve ark. ise SVT sonrası 2. ayda 28 olgunun 23'ünde rekanalizasyonu saptamaları rekanalizasyon sürecinin özellikle erken dönemlerde gerçekleştiğini, ilerleyen dönemlerde nadiren ilave değişikliklerin olabileceğini göstermiştir (1).

SVT rekürrensi ile ilgili Preter ve ark. yaptığı çalışmada 77.8 aylık 77 vakayı içeren (1975-1990) takiplerinde 9 olguda (%11.7) rekürrens saptamışlar. Bu çalışmada rekürrenslerin 1 olgu hariç tamamının ilk 1 yıl içerisinde geliştiği görülmüş. Bununla birlikte Ferro ve arkadaşları rekürrens oranlarını çok daha düşük %2.2, Gosk-Bierska ve ark. 154 olguda benzer şekilde %2.2 olarak saptamışlar. Ancak her 3 çalışmanın da ortak sonucu rekürrensin en yüksek olduğu dönemin ilk 1 yıl olduğu ve bu olguların hemen tamamında da oral antikoagülan alırken gerçekleştiği bildirilmiş ve bunun sonucunda bu ilaçların koruyuculuğunun sorgulanmasına neden olmuştur (1).

Gebelik yada lohusalık döneminde SVT geçiren yada gebelikten bağımsız SVT geçirmiş olgularda hamilelik yada lohusalık döneminde tekrarlama riskinin artmadığı bu nedenle de geçmişinde SVT geçirme öyküsü olan olgularda koruyucu tedaviye ihtiyaç olmayacağı şeklinde raporlar bildirilmektedir (1,7,8). Bizde de SVT tanısıyla takip edilen olguların hiçbirinde daha önce SVT anamnezi yoktu, taburculuk sonrası nüks ile gelen olgu da bulunmamaktaydı.

SVT prognozunu etkileyen parametrelerle ilgili sonuçlara göre intraserebral kanama, epileptik nöbet ve derin venlerin tutulumu olumsuz göstergeler olarak kabul edilmiştir. Bunların dışında ileri yaş, erkek cinsiyet, bilinç bozuklukları gelişimi, malignite zemininde sinüs trombozu ve enfeksiyöz orijinli SVT'ler diğer olumsuz göstergeler olarak belirtilmiştir. SVT mortalite oranları akut dönemde %0-15.2, uzun dönemde ise %9.4 olarak rapor edilmiştir. Buna karşın bizim olgularımızda akut dönem de mortalite görülmediği gibi önemli bir morbitide de gelişmedi, ayrıca hemoraji saptanan 1 olgumuzla, epileptik nöbeti olan 2 olgumuzun da prognozları iyi sonlanmıştır.

SVT tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin ve/veya nanfraksiyone heparin kullanımı önerilmektedir. Bununla birlikte günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalarda heparin kullanımının hastalığın seyri ve mortalite üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Einhalp ve ark. intravenöz nanfraksiyone heparin ile plaseboyu karşılaştırmışlar, heparin alan grupta kısa sürede ciddi bir olumlu farklılık görülünce çalışma erken sonlandırmış. Buna karşın De Brujin ve arkadaşlarının 60 vakalılık serilerinde düşük molekül ağırlıklı heparinin plaseboya üstünlüğü bulunmamış. Bütün bu çelişkili sonuçlara karşın heparin kullanımını SVT tedavisindeki ana ilaç olarak önemini korumaya devam etmektedir. Bizde hastalarımızda heparinizasyon ile belirgin olumlu sonlanım gördük.

KAYNAKLAR

1. Dentali F, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:372-6.
2. Benabu Y, Mark L, Daniel S, Glikstein R. Cerebral venous thrombosis presenting with subarachnoid hemorrhage. *Am J Emg Med* 2009;27:96-106.
3. Poon CS, Kwei Chang J, Swarnkar A et al. Radiologic diagnosis of cerebral venous thrombosis. *AJR* 2007;189: 64-75.
4. Cole B, Criddle LM. A case of postpartum cerebral venous thrombosis. *Journal of Neuroscience Nursing* 2006;38:350-3.
5. Agid R, Shelef I, Scott JN et al. Imaging of the intracranial venous system. *The Neurologist* 2008;14:12-22.
6. Saadatnia M, Tajmirrahi M. Hormonal contraceptives as a risk factor for cerebral venous and sinus thrombosis. *Acta Neurol Scand* 2007;115: 295-300.
7. Lussana F, Dentali F, Ageno W et al. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Seminars In Thrombosis and Hemostasis* 2007; 33:582-7.
8. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis. *Lancet Neurol* 2007;6:162-70.

THE INFLUENCE OF GENERAL ANESTHESIA ON ORAL FLORA

Genel Anestezinin Oral Floraya Etkisi

Dr. A. Aksoy¹ • Dr. Ü. Büyükkoçak² • Dr. B. Kaçmaz³ • Dr. Ö. Sert¹

ARAŞTIRMA

ÖZET

Amaç: Alt solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla oral flora bakterilerinden kaynaklanmaktadır. Entübasyon oral flora bakterilerinin alt solunum yoluna taşınması açısından risk faktörü kabul edilir. Çalışmamızda genel anestezinin bu olaydaki yerini belirlemek amacıyla oral florada gözlenen değişiklikler araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: İntratekal genel anestezi ile ameliyat olan ve 53'ü profilaktik antibiyotik kullanan 90 hastanın (ASA I-II), (43 kadın, ortalama yaş 30.53 ± 1.98 ve 47 erkek, ortama yaş 35.53 ± 2.61) ameliyat öncesi ve ameliyat sonrasında dil arkasından alınan örneklerde, oral flora bakterileri kültür yöntemiyle araştırılmıştır. Bakteriyel kolonizasyon log 10 tabanına göre belirlenmiştir.

Bulgular: Genel anestezi alan hastalarda ameliyat sonrası oral flora bakterilerinde anlamlı derecede azalma olmuştur. Oral streptokok kolonizasyonu cinsiyete göre farklılık göstermesine rağmen penisiline duyarlı MIC konsantrasyonuna sahip oral streptokok oranı kadınlarda anlamlı düşük bulunmuştur. Ameliyat öncesinde profilaktik olarak tek doz cefuroxime axetil alımı total aerob ve total anaerob bakteriyel kolonizasyonda anlamlı azalmaya neden olmuş fakat oral streptokok kolonizasyonu etkilenmemiştir. Preoperatif anaerob bakteri kolonizasyonu ve postoperatif oral streptokok kolonizasyonu sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı azalma göstermiştir.

Sonuç: Genel anestezinin oral floradaki bakteriyel kolonizasyonu azalttığı, profilaktik antibiyotik kullanımının bu azalmaya yardımcı olduğu gözlenmiştir. Sigaranın oral anaerob bakteriyel kolonizasyonda yaptığı azalmanın nikotinin olası antibakteriyel etkinliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Tek doz 1 gr cefuroxime axetil kullanımının, oral streptokoklara etkisiz olması nedeniyle, oral cerrahi girişimler öncesinde yeterli profilaktik değere sahip olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Oral flora, genel anestezi, bakteriyel kolonizasyon.

RESEARCH

ABSTRACT

Aim: Lower respiratory tract infections are frequently originated from oral flora bacteriae. Entubation is accepted as a risk factor for transmission of oral flora bacteria to lower respiratory tract. In this study, changes observed in the oral flora were investigated to determine the part of general anesthesia in this situation.

Patients and Methods: Oral flora bacteria were investigated in samples taken from the posterior tongue pre and post operation from 90 patients (ASA I-II), (43 women, median age 30.53 ± 1.98 and 47 men, median age 35.53 ± 2.61) operated with intratracheal general anesthesia and 53 of them had profilactic antibiotics. Bacterial colonization were evaluated according to log 10 base.

Results: Significant reduction was seen in oral flora bacteria after operation in patients who had general anesthesia. Despite oral streptococcus colonization did not show difference between sexes. Oral streptococcus ratio which had penicilin sensitive MIC concentrations was found significantly low in women. Preoperative profilactic single dose cefuroxime axetil intake caused significant reduction of total aerob and anaerob bacterial colonization but oral streptococcus colonization was not affected. Preoperative anaerob colonization and postoperative oral streptococcus colonization were showed significant reduction in cigarette smokers than non smokers.

Conclusion: It was observed that general anesthesia was reduced oral flora bacterial colonization and profilactic antibiotic management helped in this reduction. It was thought that reduction of oral anaerob bacterial colonization achieved by cigarette was due to possible antibacterial effect of nicotine. Because single dose 1 gr cefuroxime axetil management did not have effect on oral streptococci. It was considered that it did not have adequate profilactic value before oral surgery.

Key words: Oral flora, general anesthesia, bacterial colonization.

İletişim:

Dr. Altan Aksoy

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

GSM: 0532 327 28 57 • **e-mail:** altanaksoy@mynet.com

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı

*Bu çalışma Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneğinin 2006 yılında yaptığı kongrede sunulmuştur.

INTRODUCTION

Community acquired or hospital acquired (nosocomial) bacterial pneumonia has been originated from resident and transient bacterial flora of oropharyngeal mucosa. Respiratory infections are of particular concern in hospitals and other health care facilities such as nursing homes, especially in intubated patients. These infections often prolong hospital stays, increase patient care costs, and cause significant morbidity and mortality (1).

It was determined that there was a relationship between developments of respiratory infection and bad oral hygiene. Streptococci have been important part of oral flora and may play role at the beginning and progression of pneumonia. For example viridians streptococci were found to be the cause of pneumonia in 4% of chronic obstructive pulmonary disease patients (2).

Anaerob bacteria in oral flora led to pneumonia in lower respiratory tract by means of salivary secretion (1) and were responsible for 30-40% of aspiration pneumonia, necrotizing pneumonia, or lung abscess (3).

Intubation greatly increases the risk of bacterial pneumonia because the endotracheal tube allows direct entry of colonized oropharyngeal bacteria into the lower respiratory tract (4). Determination of the changes in oral flora from which several infections were originated in patients undergoing general anesthesia with endotracheal intubation was aimed in this study.

