

# ORTADOĞU<sup>®</sup>

# TIP DERGİSİ

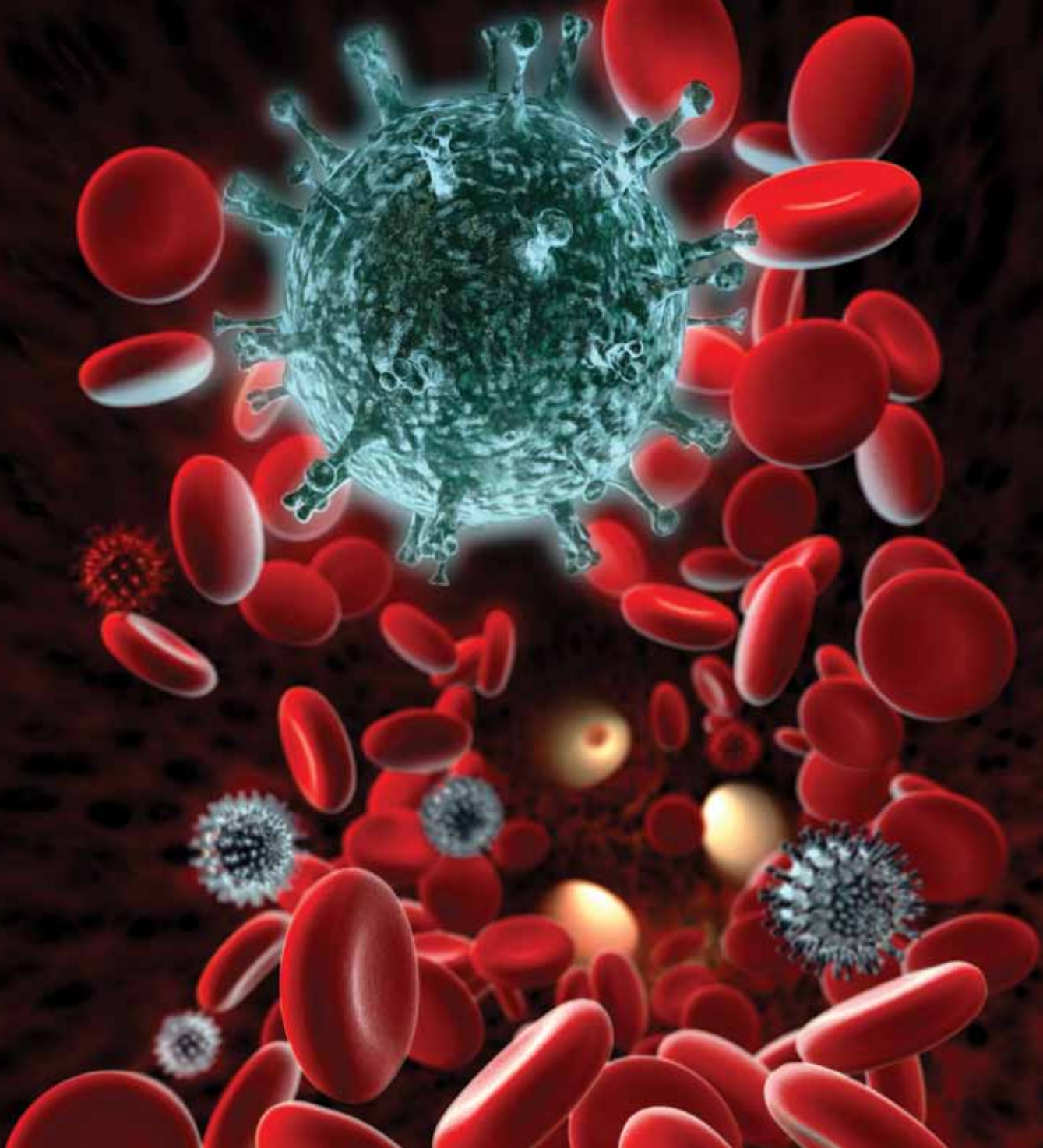
ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL



3 Ayda Bir Yayınlanır  
**Bilimsel Tıp Dergisi**

Aralık 2011, Cilt:3 Sayı:4

ISSN NO : 1309-3630





Merck Serono Onkoloji

MerckSerono



# ORTADOĞU TIP DERGİSİ

## ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

### ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

### EDİTÖR/EDITOR

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

### EDİTÖR YARDIMCILARI/CO-EDITORS

Dr. Mehmet KAYA

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Eyüp ÖZEREN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. İsmail CEYHAN

### YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Levent ARAL

Dr. Akın KAYA

Dr. Metin ORHAN

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Derviş YILMAZ

Dr. Hatice BODUR

Dr. Mitat KOZ

Dr. Metin GÖRGÜ

### İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

adına Dr. Eyüp ÖZEREN

### Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

### Genel Müdür

Aslı ÇALIŞKAN

### Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA

Tel: (0312) 418 40 77 • Faks: (0312) 418 40 67

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com

Baskı: Neyir Tel: (0312) 395 53 00

ORTADOĞU TIP DERGİSİ - ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ARALIK 2011 Cilt:3 SAYI:4 ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 50 TL (4 SAYI)

### EDİTÖRDEN

Değerli arkadaşlar!

Bu sayımızla yayıncılıkta 3.yılımızı tamamladık. Bizi ayakta tutan herkese teşekkürü bir borç bilirim.

Yazarlarımızın üstün desteği, okurlarımızın bizleri teşviki, firmaların önemli katkısı ve teknik heyetin özverili gayretleri ile **ORTADOĞU TIP DERGİSİ**'ni bu yılın sonuna geliştirmiş olarak elbirliği ile getirdik.

Dördüncü yılımızla birlikte Türk Tıp Dizinine girmiş olmayı umuyoruz. Ayrıca yurtdışında başka indekslerde yer almayı amaçlıyoruz ve bu yönde çalışmalarımız devam ediyor. Başka dergilere gönderdiğiniz yazılarınızda ve özellikle yurtdışı yayınlarınızda dergimizde yer almış olan yazılara atıf yaparsanız bundan onur duyarız ve müteşekkir kalırız.

Bu sayımızda siz değerli okurlarımızın karşısına 5 makale, 2 derleme ve 2 vaka sunumu ile çıkıyoruz. Derginin sonunda yazar dizini, yazı dizini ve konu dizini yer almaktadır.

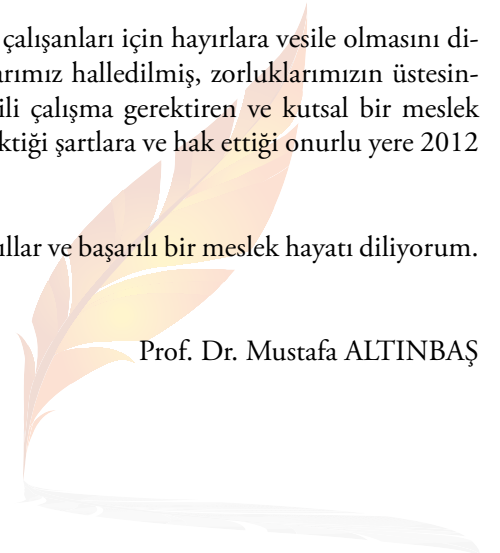
2012 yılında araştırma makaleleri ve ilginç vaka sunumları ile bizleri desteklemeye devam etmenizi bekliyoruz. Tıbbi sorunları, tıbbi bilimsel tartışma konularını okurlarla paylaşabilirsiniz. Dergimizde yayınlanmış olan makale yazarlarına soru yöneltebilir, başka çalışmalarla konuyu destekleyebilir veya karşı duruş sergileyebilirsiniz.

Dergimizde yayınlamayı arzu ettiğimiz bölgesel epidemiyolojik farklılıkları, etyolojik etkenleri, gözlemsel çalışmaları Dergimize gönderebilirsiniz.

2012 yılının bütün sağlık çalışanları için hayırlara vesile olmasını diliyorum. Umarım sorunlarımız halledilmiş, zorluklarımızın üstesinden gelmiş olur. Özverili çalışma gerektiren ve kutsal bir meslek olan hekimlik olması gerektiği şartlara ve hak ettiği onurlu yere 2012 senesinde yaklaşmış olur.

Herkese sağlık dolu nice yıllar ve başarılı bir meslek hayatı diliyorum. Sevgiyle kalın!

Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ



# Arimidex

anastrozol

Farklı  
olmasının  
bir nedeni  
var!