PATIENTS AND METHODS

Subject

The changes in oral flora of 90 patients (ASAI-II) aged 6 to 78 yr old (43 female with mean age, 30.53±1.98 years and 47 male with mean age, 35.53±2.61 years) undergoing otorhinolaryngologic surgery were investigated in this study which was performed during 6 months (January-June) in 2006. The weight (kg) of patients in female was 64.23±11.44 and in male 79.04±10.20.

Anesthesia was induced with thiopental (5-7mg/kg) and midazolam (0.15 mg/kg), intravenously (IV). Vecuronium 0.1mg/kg IV was administered to facilitate tracheal intubation and 50% nitrous oxide in oxygen with 2% sevoflurane was used for maintenance. Thirty-seven percent of patients received prophylactic single dose of cefuroxime axetyl 1gr IV at premedication. No patients used dental prostheses and had carious tooth. Smoker patients had one pack-year for at least one year history.

Microbiology

Samples were taken from the dorsum of the tongue by rotating the swab approximately 360° and two swab specimens (preoperative and postoperative) for every patient were used. Samples were transported to laboratory

in Shadler Anaerob Broth-2mL (Oxoid Ltd, Basingstoke, Hampshire, England) and studied in one hour. After being vortexed for 30 seconds tenfold serial dilutions (10^{-1} - 10^{-5}) were prepared in sterile serum psychology solution 0.9 mL and 0.1 mL aliquots of the appropriate dilutions were inoculated onto both selective and non-selective media. Mitis Salivarius Agar (MSA) (Difco, Becton, Dickinson and Company, Spark, USA) supplemented with 0.1% potassium telluride (Sigma-Aldrich Co. Ltd, Poole, Dorset) was prepared for the growth of the oral streptococci (5). Mutans streptococci (*S. mutans* and *S. sobrinus*) were isolated from MSA with bacitracin 0.2 U/mL (Sigma-Aldrich Co. Ltd, Poole, Dorset) and sucrose 15%w/v (Sigma-Aldrich Co. Ltd, Poole, Dorset) (BMSA). The plates were incubated anaerobically at 37 °C for 3 days (1). Shadler Anaerob Agar supplemented with 5% (v/v) defibrinated horse blood was prepared to determine the aerobic and anaerobic counts. The plates for the aerobic counts were incubated in air supplemented with 5% CO₂ at 37 °C for 3 days. The other plates were incubated anaerobically in an anaerobic gas pack (90% nitrogen, 5% hydrogen, 5% carbon dioxide) at 37 °C for 3 days.

Eight dilutions in mitis-salivarius agar (from 0.0625 U/mL to 8 U/mL) were prepared to detect the penicillin resistance of oral streptococci ($\square 0.125 = S$ and $\square 4 = R$). For isolation resistant oral streptococci standard agar dilution antimicrobial susceptibility test approved by the National Committee for Clinical Laboratory Standards was applied. The strains which were sensible to penicillin with middle degree were accepted as resistant strains. A reference strain was *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) (6).

Statistics

All statistical analyses were performed with SPSS version 11.5. Viable counts were transformed \log_{10} cfu; results are as the mean of the \log_{10} cfu. The difference in number of preoperative and postoperative bacterial colony (\log_{10} cfu) was assessed with paired *t* test. The interrelationship among the parameters including age, smoking and gender, and the difference in logarithmic values of bacterial colony at preoperative and postoperative period, were evaluated using independent simplest *t* test. The difference in number of preoperative and postoperative bacterial colony was compared with smoking, gender, surgery time, age and the usage of prophylactic antibiotic, using linear regression analysis.

RESULTS

The bacteria of oral flora were decreased significantly in patients undergoing general anesthesia (Table 1). There was no relationship between the differences in number of colony at preoperative and postoperative period, and smoking, gender, surgery time, age and the usage of

Table 1— Preoperative and Postoperative Bacterial Colonization \log_{10} (Mean \pm SD)

Bacteria	Preoperative	Postoperative	P
Aerob bacteria (n: 90)	4.64 \pm 0.84	4.18 \pm 1.08	<0.001
Anaerob bacteria (n: 90)	4.53 \pm 0.82	4.31 \pm 0.87	0.001
Oral streptococci (n: 89)	3.90 \pm 0.68	3.58 \pm 0.92	<0.001
Mutans streptococci (n: 84)	3.03 \pm 0.78	2.70 \pm 0.90	<0.001

prophylactic antibiotic when compared using linear regression analysis.

Although the number of aerob and anaerob colonization decreased significantly preoperatively in patients who received prophylactic antibiotic when comparing with the patients who did not receive prophylactic antibiotic ($p=0.01$ and $p=0.044$, respectively) the significant decrease was only observed in aerob bacterial colonization postoperatively ($p=0.025$) (Table 2). Bacterial colonization in smokers was found to be significantly lower than in non-smokers preoperatively ($p=0.047$). Gender and age had no effect on oral aerob and anaerob bacterial colonization.

The number of total aerob bacteria in patients received prophylactic antibiotic decreased significantly more than the patients with no antibiotic usage after surgery with the duration of 120 minutes ($p=0.003$).

Even though there was no effect of smoking on oral streptococci preoperatively colonization of oral streptococci was found to be lower in smokers when compared with non-smokers postoperatively ($p=0.01$) (Table 3), but other parameters investigated did not affect colonization of oral streptococci.

Oral streptococci colonization consisting of sensible penicillin MIC (Minimal inhibitory concentrations) concentration was significantly lower in female when compared with male pre and postoperatively ($p=0.028$ and $p=0.044$, respectively) (Table 4).

The rate of resistant streptococci in patients received prophylactic antibiotic was significantly higher than the patients without prophylaxis. The usage of prophylactic antibiotic was determinative and the significant decrease in oral streptococci colonization consisting of resistance MIC concentration was observed in these patients ($p=0.017$).

When investigated the effects of gender, age, smoking and antibiotic prophylaxis on preoperative aerobic colonization number using linear regression analysis, the usage of antibiotic was found to be a determinant parameter, besides other parameters had effects on colonization number whereas gender had no effect ($p<0.001$). Similar results were obtained for preoperative anaerobic colonization number ($p=0.002$). Age, smoking and antibiotic prophylaxis affected postoperative anaerobic colonization number while no activity for these parameters on postoperative aerobic colonization.

Table 2— The Factors Affecting Aerob and Anaerob Bacterial Colonization \log_{10} (Mean \pm SD)

	Aerob bacteria			Anaerob bacteria		
	Preop.	Postop.	Preop-Postop	Preop.	Postop.	Preop-Postop
Sex						
Female (n: 43)	4.63 \pm 0.85	4.22 \pm 1.11	0.41 \pm 0.59	4.54 \pm 0.88	4.20 \pm 0.15	0.34 \pm 0.57
Male (n: 47)	4.64 \pm 0.84	4.14 \pm 1.05	0.50 \pm 0.77	4.52 \pm 0.77	4.40 \pm 0.11	0.12 \pm 0.63
Smoking						
Yes (n: 23)	4.42 \pm 0.71	3.93 \pm 0.92	0.49 \pm 0.70	*4.25 \pm 0.73	4.06 \pm 0.78	0.19 \pm 0.77
No (n: 67)	4.71 \pm 0.88	4.27 \pm 1.11	0.44 \pm 0.69	4.63 \pm 0.83	4.39 \pm 0.89	0.24 \pm 0.55
Age (year)						
<35 (n: 48)	4.66 \pm 0.82	4.22 \pm 1.03	0.44 \pm 0.70	4.50 \pm 0.82	4.21 \pm 0.90	0.29 \pm 0.70
\geq 35 (n: 42)	4.61 \pm 0.87	4.14 \pm 1.13	0.48 \pm 0.68	4.57 \pm 0.83	4.41 \pm 0.82	0.15 \pm 0.49
Surgery time (min)						
<120 (n: 43)	4.70 \pm 0.81	4.21 \pm 1.01	0.49 \pm 0.72	4.47 \pm 0.82	4.32 \pm 0.77	0.16 \pm 0.60
\geq 120 (n: 47)	4.58 \pm 0.87	4.16 \pm 1.14	0.43 \pm 0.66	4.58 \pm 0.83	4.29 \pm 0.96	0.29 \pm 0.62
Prophylactic antibiotic						
Yes (n: 37)	4.28 \pm 0.81 [†]	3.89 \pm 1.12 [†]	0.40 \pm 0.59	4.32 \pm 0.81 [†]	4.19 \pm 0.99	0.13 \pm 0.59
No (n: 53)	4.89 \pm 0.78	4.39 \pm 1.00	0.49 \pm 0.75	4.68 \pm 0.81	4.39 \pm 0.76	0.29 \pm 0.62

*Significantly lower when compared smoker and non-smoker ($p<0.05$)†Significantly lower when compared the usage of prophylactic antibiotic and without prophylaxis ($p<0.05$)

Preop; preoperative, Postop; postoperative, Preop-Postop; the difference between preoperative and postoperative colony number.

Table 3— The Factors Affecting Colonization of Streptococci log₁₀ (Mean±SD)

	Oral streptococci			Mutans streptococci		
	Preop.	Postop.	Preop-Postop	Preop.	Postop.	Preop-Postop
Sex						
Female	3.84±0.72	3.53±0.83	0.31±0.63	3.08±0.69	2.84±0.90	0.24±0.70
Male	3.95±0.64	3.62±1.00	0.33±0.75	3.98±0.86	2.56±0.89	0.42±0.85
Smoking						
Yes	3.71±0.84	*3.16±1.44	0.56±1.04	2.84±0.95	2.48±1.04	0.36±0.97
No	3.96±0.61	3.72±0.60	0.24±0.51	3.09±0.71	2.77±0.84	0.32±0.72
Age (year)						
<35	3.91±0.69	3.47±1.12	0.45±0.86	3.02±0.85	2.58±1.05	0.45±0.92
≥35	3.88±0.67	3.70±0.61	0.18±0.40	3.04±0.69	2.84±0.65	0.20±0.56
Surgery time (min)						
<120	3.85±0.73	3.51±1.01	0.34±0.63	3.01±0.86	2.74±0.79	0.27±0.72
≥120	3.94±0.64	3.63±0.84	0.31±0.75	3.05±0.71	2.66±0.99	0.39±0.84
Prophylactic antibiotic						
Yes	3.74±0.61	3.44±0.88	0.31±0.74	2.99±0.62	2.56±0.75	0.43±0.89
No	4.01±0.71	3.68±0.95	0.33±0.66	3.06±0.88	2.79±0.99	0.27±0.70

*Significantly lower when compared smokers and non smokers (p<0.05)

Preop; preoperative, Postop; postoperative, Preop-Postop; the difference between preoperative and postoperative colony number.

Whereas gender, age, smoking and antibiotic prophylaxis had no effect on preoperative oral streptococci and mutans streptococci colonization, smoking and antibiotic usage were found to be effective on postoperative oral streptococci colonization and smoking was found to be more serious determinant parameter (p=0.002).

DISCUSSION

Anesthesia and surgery have activity on immune response decreasing lymphocyte number impairing their function and decreasing serum immunoglobulin concentrations (7). Besides anesthetics may have local and systemic activity

against infections. For example some anesthetics like midazolam and ketamine have dose-dependent inhibitory effect on mast cell exocytose. The impairment of mast cell function by anesthetics may influence the defense against infection (8). The decrease in salivary secretion but the increase in salivary Ig (secretary IgA, IgG, IgM) concentrations and antimicrobial factors (like amylase and lysozym) were observed postoperatively in one study related to the changes in oral cavity of patients undergoing general anesthesia (9). The number of salivary streptococci did not change whereas anaerobic bacteria decreased postoperatively in the same study. We found that the

Table 4— The Factors Affecting Oral Streptococci Colonization Consisting Sensitive Penicillin MIC Concentration of (≤0.125 U/mL) log₁₀ (Mean±SD)

	Sensitive oral streptococci			Sensitive mutans streptococci		
	Preop.	Postop.	Preop-Postop	Preop.	Postop.	Preop-Postop
Sex						
Female	*1.21±0.61	*0.92±0.74	0.29±0.51	0.59±0.47	0.38±0.34	0.29±0.49
Male	1.82±0.96	1.51±0.92	0.31±0.39	0.92±0.55	0.78±0.71	0.09±0.85
Smoking						
Yes	1.43±0.46	0.99±0.64	0.43±0.68	0.86±0.32	0.40±0.33	0.47±0.47
No	1.57±0.99	1.32±0.95	0.25±0.32	0.70±0.61	0.71±0.69	0.03±0.78
Age (year)						
<35	1.53±1.13	1.19±1.08	0.34±0.42	0.66±0.55	0.67±0.65	0.01±0.92
≥35	1.53±0.51	1.27±0.65	0.26±0.47	0.83±0.51	0.54±0.56	0.35±0.43
Surgery time (min)						
<120	1.70±0.83	1.25±0.96	0.45±0.47	0.83±0.56	0.62±0.66	0.26±0.70
≥120	1.38±0.88	1.22±0.83	0.16±0.38	0.65±0.49	0.58±0.54	0.08±0.74
Prophylactic antibiotic						
Yes	1.22±0.84	0.97±0.91	0.25±0.47	0.69±0.60	0.63±0.76	0.12±0.78
No	1.78±0.81	1.44±0.82	0.34±0.43	0.80±0.48	0.58±0.48	0.23±0.68

*Significantly lower in female when compared with male (p<0.05).

colonization of aerob and anaerob bacteria, and oral streptococci decreased postoperatively (Table 1). This decrease in colonization of bacteria may be evaluated as a result of the increase in salivary Ig and antimicrobial factors.

Some anesthetics are well known inhibitors of the oxidative metabolism of various drugs like antibiotics and antifungal agents in the liver (10). Such interactions may induce adverse effects by elevating the plasma concentration of the interacted drugs (10). Especially midazolam increased the activity of some cephalosporin (11). We explained that more decrease in aerob bacterial colonization of patients receiving single dose of cefuroxime as prophylactic antibiotic when compared with the patients without prophylaxis, postoperatively was caused by the increase of cefuroxime activity with anesthetics (Table 2). The number of total aerob bacteria decreased depending on surgery time in patients received prophylactic antibiotic, and but this decrease was significant only for colonization of aerob bacteria in operations lasting more than 120 minutes. No activity of prophylactic antibiotic on colonization of anaerob bacteria postoperatively was commended that anesthetic agents did not increase further the effect of antibiotic on anaerob bacteria because of the reasons originated from affectivity spectrum of antibiotic.

Pneumonia or infective endocarditic caused by oral streptococci may occur after oral surgical interventions, that's why prophylactic antibiotic is advised before oral surgery. Although single dose of cefuroxime prophylaxis decreased the number of aerob and anaerob bacteria significantly, this decrease was not current for oral streptococci. But it is possible that repeated doses may be effective on endocarditic originated from streptococci instead of single dose, because the rate of oral streptococci that have resistant penicillin MIC concentration was significantly lower in patients received prophylactic antibiotic than in patients with no antibiotic. In other words, cefuroxime sensitize oral streptococci for antibacterial effect of penicillin. Contrarily, in a previous study, immediately after application of single dose amoxicillin 3 gm, streptococci became sensitive against antibacterial effect of penicillin and total number of streptococci decreased significantly (12). There may be differences related to antibiotic used, doses and application access.

Nicotine affected all oral streptococci with the exception of mutans streptococci (Table 3). We thought that nicotine increased the antibacterial activity of general anesthetics on oral streptococci because this difference occurred postoperatively not preoperatively. In some previous studies, no statistically significant difference in the prevalence of any of the bacteria was found between smokers and the non-smoker sub sample (13). In another study, smoking exerts little, if any, influence on the sub

gingival occurrence of several of the bacteria most commonly associated with periodontal disease (14). Even though nicotine has antibacterial activity and has the potential to be used as a disinfectant the data are insufficient (15). The reason of decrease in preoperative colonization of total anaerob bacteria was thought as a result of antibacterial activity of nicotine especially on anaerob bacteria.

Oral or systemic biotransformation of some antibiotics shows difference depending on general anesthetics and sex (16). Oral streptococci colonization did not change depending on sex in our study (Table 3), but we thought that the reason of significant decrease in the rate of oral streptococci which had penicillin sensitive MIC concentration in female (Table 4) was to apply cefuroxime preoperatively with the doses of 1 gr not arranging for weight. Having lower mean weight of female when compared with male supported this comment.

REFERENCES

1. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999;70:793-802.
2. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-61.
3. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals. *Chest* 1993;103:1502-7.
4. Niederman MS, Craven DE, Fein AM, Schultz DE. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. *Chest* 1990;97:170-81.
5. Gold OG, Jordan HV, Houte JV. A selective medium for *Streptococcus mutans*. *Arch Oral Biol* 1973;18:1357-64.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1999. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 9th information supplement. M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne Pa.
7. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:201-20.
8. Fujimoto T, Nishiyama T, Hanaoka K. Inhibitory effects of intravenous anesthetics on mast cell function. *Anesth Analg* 2005;101:1054-9.
9. Lahteenmaki M, Tenovuo J, Salo M, Perttila J. Effects of open heart surgery on oral mucous host defence systems. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:837-42.
10. Yamano K, Yamamoto K, Kotaki H, et al. Quantitative prediction of metabolic inhibition of midazolam by erythromycin, diltiazem, and verapamil in rats: implication of concentrative uptake of inhibitors into liver. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:1118-26.
11. Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agent and Chemother* 2001;45:2643-7.

12. Woodman AJ, Vidic J, Newman HN, Marsh PD. Effect of repeated high dose prophylaxis with amoxicillin on the resident oral flora of adult volunteers. *J Med Microbiol* 1985;19:15-23.
13. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, et al. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol* 1993;64:1225-30.
14. Bostrom L, Bergstrom J, Dahlen G, Linder LE. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001;28:212-9.
15. Razani-Boroujerdi S, Singh SP, Knall C, et al. Chronic nicotine inhibits inflammation and promotes influenza infection. *Cell Immunol*. 2004;230:1-9.
16. Gorski JC, Vannaprasaht S, Hamman MA, et al. The effect of age, sex, and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:275-87.

BİR İNKONTİNENSIYA PİGMENTİ (BLOCH-SULZBERGER SENDROMU) OLGUSU

An Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome) Case

Dr. A. Metin • Dr. H. Altın

OLGU SUNUMU

ÖZET

İnkontinensiya pigmenti X'e bağlı dominant geçişli, ender rastlanan kalıtsal bir hastalıktır. Başlıca deri, diş, göz ve merkezi sinir sistemini etkileyen hastalığın karakteristik deri lezyonları doğumda vardır yada hemen sonrasında ortaya çıkar. Burada doğumdan 3 gün sonra ortaya çıkan tipik deri lezyonlarının ardında tanısı ortaya konan 40 günlük bir yeni doğan olgu ele alındı. Kol ve bacaklarında Blaschko hattında lineer yerleşimli üzerleri yer yer pigmente, seröz sızıntılı ve kurutlu vezikül ve büller gözlenen hastanın aynı zamanda oftalmolojik tutulumuna sahip olduğu görüldü. Erken dönemde tanı konduğunda tedavi seçenekleri daha fazla olan hastalığın klinik, histolojik ve sağaltım karakteristikleri ele alınarak bildirimini kararlaştırıldı.

Anahtar kelimeler: Kız, inkontinensiya pigmenti, tanı, tedavi, yeni-doğan.

GİRİŞ

İnkontinensiya pigmenti (İP) (Bloch-Sulzberger sendromu) X'e bağlı dominant kalıtsal geçiş gösteren nörokutanöz sendromlardan biridir. Gen yerleşimi Xq28 olan hastalıkta NEMO gen mutasyonu sonucu neurofibromatosis kappa-B (NF-İ B) yolağı için kritik bir komponent kodlanamaz (1-3). Hastalık genelde doğumda yada yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkar. Genelde dört farklı evrede klinik seyir gösteren deri belirtileriyle tanınır ancak; kas-iskelet, göz, merkezi sinir sistemi gibi birçok sistemi de tutabilir. Bu bildirimde göz ve merkezi sinir sistemini (MSS) tutan bir kız bebeği olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Aralarında akrabalık bağı bulunmayan bir evli çiftin 2. çocukları kız olgunun doğumdan 3 gün sonra kol ve bacakla-

CASE REPORT

ABSTRACT

Incontinentia pigmenti (IP) is a rare, X-linked dominant mode inherited hereditary disorder. The characteristic skin lesions of disorder which affecting mainly skin, tooth, ophthalmic and central nervous systems are present at birth or develop in then after delivery. Here we present a 40 days old newborn case that's diagnosed as IP with characteristic skin lesions growing up three days after birth. She has vesicles and boils with pigmented, oozing and crusting formation that located linearly on the Blaschko's line on limbs, and also has ophthalmic impairment. The clinical, histological and therapeutical characteristics of the disease that has more management options when it early diagnosed are discussed and considered to be report.

Key words: Female, incontinentia pigmenti, diagnosis, therapy, newborn.

rında başlayıp çoğalan su dolu kabarcıkları gelişmiş. Bu nedenle bir sağlık ünitesine başvuran hastadan alınan deri biyopsisi ile İP tanısı konularak kontrol takip ve tedavileri amacıyla hastanemize yönlendirilmişti. Muayenesinde kol ve bacaklarda lineer hatlar üzerine yerleşimli yer yer açılarak kurut gelişen koyu renkli papül ve veziküllere rastlandı (Resim 1, 2). Nörolojik muayenesinde mikrosefali saptandı. Aile hastadan yeni bir deri biyopsi yapılma isteğini kabul etmedi, önceki sağlık biriminden de numune getiremediği için histopatolojik inceleme yapılamadı. Oftalmolojik incelemede ise sağ göz normal bulunurken sol gözde lökokori, retrolental vaskülarize kitle, pupiller membranda atrofi, persistan hiperplastik perkütan vitreus saptandı. Saç ve tırnaklar normal olarak değerlendirildi. Deri lezyonlarında sekonder enfeksiyonu engellemek amacıyla için betadine solüsyon ve sodyum fusidat merhem verilerek takip altına alındı. Gözlem sırasında lezyonların komplikasyonsuz ikinci evreye ilerledikleri görüldü (Resim 3).

İletişim:

Dr. Ahmet Metin

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

e-mail: ahmetin@gmail.com

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı



Resim 1— Sol kolda yerleşen vezikül püstül ve kurutlanmalar.



Resim 3— Alt ekstremiteelerde yerleşen ikinci döneme geçiş lezyonları.

TARTIŞMA

İP ilk kez Garrod tarafından 1903 yılında tarif edilmiş, patogenezi 1926 yılında Sulzberger tarafından açıklanmış ve yerleşimi 1985 yılında Happel tarafından ortaya konulmuştur (2-5). Hastalığın ismi mikroskop altında deride görülen morfolojik değişiklikleri yansıtmaktadır (3). İki alt tipinden İP-1 veya Ito'nun hipomelanozu Xp11.21 gen lokusunda gelişen sporadik mutasyon sonucu, İP-2 ise dominant geçişli Xq28 gen mutasyonları ile oluşmaktadır (3,6,7). İP %95 oranında kız çocuklarda ortaya çıkarken, mutasyona uğramış X kromozomunu taşıyan erkek çocuklar ise çoğunlukla ölürlür.

Hastalıkta ilk ortaya çıkanlar genellikle deri bulguları olup olguların %90'ından fazlasında rastlanır ve dört dönemde incelenirler. Bunlar arasında birinci dönemde eritem, püstül, Blaschko çizgileri boyunca vezikül ve büller; ikinci dönemde keratotik papül veya plaklar, verrüköz lez-

yonlar; üçüncü dönemde Blaschko çizgileri boyunca hiperpigmente çizgiler; dördüncü dönemde ise hipopigmentasyon, atrofi ve skar dokusu tipiktir (2,3,5,8). Olgumuzda ilk görülen lezyonlar birinci dönem lezyonlarına uyarken takip sırasında 2 dönem lezyonlarına geçtiği gözlemlendi. Tırnak displazileri %40-60 vakada bulunmaktadır (3,9) Saçlar %35-70 oranında etkilenir seyrek ve ince tipte olup bazen de parsiyel alopesi şeklindedir (%35-70) (3,9). Olguda tırnak yada saç deformitesine rastlanılmadı.

Deri bulguları erişkin yaş döneminde azalır ya da tamamen kaybolurlar (3,10). Yaklaşık %80'inde deri bulgularının yanı sıra farklı şiddette eşlik eden diğer semptomlar görülür. Bunlar arasında dişler, göz, kognitif etkilenme, nörolojik sistem, kas-iskelet sistemi etkilenmesi ve kardiyovasküler anomaliler yer almaktadır (2,3,5,11-13).

Göz tutulumu tipik olarak 5 yaşından önce çıkar ve vakaların %25-30'unda görülür (3,9). Retinada dağınık yaygın hipopigmentasyon oldukça patognomik bir bulgudur. Bunun yanı sıra, katarakt, retrolental fibroplazi, lentiküler kanama, optik atrofi, şaşılık, katarakt, retinal vasküler pigment anomalisi ve mikroftalmi görülebilir. Ayrıca bildirilenlerden farklı olan göz anomalileri riski yükselmiştir. Hastalarda retinal ayrılma ve körlük gelişebilmektedir (3,9,14). Olgumuzda da İP ile ilişkilendirilen göz bulguları mevcuttu.

Nörolojik problemler (motor mental gelişim geriliği, mikrosefali, ensefalosel, spastisite ve epileptik nöbetler) hastaların yaklaşık %10-30'unda görülür (3,4,10-13). Mental retardasyona, nöbetlere ve EEG değişikliklerine yol açan altta yatan patoloji nöroblast migrasyon bozukluğu, ensefalit, makrosefali ve mikrosefali olabilir (3). Bu hastalarda ayrıca spastik paralizi, vücut asimetrisi, spina bifida ve kafatası deformasyonları da görülebilmektedir (3,9). Bunlar, deri bulgularının aksine kalıcı olmaları nedeniyle önemlidir (3). Olgunun henüz küçük olması nedeniyle değerlendirilebilen nörolojik incelemelerinde sadece mikrosefaliye rastlandı ve



Resim 2— Sol bacakta yerleşen eritem, vezikül ve püstüller.

diğer bulguların gelişebileceği düşüncesiyle pediyatrik nöroloji tarafından takip altına alındı.

Diş bulguları hastaların yaklaşık %65-90'unda görülür. Enamel ve diş direnci genellikle korunmuştur. Hastalarda diş çıkartmada gecikme, diş şekil değişiklikleri, hipodonti, mikrodonti, impaksiyon bozukluğu, mikrognati/prognati gibi bulgular görülebilmektedir (3,9). Hastamız henüz dentinasyon çağında bulunmadığı için dişlere etkisi değerlendirilememiştir.

Deri lezyonlarının özellikle akut dönemde herpetik veziküller, impetigo, kandidozis, diğer otoimmün hastalıklar (dermatitis herpetiformis, büllöz pemfigoid) ve konjenital epidermolizis büllözadan ayırt edilmelidir. Deri biyopsisi ile dermiste makrofajlar içerisinde yerleşmiş melanin pigmenti ve epidermal eozinofil İP için oldukça tipik bulgulardır (3,9). Periferik kanda da, akut dönemde %50'ye varan oranlarda eozinofil bulunabilir (3).

Özellikle enfeksiyöz hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılabilmesi için mikrobiyolojik, MSS anomalilerinin ortaya konulması için de radyolojik ve elektroensefalografik çalışmalar gereklidir. İnkontinensiya pigmentide kesin tanı gen mutasyonunu ortaya konulması ile olur.

Veziküller dönemde ikincil enfeksiyonlardan kaçınılması amacıyla veziküller açılmamalıdır ve eğer varsa ikincil enfeksiyonlar tedavi edilmelidir. Gereğinde kortikosteroidler ile yerel anti-inflamatuvar tedavi uygulanabilir. Nöbet geçiren hastalarda antiepileptik tedavi gereklidir. Diş ile ilgili bozukluklar ortodontist tarafından değerlendirilmeli ve gerekli cerrahi girişim uygulanmalıdır.

İnkontinensiya pigmentide stabil olmayan gen yapısı nedeniyle miyelojenik lösemi, Wilms tümörü ve retinoblastom gibi malin tümörler görülebilir ve mortalite sıklıkla malin tümörlerin varlığına bağlıdır (3). Yeni doğan dönemindeki arteriyel enfeksiyonlar ve MSS fonksiyon bozuklukları da mortaliteyi artırmaktadır (9).

Bu olgu sunumu ile doğumda veya hemen sonraki dönemde ortaya çıkan eritem, vezikül ve bülden oluşan deri lezyonlarının İP hastalığını düşündürmesi ve hastalığın birçok farklı sistemi etkilemesi nedeniyle, multidisipliner bir yaklaşımla araştırılarak tedavi ve takiplerinin yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Happle R. A fresh look at incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 2003;139:1206-8.
2. Shah SN, Gibbs S, Upton CJ, Pickworth FE, Garioch JJ. Incontinentia pigmenti associated with cerebral palsy and cerebral leukomalacia: a case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 2003;20:491-4.
3. Benbir G, Yalçınkaya C. Incontinentia Pigmenti. *Turkish J Neurol* 2007;13:351-7.
4. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:169-87.
5. Erdem T, Melikoğlu M, Engin Rİ, Atasoy M. İnkontinensiya Pigmenti (Bloch Sulzberger Sendromu): Olgu Sunumu. *Van Tıp Dergisi* 2008;15:58-60.
6. Smahi A, Hyden-Granskog C, Peterlin B. The gene for the familial form of incontinentia pigmenti (IP2) maps to the distal part of Xq28. *Hum Mol Genet* 1994;3:273-8.
7. Bruckner AL. Incontinentia pigmenti: a window to the role of NFkappa B function. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23:116-24.
8. Cohen BA. Incontinentia pigmenti. *Neurol Clin* 1987;5:361-77.
9. Buinauskiene J, Buinauskaite E, Valiukevièiene S. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) in neonates. *Medicina (Kaunas)* 2005;41:498.
10. Welbury TA, Welbury RR. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): report of case. *J Dentist Child* 1999;213-5.
11. Carney RG. Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1976;112:535-42.
12. Cartwright MS, White DL, Miller LM, III, Roach ES. Recurrent Stroke in a Child With Incontinentia Pigmenti. *J Child Neurol* 2009;24:603-5.
13. Demirel N, Aydın M, Zenciroglu A, Okumus N, Tekgunduz KS, Ipek MS et al. Incontinentia pigmenti with encephalocele in a neonate: a rare association. *J Child Neurol* 2009;24:495-9.
14. Batioglu F, Ozmert E. Early indirect laser photocoagulation to induce regression of retinal vascular abnormalities in incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18983617?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum. Erişim: 31.Oct.2008.

TRAKEOSTOMİSİ BULUNAN BİR HASTADA KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ

Coronary Artery Bypass Grafting In A Patient With A Tracheostoma

Dr. İ. Fansa¹ • Dr. V. Bakuy² • Dr. B. Mavitaş²

OLGU SUNUMU

ÖZET

73 yaşındaki, larenjektomi nedeniyle trakeostomisi bulunan hastanın koroner arter baypas greftleme operasyonu, mediastenit riskinin yüksek olarak öngörülmesi nedeniyle geleneksel median sternotomi yerine, sternotorakotomi insizyonu (clam-shell) yapılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşımın avantajı mediastende iyi bir görüntü sağlamanın yanında baypas grefti olarak her iki internal mammarian arterin (İMA) kullanılabilmesine olanak tanınmasıdır.

Anahtar kelimeler: Trakeostomi, koroner arter baypas cerrahisi.

CASE REPORT

ABSTRACT

A 73-year-old man had a tracheostoma and presented with unstable angina. As the standard full sternotomy might cause mediastinitis, we performed the operation through a sternothoracotomy (clam-shell) incision. The advantages of this approach include excellent exposure to the mediastinum and the option of using both internal mammarian arteries (İMA) for bypass grafting.

Key words: Tracheostoma, coronary artery bypass surgery.

GİRİŞ

Larinjektomi geçirmiş ve trakeal stoması bulunan hastalarda mediastinal girişimlerin bir takım güçlükleri bulunmaktadır. Bu hastalarda median sternotomi sternum ve yara iyileşme problemlerine neden olabilmektedir (1). Bunun ötesinde sternal insizyon yapılırken, manubrium ve sternal çentik ile yumuşak dokunun diseksiyonu sırasında kanama ve trakeanın yaralanması gibi istenmeyen, düzeltilmesi güç komplikasyonlar da meydana gelebilmektedir (2). Bu bilgiler ışığında biz parsiyel larinjektomi sonrasında trakeostomi açılmış bir hastada koroner arter köprüleme operasyonunu iki taraflı meme altı insizyonu (clam-shell insizyonu) ve sternotorakotomi ile gerçekleştirdik (3). Bu yaklaşım aynı zamanda kardiyopulmoner baypas uygulaması gerektiren diğer prosedürlerde de gerekli cerrahi alanın sağlanmasında da yeterli olmaktadır.

OLGU SUNUMU

73 yaşındaki erkek hastaya kardiyak şikayetlerinin başlangıcından 5 yıl önce larinks kanseri nedeniyle sol radikal boyun diseksiyonu ve radyoterapi uygulanmış olup, trakeostomi açılmış ve kanser rekürrens göstermemiştir. Hastanemize başvurduğunda kararsız anjina ve EKG'de DI, aVL, V₁₋₆ derivasyonlarında ST segment elevasyonu saptanarak koroner anjiyografi yapılan hastanın üç koroner arterinde ciddi darlıklar saptandı. Medikal tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle hastaya koroner baypas köprüleme operasyonunun yapılması planlandı.

Anestezi induksiyonu sonrasında hastanın stomasına 8 F endotrakeal tüp yerleştirildi ve steril yapışkan örtüler kullanılarak üzeri kapatıldı. Heparin uygulanmasını takiben sağ ön koltuk altı çizgisinden sol meme başı altına kadar transvers meme-altı cilt insizyonu yapıldı ve dördüncü in-

İletişim:

Dr. Vedat Bakuy

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara

GSM: 0532 626 51 04 • **e-mail:** vedatbakuy@yahoo.com

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Hatay

²Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara

terkostal aralıktan diseksiyon ile her iki pleural kaviteye ulaşıldı. Sol torakotomi sırasında sol internal mammarian arterin (İMA) hasar görmemesi ve gerilmemesi için elevasyonun aşırı olmasından kaçınıldı. İMA'nın pedikülü seyri boyunca takip edilerek sternum testeresi ile hasar görmeyecek şekilde arterin medialinden başlayarak sternum ikiye ayrıldı. Sternal üst ve alt uçların retraksiyonunu takiben İMA di-seke edildi, distal ucu kesilerek kliplendi. Aortaya arteriyel ve sağ atriuma venöz kanüller güçlük yaşanmadan yerleştirildi. Kardiyopulmoner baypasa geçildikten sonra safen ven greftlerinin sağ koroner arter posterior dalı ile sirkumfleks arterin obtus marjin dalına anastomozu yapıldı. Sol İMA, sol ön inen arterin kanlandırılmasında kullanıldı ve aort klempinin kaldırılması sonrasında safen ven greftlerinin proksimal anastomozları parsiyel klemp yardımıyla gerçekleştirildi. Operatif prosedür rutin şekilde tamamlandı. Göğüs tüplerinin sternotorakotomi insizyonun altından pleural kavitelere yerleştirilmesini ve sternumun longitudinal olarak sternal teller ile yaklaştırılmasını takiben cilt, cilt-altı



Resim 1— Postoperatif 3. günündeki hastanın meme-altı insizyonu.

kapatılarak operasyon sonlandırıldı. Hastanın postoperatif takibinde sorun yaşanmadı ve sternal kesi problemsiz olarak iyileşti (Resim 1).

TARTIŞMA

Bu vaka göstermektedir ki trakeostomili hastalarda mediastinal enfeksiyon riskini sternotorakotomi insizyonu en aza indirmektedir. Bu insizyon Marshall tarafından modifiye median sternotomi insizyonuna alternatif olarak tanımlanmıştır (4). Bu yaklaşım ile trakeostomiden yeterince uzak bir insizyon ile kardiyopulmoner baypasın ve İMA'nın kolaylıkla hazırlanması için gerekli bir operatif saha oluşturulmaktadır. Bizce en önemli avantajı trakeostominin etrafındaki subkutanöz dokunun diseksiyonuna gerek duyulmamasıdır.

Greft seçimi bir diğer önemli konudur. Sol İMA radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda arterin etrafında meydana gelen yapışıklar nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir (5). Bu hasta için İMA'da yeterli patensinin gerek anjiyografik olarak gösterilmesi gerekse de greftin hazırlanması aşamasında hasar verici herhangi bir güçlük yaşanmaması nedeniyle kullanılması tercih edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Curtis JJ, Clark NC, McKenney CA, Walls JT, Schmaltz RA, Demmy TL, et al. Tracheostomy: a risk factor for mediastinitis after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2001;72:731-4.
2. Kaiser LR, Salerno TA. Coronary artery bypass in patients with total laryngectomy. *Ann Thorac Surg* 1985;39:481-2.
3. Wright C. Transverse sternothoracotomy. *Chest Surg Clin North Am* 1996;6:149-56.
4. Marshall WG, Meng RL, Ehrenhaft JL. Coronary artery bypass grafting in patients with a tracheostoma: use of a bilateral thoracotomy incision. *Ann Thorac Surg* 1988;46:465-6.
5. Sakurai Y, Kato Y, Hino Y, Fujiwara S, Otani H, Imamura H. Experiences of the approaches to heart for a patient with a tracheostoma. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1995;43:1684-9.

DÜŞÜK YÜZDELİ PNÖMOTORAKSIN EŞLİK ETTİĞİ SPONTAN PNÖMOMEDİYASTİNUM OLGUSU

A Spontaneous Pneumomediastinum Case with Concomittant Low Percentage Pneumothorax

Dr. B. Koçer • Dr. G. Gülbahar • Dr. N. Günal • Dr. K. Dural • Dr. Ü. Sakıncı

OLGU SUNUMU

ÖZET

Spontan pnömomediyastinum sık değildir. Spontan pnömotoraksın eşlik etmesine ise daha ender rastlanır. Pnömomediyastinum genellikle konservatif yöntemlerle spontan gerilerken eşlik eden pnömotoraksın tedavisinde semptomların şiddeti ve pnömotoraksın yüzdesi önem taşır. Şiddetli öksürük sonrası ani gelişen boyun ve göğüs ağrısı şikayetiyle kliniğimize başvuran, spontan pnömomediyastinumun yanı sıra sağda konkomittan pnömotoraksı nedeniyle yatırılan ve konservatif yaklaşımla 9. günde iyileşen olguyu ender rastlanması nedeniyle sunduk.

Anahtar kelimeler: Spontan mediastinal amfizem, spontan pnömomediyastinum, spontan pnömotoraks.

GİRİŞ

Spontan pnömomediyastinum (SPM) sıklıkla genç erişkinlerde bronşiyal astmanın sık olmayan bir komplikasyonu şeklinde görülmekle beraber, bilinen presipite edici faktör veya hastalık olmayan sağlıklı bireylerde de görülebilen ender bir klinik durumdur.

SPM astma, marihuana ve kokain gibi narkotik ajan kullanımı, şiddetli öksürük ve kusma, valsava manevrası, vajinal doğum, yoğun egzersiz gibi etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilir (1). Genellikle konservatif yöntemlerle tedavi edilir.

OLGU SUNUMU

24 yaşında erkek hasta öksürük nöbeti sonrası ani başlayan boyun ve sağ göğüs ağrısı şikayetiyle hastanemiz acil servi-

CASE REPORT

ABSTRACT

Spontaneous pneumomediastinum phenomenon is not frequent. However spontaneous pneumothorax accompanying to spontaneous pneumomediastinum is very rare. Pneumomediastinum often regress by itself with conservative treatment modalities but symptom severity and the percentage of pneumothorax are important parameters for the treatment of accompanying pneumothorax. Because of its rarity, we would like to present a pneumomediastinum case who has concomittant spontaneous pneumothorax which developed with sudden neck and pleuritic pain following severe cough and treated successfully by conservative approach in nine days hospital stay.

Key words: Spontaneous mediastinal emphysema, spontaneous pneumomediastinum, spontaneous pneumothorax.

sine başvurdu. Şikayetleri yutkunma ve solunum ile artmaktaydı. Özgeçmişinde herhangi bir kronik hastalık, ilaç veya madde kullanımı yoktu. Fizik muayenesinde vital bulguları stabil ve solunumu rahattı. Boyunda subkutan amfizem vardı ve sağda solunum sesleri azalmıştı. Laboratuvar incelemesinde biyokimyasal ve hematolojik parametreleri normal düzeylerdeydi. Direkt akciğer ve boyun grafilerinde, sağda pnömotoraks, pnömomediyastinum ve servikal amfizem mevcuttu (Resim 1). Bilgisayarlı tomografiyle tanı des-teklendi ve parenkimal patoloji yoktu (Resim 2).

Hastaya yattığı süre içinde oral gıda verilmedi. Parenteral mayii replasmanın yanı sıra analjezik, 1. kuşak sefalosporin ile ampirik profilaktik antibiyoterapi ve aralıklı nazal oksijen tedavisi başlandı. Şikayetleri gerileyen hastanın günlük direkt grafi takiplerinde 3. günde pnömotoraks ve subkutan amfizemde gerileme izlenmesi üzerine oral gıda baş-

İletişim:

Dr. Gültekin Gülbahar

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahi Kliniği

GSM: 0505 335 95 31 • **e-mail:** mdgultekin@gmail.com

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahi Kliniği, Ankara



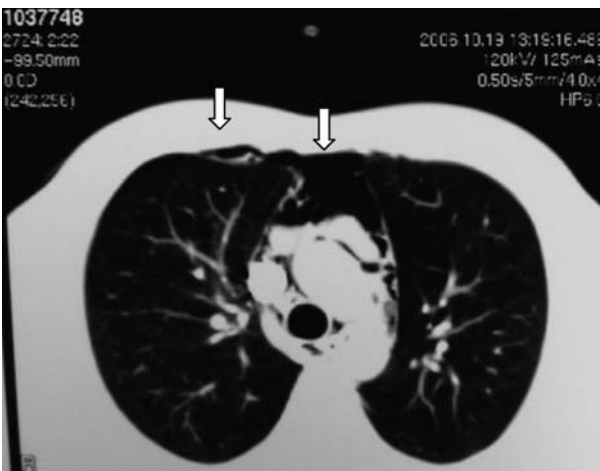
Resim 1— Servikal ve mediastinal amfizemin yanı sıra sağda pnömotoraksın izlendiği servikal grafisi.

landı. Şikayetlerinin tamamen geçmesi üzerine 9. günde sorunsuz taburcu edildi.

TARTIŞMA

SPM, birbirinden farklı çeşitli mekanizmalarla meydana gelebilir. Genellikle, intratorasik basıncın artmasına neden olan herhangi bir faktörün, alveol rüptürüne neden olması ve takiben hava kaçağının vasküler yapıları takip ederek mediastene geçmesi sonucu oluşur (1,2). Alveolar rüptür sonrası açığa çıkan havanın hem mediastene hem de plevraya dekompresyon olarak SPM'un yanı sıra pnömotoraksa neden olması ise oldukça nadirdir.

SPM, hastane kayıtlarının incelemesinde 1/12.000 ile 1/42.000 arasında saptanmıştır (1,3). Tipik olarak genç erkek hastalarda görülür. En sık semptom boyuna veya sırta yayılan retrosternal ağrı, nefes darlığı ve disfonidir (1,3,4).



Resim 2— Aynı hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

Fizik muayenede boyun amfizemi palpe edilmesinin yanı sıra oskültasyonda, 1939 yılında Hamman tarafından tanımlanan ve "Hamman Sign" olarak bilinen, kalbin apeksinde sistol ile senkronize krepatasyonlar duyulabilir (5). Bazen trakeostomi açılmasını gerektirecek şiddette mediastinal basınç artışı olabirse de genellikle SPM olgularında hayatı tehdit edecek bulgular ortaya çıkmaz. Olgumuzda önde gelen semptom, solunumla artan boyun ve göğüs ağrısıydı. "Hamman Sign" ise tespit edilmedi.

SPM tanısında öykü ve fizik muayenenin yanı sıra direkt grafiler çoğu zaman yeterlidir. Pnömomediastinumun gösterilemediği ancak şüphenin devam ettiği olgularda toraks bilgisayarlı tomografisi tanıya yardımcı olabilir. Şüphe durumunda ise kontrast özofagogram ile özofagus perforasyonunun ekarte edilmesi gerekebilir. Konuya yönelik yapılan bir çalışmada %30 olguda, hastalığın tanısının konmasında tek başına direkt grafiler yeterli olmamış, bilgisayarlı tomografiye gereksinim duyulmuştur (6). Hastamızın tanısı öykü ve fizik muayenenin yanı sıra direkt grafilerle konmuş, tanı bilgisayarlı tomografi ile desteklenmiştir.

Şiddetli olgularda trakeotomi gibi cerrahi girişimler gerekebilse de SPM tedavisi genellikle konservatiftir. Pek çok hasta özofagus perforasyonu gibi cerrahi gerektiren nedenler ekarte edildikten sonra ağrı kontrolü ve oksijen tedavisi ile başarıyla tedavi edilir (7).

Bazı hastalarda havanın aynı zamanda plevra yaprakları arasına dekompresyon olması pnömotoraksa neden olabilir. Bir çalışmada 20 yılda tespit edilen 22 SPM olgusundan 6'sında konkomittan pnömotoraks tespit edilmiştir (8). Bu durumda uygulanacak tüp torakostominin hava yolu basıncını ve insizyon etrafındaki subkutan dokudan hava çıkışı ile ciltteki gerginliği azaltacağı ileri sürülmektedir (9). Olgumuz ise, semptomların şiddetli olmaması ve pnömotoraksın düşük yüzdeli olması nedeniyle tüp torakostomi uygulanmaksızın konservatif yöntemlerle başarıyla tedavi edildi.

Sonuç olarak SPM tedavisinde ağrı kontrolü, ampirik antibiyoterapi ve nazal oksijen çoğu zaman yeterlidir. Eşlik eden pnömotoraks durumunda tüp torakostomi uygulanabilir. Ancak düşük yüzdeli ve asemptomatik veya tedaviye cevap veren yüzeysel semptomatik olgularda konservatif yaklaşım da etkili bir tedavi modalitesidir.

KAYNAKLAR

1. Patel A, Kesler B, Wise RA. Persistent pneumomediastinum in interstitial fibrosis associated with rheumatoid arthritis. *Chest* 2000;117:1809-13.
2. Macklin CC, Macklin MT. Malignant interstitial emphysema of the lungs: An interpretation of clinical literature in light of laboratory experiments. *Medicine* 1944;23:281-352.
3. Abolnik I, Lossos IS, Breuer R. Spontaneous pneumomediastinum: a report of 25 cases. *Chest* 1991;100:93-5.
4. Panacek EA, Singer AJ, Sherman BW, Prescott A, Rutherford WF. Spontaneous pneumomediastinum: clinical and natural history. *Ann Emerg Med* 1992;21:1222-7.

5. Hamman L. Spontaneous mediastinal emphysema. *Bull. Johns Hopkins Hosp* 1939;64:1-21.
6. Weissberg D, Weissberg D. Spontaneous mediastinal emphysema. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:885-8.
7. Langwieler TE, Steffani KD, Bogoevski DP, Mann O, Izbicki JR. Spontaneous pneumomediastinum. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:711-3.
8. Kaneki T, Kubo K, Kawashima A, Koizumi T, Sekiguchi M, Sone S. Spontaneous pneumomediastinum in 33 patients: Yield of chest computed tomography for the diagnosis of the mild type. *Respiration* 2000;67:408-11.
9. Eveloff SE, Donat WE, Aisenberg R, Braman SS. Pneumatic chest wall compression. A cause of respiratory failure from massive subcutaneous emphysema. *Chest* 1991;99:1021-3.

DİRENÇLİ HİPERTANSİYON

Resistant Hypertension

Dr. T. Keleş • Dr. Ü. Özdamar

DERLEME

ÖZET

Genel popülasyonda yaklaşık %20 sıklıkta görülen hipertansiyon, önemli bir toplum sağlığı problemi olma özelliğini korumaktadır. Miyokard infarktüsü, inme, periferik vasküler hastalık, kronik böbrek yetersizliği ve kalp yetersizliği için bir risk faktörü olarak önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Çoğu hipertansif hasta bir ya da iki ilaca cevap verirken, hastaların %27'sinde üç ya da daha fazla ilaçla kan basıncı değeri normal sınırlar içinde tutulabilmektedir. Dirençli hipertansiyon, bir tanesi diüretik olmak üzere 3 ya da fazla antihipertansif ilaç için yeterli dozda kullanımına rağmen kan basıncının hedef değerlere ulaşmamasıdır. Çoğu hastada altta yatan neden her zaman gerçek bir direnç değildir. Hasta-tedavi uyumsuzluğu, ofis hipertansiyonu, psödorezistans gibi durumlar mutlaka araştırılmalıdır. Buna benzer yalancı direnç durumları dışlandıktan sonra ise sekonder hipertansiyon mutlaka araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Çoğu zaman nonfarmakolojik tedavi seçeneklerinin yanına farmakolojik tedavinin eklenmesi, kan basıncı değerlerinin istenen sınırlar arasında tutulmasına, mortalite ve morbiditenin azalmasına neden olur.

Hipertansiyon günümüzde toplumlarının %20'sinden fazlasını etkileyen ve en yaygın görülen kronik hastalıktır. Belli topluluklarda endemik olmasına karşın genel olarak yaşla beraber görülme oranı da artmaktadır. Bu oran 70 yaşın üzerinde %60'a kadar ulaşmaktadır (1). Hipertansiyonun kardiyovasküler hastalık, inme, periferik vasküler hastalık, renal yetersizlik ve kalp yetersizliğinin önemli bir nedeni olması, bunun etkin bir şekilde tedavi edilmesini gerektirmektedir (2). Hipertansiyon sınıflaması yıllar içinde değişiklik göstermiş ve en son sınıflamalar Amerika Birleşik Devletlerindeki ulusal birleşik komitenin (JNC) 7. raporu ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin hipertansiyon klavuzunda yayınlanmıştır. Buna göre 140/90 mmHg üzerindeki kan basıncı değerleri hipertansiyon olarak kabul edilmiştir (3).

Hipertansif hastaların ancak %53 kadarında kan basıncı hedef değerlere düşürülebilmektedir. ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) çalışmasında %27 kadar hastada üç yada daha fazla

REVIEW

ABSTRACT

Hypertension, seen in approximately 20% prevalence, remains a major public health problem. It is accepted as an important cause of mortality and morbidity in cardiovascular disease, stroke, peripheral vascular disease, chronic renal insufficiency and heart failure. Although most hypertensive patients give respond to mono or combination therapies, in 27% of patients target blood pressure couldn't be achieved by three or more drugs. Resistant hypertension is defined as resistant when blood pressure that remains above the goal despite taking at least three drugs including a diuretic in adequate doses. In most patients underlying problem is not real resistance. Patient noncompliance with treatment, office hypertension and pseudo hypertension should be required to investigate. Additionally, after excluding these causes, secondary hypertension must always be considered and treated. Most of the time, addition of pharmacological treatments beside non-pharmacological approach would cause a blood pressure values within normal limits and decrease in mortality and morbidity.

ilaçla kan basıncı kontrol edilebilmiştir (4). LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) çalışmasında ise sol ventrikül hipertrofisi saptanan hastalarda kan basıncı kontrolünün ancak %26 oranında sağlanabildiği görülmüştür (5). Böbrek yetersizliği olan hastaların izlendiği AASK (American Study of Kidney Disease and Hypertension) çalışmasında ise bu oran %40'a ulaşabilmektedir (6). Framingham çalışmasında ve NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) verilerinde ise sadece %50 hastada kan basıncı 140/90 mmHg'nın altına indirilebilmiştir (7).

Primer hipertansiyonu olan çoğu hastada yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte 1, 2 yada 3 ilaç ile kan basıncı kontrolü sağlanabilmektedir. Hipertansiyon tedavisinde karşımıza çıkan en önemli sorun dirençli hipertansiyondur. Bir tanesi diüretik olmak üzere en az üç ilacın tolere edilebilen maksimum dozlarına rağmen kan basıncının 140/90 mmHg'nın (kronik böbrek hastalarında ve diyabetiklerde

İletişim:

Uzm. Dr. Telat Keleş

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Kardiyoloji Kliniği

Tel: 0312 291 25 25/4868 • e-mail: drtelatkeles@yahoo.com

Tablo 1— Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Kan Basıncı Sınıflaması

Kategori	Sistolik		Diastolik
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
1. derece hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
2. derece hipertansiyon	160-17	ve/veya	100-109
3. derece hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

130/80 mmHg'nın) altına düşürülemediği durumda dirençli hipertansiyon söz konusudur. Her ilaç uygulanabildiği en yüksek dozda ve en uzun süre ile uygulanmalıdır. İlaç seçimi her hastada bireysel olarak planlanmalıdır. Uygunuz kombinasyonlar ve suboptimal dozlarda kullanım dirençli hipertansiyona katkıda bulunur (7). Prevalansı net olarak bilinmemektedir. Eski çalışmalarda dirençli hipertansiyon oranı %5-20 kadar iken yakın zamanda yapılmış çalışmalarda bu oran daha yüksektir ve %40-50'lere varan oranlar bildirilmektedir (8). Dirençli hipertansif hastaların çoğu yaşlı, obez, böbrek yetersizliği olan ve sol ventrikül konsantrik hipertrofisi bulunan hastalardır. Sistolik kan basıncında direnç diastolik kan basıncında görülen dirençten daha sık karşımıza çıkmaktadır (9). Vücut Kitle İndeksi (VKİ) artışı diastolik kan basıncının kontrolünde güçlük oluşturur. VKİ >25 ise diastolik kan basıncı kontrolü, VKİ >30 ise sistolik kan basıncı kontrolünün zor olduğu Framingham çalışmasından elde edilen bir veridir (9).

ETYOLOJİ

Dirençli hipertansiyon olduğundan şüphelenilen bir kişide öncelikle dirençli gerçek mi yoksa yalancı direnç olup olmadığı araştırılmalıdır. Çünkü birtakım faktörlerin varlığında yalancı dirençten söz edilmektedir (Tablo 2).

Gerçek dirençli hipertansiyonun yalancı dirençten ayırılması için ilk yapılması gereken kan basıncı ölçümünün doğru olarak yapılmasıdır. Hastalar en az 10 dakika kadar istirahat etmeli ve kullanılan manşon ön kol çevresinin 2/3 kadarını kavramalıdır. Özellikle çok obez ya da çok zayıf has-

talarda yanlış manşon kullanılması ölçümlerin yanlış olmasına neden olmaktadır. Kol kalp seviyesinde olmalı ve aktif kasılma durumunda olmamalıdır. Hastanın kafein, sigara gibi maddeleri ölçümden en az 30 dakika önce bırakması gerekmektedir. Ölçümler her iki koldan da yapılmalıdır. Hipertansiyon saptanması durumunda emin olmak için 5 dakika sonra ölçümün tekrarlanması gereklidir (10-12).

Başkabir yalancı direnç nedeni beyaz önlük hipertansiyonudur. Bu durumda klinikte ölçülen kan basıncı, klinik dışında ölçülen değerden daha yüksektir. Sıklıkla orta şiddette hipertansiyona neden olur. Bayanlarda ve daha önce klinikte tansiyon ölçtürmemiş olanlarda daha sık gözlenir. Bu duruma genellikle hedef organ hasarı eşlik etmez. Fakat gerçek dirençli hipertansiyonda sıklıkla hedef organ hasarı vardır. Ofis hipertansiyonu tanısı koyabilmek için ya ofis dışında ölçüm alınmalı ya da 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır (13-15).

Psödohipertansiyon yaşlı hastalarda görülen sık nedenlerinden biride hatalı kan basıncı ölçümlerine neden olan aterosklerotik damar sertleşmesidir. Bu durumda manşon yeterli basınçla şişirilse bile damarda tam kapanma sağlanmadığından distalde nabız alınmasına neden olur. Kan basıncı ölçümleri bu olduğundan daha yüksek çıkar. Bu durumda genellikle hedef organ hasarı eşlik etmez. Ayrıca damar palpe edildiğinde ele sert bir yapı olarak gelir. Ayrımı ancak intraarteryal kan basıncı ölçümü ile yapılır.

Tedaviye uyumsuzluk bir diğer yalancı direnç nedenidir. Hekim-hasta ilişkisi burada önem kazanmaktadır. Dirençli hipertansiyondan şüphelenilen bir hastada mutlaka tedavi ve diyet uyumsuzluğu akla gelmeli ve sorgulanmalıdır. Yeni tanı almış hipertansif hastaların %40'ı ilk yıl içinde tedavilerine devam etmemektedirler. Kalanların ise ancak %40'ı daha uzun süre tedaviye devam etmektedirler (17-19). Tedaviye uyumu artırmak için yan etkisi en az olan; monoterapi şeklinde kullanılabilen, etki süresi uzun olan ilaçlar tercih edilmelidir. Hekim-hasta iletişimi sıklaştırılmalıdır. İlaç seçiminde maliyet etkinliği de göz önünde bulundurulmalıdır (20,21).

Yalancı direnç dışında hipertansiyon tedavisine karşı direnç oluşumunu kolaylaştıran birtakım ilave nedenler vardır (Tablo 3). Günlük yaşam esnasında fazla tuz alınması kısır döngüye yol açarak su tutulması ve volüm artışı ile kan basıncının artışına neden olur (22). Aşırı tuz tüketimi alı-

Tablo 2— Yalancı Direnç Hipertansiyon Nedenleri

- I. Yanlış kan basıncı ölçümü
- II. Beyaz önlük hipertansiyonu
- III. Uygunsuz tedaviler
 - a. İlacın yan etkisinin oluşması
 - b. Yetersiz dozda ilaç alınması
 - c. Uygun olmayan kombinasyonların kullanımı
 - d. Komplike doz şemalarının yapılması
 - e. Psikiyatrik problemlerin olması
 - f. Maliyetin fazla olması
 - g. Kötü doktor-hasta ilişkisi

Tablo 3— Hipertansiyon Tedavisine Direnç Nedenleri

1. İlave ilaçların kullanımı
 - a. NSAİ ilaçlar
 - b. Sempatomimetikler (dekonjestanlar)
 - c. Kokain, amfetamin, diğer uyarıcılar
 - d. Oral kontraseptifler
 - e. Adrenal steroid hormonlar
 - f. Eritropoetin
 - g. Siklosporin and tacrolimus
2. Aşırı alkol kullanımı
3. Volüm fazlalığı
 - a. Aşırı sodyum alımı
 - b. Renal yetersizlik
 - c. Uygunsuz (yetersiz) diüretik kullanımı
4. Eşlik eden diğer durumlar
 - a. Obezite
 - b. Diabetes mellitus
 - c. Yaş
5. Sekonder nedenler
 - a. Renal parankimal hastalık
 - b. Renovasküler hastalık
 - c. Primer aldosteronizm
 - d. Obstructive sleep apne
 - e. Feokromasitoma
 - f. Cushing's sendromu
 - g. Tiroid hastalıkları
 - h. Aort Koarktasyonu

nan diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ) de etkinliğini azaltır. Dirençli hipertansif hastaların çoğunda günlük tuz alımı ortalama 10 gramdır (23). Yirmi dört saatlik idrarda sodyum atılımı vücut tuz yükü hakkında bilgi verir. Güncel bilgiler ışığında hipertansif hastalarda günlük tuz alımı 2.4 gr /gün olmalıdır (24). Zencilerde, böbrek hastalığı olanlarda ve yaşlılarda fazla sodyum alımı ile hipertansiyon tedavisine direnç arasındaki ilişki daha çarpıcıdır (12). İlaç tedavisinin özellikle diüretiklerin yeterli doz ve sürede kullanılmaması kan basıncını istenen değerlere çekmekte güçlük oluşturmaktadır. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), sistemik nazal konjestanlar, kortikosteroidler, eritropoetin, siklosporin, trisiklik antidepresanlar, kokain ve amfetamin gibi birçok ilacın kullanımı ya volüm yükünü arttırarak yada sempatik sistem aktivitesini arttırarak kan basıncında artışa neden olmaktadır. NSAİ ilaç kullanımı kan basıncında ortalama olarak 4-5 mmHg artış yapar (25-26). Bunun yanında aşırı alkol ve sigara tüketimi, obezite, hiperinsülinizm varlığı, uyku apne sendromu gibi eşlik eden diğer durumlar da kan basıncı kontrolünde direnç nedeni olabilir (27).

Obezite ve beraberinde hiperinsülinizm varlığı kardiyak output, periferik direnç ve sempatik aktivite artışına neden olur. Basınç natriüresi mekanizması bozulur. Bu durum artmış anjiyotensin 2 (AT2), aldosteron, insulin direnci, hiperinsülinizm ve adipositlerden salınan mediatörlerle ilişkilidir. İnsülin düzeyi artışı ile ortaya çıkan tuz duyarlılığındaki artış da fizyopatolojiye katkıda bulunur. Kiloda her

%10'luk artış kan basıncında 6.5 mmHg artışa yol açar. Framingham çalışmasındaki yeni hipertansif erkeklerin %78'i, kadınların ise %65'i obezite ile ilişkilidir. Antihipertansif ilaç gereksinimi ile kilo artışı doğru orantılıdır (28-32).

Obstrüktif sleep apne sendromu (OSAS) hipertansiyon gelişme riskini 3 kat artırır. Epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon ile ilişkili gösterilmiştir. Dirençli hipertansif erkeklerin % 96'sında kadınların ise %65'inde uyku apnesi saptanmıştır. OSAS tedavisi ile özellikle gece saatlerinde olan hipertansif ataklar önlenmektedir. Olası mekanizmalar hipoksiye sekonder sempatik aktivite artışı, hiperleptinemi, AT2 ve aldosteron artışı, oksidatif stress ile endotelial disfonksiyonun oluşması ve baroreflaks mekanizmasının bozulduğudur. Uyku apnesi ve obezitenin beraberliğinin sık olması hipertansif etkilerinin aditif olmasına neden olur. Her iki durumda da ortak mekanizma AT2 ve aldosteron artışı ile birlikte vücuttaki sıvı miktarında artışının olmasıdır (33-36).

Sekonder hipertansiyon, dirençli hipertansiyonun önemli ve sık görülen nedenlerindedir. Bu grubun içinde ise en sık görülen renal parankimal hastalıktır (37). Bu durumda gerek kan basıncı kontrolünü sağlamada gerekse ilaç seçiminde kısıtlılık olduğundan kan basıncı kontrolü zorlaşır. NHANES (Health And Nutrition Examination Survey) çalışmasında da hastaların sadece yarısında kan basıncı 140/90 mmHg'nın altına indirilebilmiştir. Renal arter stenozu ikinci sıklıkta görülen sekonder hipertansiyon nedenidir. Hipertansif hastalarda yapılan kateterizasyonda renal arter stenozu sıklığı yaklaşık %20'dir. Çoğunlukla yaşlı ve ateroskleroza olan hastalarda izlenir. Eşlik eden periferik arter hastalığı olması ve sigara içme alışkanlığının varlığı sıklığını artırır. Stenozun ortadan kaldırılması kan basıncı kontrolünü kolaylaştırır (38).

Dirençli hipertansiyona neden olan diğer sekonder nedenler arasında Cushing Sendromu, primer hiperaldosteronizm, feokromasitoma, hiper ve hipoparatiroidizm, akromegali, aort koarktasyonu ve intrakranial tümörler sayılabilir. Klinik olarak dirençli hipertansiyondan şüphelenilen hastalarda mutlaka sekonder hipertansiyon nedenleri araştırılmalıdır.

TEDAVİ

Farmakolojik tedavinin etkili olabilmesi için ilaçların etkin dozlarının ve uygun kombinasyonların kullanılması gerekir. Suboptimal dozlar ve hasta için bireyselleştirilmeyen tedaviler kan basıncı kontrolünde yetersiz kalır. Dirençli hipertansiyon durumunda alta yatan en sık neden volüm fazlalığı olduğu için hastaların tedavilerine diüretik eklenmelidir. Yapılan çalışmalar diüretik tedavisinin eklenmesinin hastaların yaklaşık %60'ında kan basıncı kontrolünde başarı sağladığını göstermiştir. Diüretikler böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilerek kullanılmalıdır. Tiazid grubu diüretiklerin dozu 12.5 mg dan 50 mg'a kadar artırılabilir. Diüretiklerin karşı-

laştırmalı çalışmaları sonucunda klortalidon kullanımının tiazid diüretiklerin kullanımına göre hedef kan basıncına ulaşmada daha etkili olduğu tespit edilmiştir (39-40). Diüretik seçiminde hastanın böbrek fonksiyonları önemlidir. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'dan düşük olan hastalarda loop diüretikler kullanılmalıdır. Kısa etki süresi olan ilaçlar günde 2 kez kullanılarak renin anjiyotensin aldosteron (RAS) sisteminin ribaund aktivasyonu önlenmelidir. Tedaviye başlangıçta biri diüretik olmak üzere diğer antihipertansifler kullanılarak yapılan kombinasyonlarda en az üç ilaç kullanımı önerilmektedir. Sabit uygulamalardan çok hastanın yaşı, eşlik eden metabolik ve vasküler hastalıkları, sosyal koşulları ve ilaçların kullanım kolaylığı dikkate alınarak ilaç seçimi kişiye göre yapılmalıdır. Kombinasyonlar içinde genelde kullanılanlar RAS blokörü, kalsiyum kanal blokörü ve diüretiklerdir. Hedef kan basıncına ulaşamamışsa başka bir ilaç kullanımından önce maksimal doza çıkılmaya çalışmalıdır. Dördüncü ilaç eklenmesi halen gerekli ise, önce beta blokerler sonrasında da alfa blokerler eklenebilir. ACEİ ile ARB kombinasyonu renal fonksiyonlar ve potasyum düzeyleri üzerine olumsuz aditif etkileri ve tek ilaç kullanımına göre kan basıncında çok fazla ek bir düşüş sağlayamadığı için tercih edilmemelidir.

Son zamanlarda spiranolaktonun hipertansiyon tedavisindeki rolü daha iyi anlaşılmıştır. Yüksek olan aldosteron düzeyini düşürerek etki eder. Özellikle obez ve OSAS'lı hastalarda kan basıncı kontrolünde etkilidir. Doz olarak 12.5-25 mg spiranolakton kullanımı yeterlidir. Düşük doz kullanımı yan etkilerinin ortaya çıkmasını azaltmaktadır. Eplerenon da benzer şekilde etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Renal fonksiyonları koruyucu etkisi de bildirilmiştir (41).

Üzerinde halen çalışılan diğer bir ilaç grubu ise endotelin reseptör antagonistleridir. Halen devam eden çalışmalar ışığında antihipertansif etkileri daha iyi anlaşılmaktadır. Genelde hasta tarafından iyi tolere edilirler ve kan basıncında 5-10 mmHg düşüş sağlarlar (42-43).

SONUÇ

Dirençli hipertansiyon, sıklığı giderek artan bir sorun olmakla beraber çoğu hastada altta yatan gerçek bir direncin olup olmadığı araştırılmalıdır. Direkt ilaç tedavisinin artırılması birçok metabolik soruna neden olabileceği gibi volüm kaybına ve aslında koruyucu olan mekanizmaların ters işleyişine neden olabilmektedir. Örneğin volüm kaybının neden olduğu senkop hayat kalitesinin bozulmasına neden olabilir. Bir dirençli hipertansiyon vakası ile karşılaşıldığında mutlaka dikkatli bir araştırma yapılmalı, sık yapılan görüşmelerle kan basıncı kontrolünün gerçekten sağlanıp sağlanmadığı kontrol edilmelidir. Hastane koşullarında kan basıncının hedef değerlere düşüşü sağlanan vakaların çoğunda dışardaki takipleri sırasında kan basıncının tekrar hedef değerlerin üzerine çıktığı görülmüştür. Farmakolojik tedavi her zaman nonfarmakolojik tedavi ile beraber yürü-

tülmelidir. Düzenli egzersiz programları ve kilo kaybı obez hastalarda teşvik edilmelidir. Alınan bütün önlemler halen yüksek olan mortalite ve morbiditeyi düşürme adına birer adım sayılmalı ve yararı göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
4. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
5. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
6. Rahman M, El-Meanawy A, Romanello J. The African American Study of Kidney Disease: do these results indicate that 140/90 mm hg is good enough? *Curr Hypertens Rep* 2005;7:363-6
7. Singer GM, Izhar M, Black HR. Goal-oriented hypertension management: translating clinical trials to practice. *Hypertension* 2002;40:464-9.
8. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005;23:1441-4.
9. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13 (Suppl 1):S3-S10.
10. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355:385-92.
11. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510-26
12. Sarafidis PA, Bakris GL. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2008;10:130-9.
13. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans. A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on

- High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111:697-716.
14. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am J Hypertens* 1995;8:790-8.
 15. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really. *Am J Hypertens* 2001;14:1263-9.
 16. Bayó J, Cos FX, Roca C, Dalfó A, Martín-Baranera MM, Albert B. Home blood pressure self-monitoring: diagnostic performance in white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2006;11:47-52.
 17. Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999;160:31-7.
 18. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005;23:2093-100.
 19. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005;23:2101-7.
 20. Haynes R, Yao X, Degani A, et al. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000011.
 21. Takiya LN, Peterson AM, Finley RS. Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives. *Ann Pharmacother* 2004;38:1617-24.
 22. Graves JW, Bloomfield RL, Buckalew VM Jr. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy. *Am J Med Sci* 1989;298:361-5.
 23. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:805-12.
 24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
 25. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
 26. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000;36:461-5.
 27. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pépin JL. Obstructive sleep apnea syndrome, hypertension and artery. *Presse Med* 2009;38:627-32.
 28. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004;17:904-10.
 29. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Clin Hypertens* 2002;4:393-404.
 30. Morris MJ. Cardiovascular and metabolic effects of obesity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:416-9.
 31. Sarafidis PA. Obesity, insulin resistance and kidney disease risk: insights into the relationship. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:450-6.
 32. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:436-43.
 33. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
 34. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:201-214. RV
 35. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:435-440.
 36. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 24:205-208.
 37. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal Parenchymal Hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996;156:602-11.
 38. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *J Hypertens* 2005;18:619-26.
 39. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.
 40. Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, Bakris GL. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? *Clin Hypertens* 2005;7:354-6.
 41. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831-8.
 42. Nakov R, Pfarr E, Eberle S. Darusentan: an effective endothelin A receptor antagonist for treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:583-9.
 43. Black HR, Bakris GL, Weber MA, et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens* 2007;9:760-9.