Tıbbi ticari ürünün adı: ARİMİDEX 1 mg film tablet Etkin madde : Anastrozol Her tablette: 1 mg anastrozol içerir. Ticari formun, ambalajın içeriği: PVC/Al blisterde, 28 tablet içeren kutularda. Endikasyon: Hormon-reseptör pozitif postmenopozal kadınlarda erken evre meme kanserinin tedavisinde, Postmenopozal kadınlarda ileri evre meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Dozajı ve uygulama yöntemi: Yetişkinler (Yaşlılar da dahil): Oral olarak günde 1 defa 1 mg kullanılır. Erken evre meme kanserinde tedavinin 5 yıl devam etmesi önerilmektedir. Başlıca yan etkiler ve alınması gereken önlemler: Çok yaygın: Baş ağrısı, sıcak basması, bulantı, saç incelmesi, alerjik reaksiyonlar, deri döküntüsü, eklem ağrısı/serliği, asteni. Yaygın: Anoreksi, hiperkolesterolemi, somnolans, Karpal tünel sendromu, ishal, kusma, alkalen fosfataz, aların aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyelerinde artış, ürtiker, vajinal kuruluk, vajinal kanama. Yaygın olmayan: gama-GT ve bilirubin seviyelerinde artış, hepatit, ürtiker, Seyrek: Eritema multiforme, anafilaktoid reaksiyonlar, letik parmak, Bilinmiyor : Stevens-Johnson sendromu, anjiyoödem. Başlıca etkileşimleri, geçimsizlikleri: Sitokrom P450 aracılığı ile klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olması beklenmemektedir. Arimidex ile birlikte yaygın olarak kullanılan diğer ilaçları da alan hastalarda, klinik olarak anlamlı etkileşimler olmadığı görülmüştür. Bisfosfonatlarla klinik olarak önemli bir etkileşim yoktur. Estrojen içeren tedaviler, Arimidex'in farmakolojik etkisini ortadan kaldıracığından Arimidex'le beraber uygulanmamalıdır. Tamoksifen, ile birlikte uygulanmamalıdır, bu Arimidex'in farmakolojik etkisini azaltabilir. Kontrendikasyonlar, uyarılar ve ürün kullanılırken dikkat edilmesi gereken durumlar: Premenopozal kadınlarda, gebelikte veya laktasyonda, ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 20 ml/dak.'dan daha az), orta şiddetli veya ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda, anastrozole veya Arimidex'in formülünde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen ağır duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Çocuklarda emniyeti ve etkisi saptanmadığından kullanımı önerilmez. Osteoporozu olan veya osteoporoz gelişmesi açısından yüksek risk altında olan hastalar kemik mineral yoğunluklarını, hem tedaviye başlarken hem de tedavi süresince belirli aralıklarla ölçtürmelidirler. Anastrozolun, LHRH analogları ile kullanımı ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Bu ürün laktüoz içerir. Kalıtsal olarak nadir galaktoz intolerans problemi olan Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Gebelik dönemi: Gebelik kategorisi X'dir. Laktasyon dönemi: Hamilelerde veya emziren kadınlarda kontrendikedir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini azaltmaz. Buna rağmen Arimidex kullanımı ile asteni ve uyku hali rapor edildiğinden, araç veya makine kullanırken böyle semptomlar olursa dikkat etmek gerekir. Doz aşımı: Arimidex'in hayatı tehdit edecek semptomların oluşmasına sebep olabilecek tek kullanımık doz saptanmamıştır. Saklama koşulları: 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Orijinal ambalajında saklayınız. Raf ömrü: 60 ay. Sosyal güvenlik kurumları tarafından geri ödemesi yapılmaktadır. Üretim yeri: AstraZeneca UK Ltd, Marlowesfield İngiltere Ruhsat sahibi: AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza, B Blok Kat 4, Levent – İstanbul. Ruhsat tarihi ve numarası: 10.03.2000 –107/59 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Reçete ile satılır. KDV dahil perakende satış fiyatı: 66,38 TL (Kasım 2011). Güncel KUB'un Sağlık Bakanlığı tarafından onay tarihi: 25.11.2010

ONK-10-158-Eylül 2011

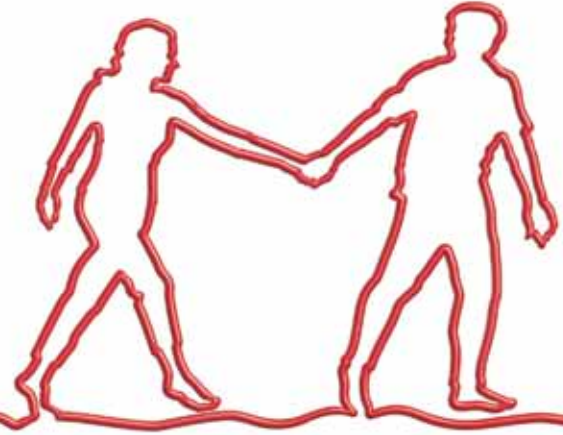
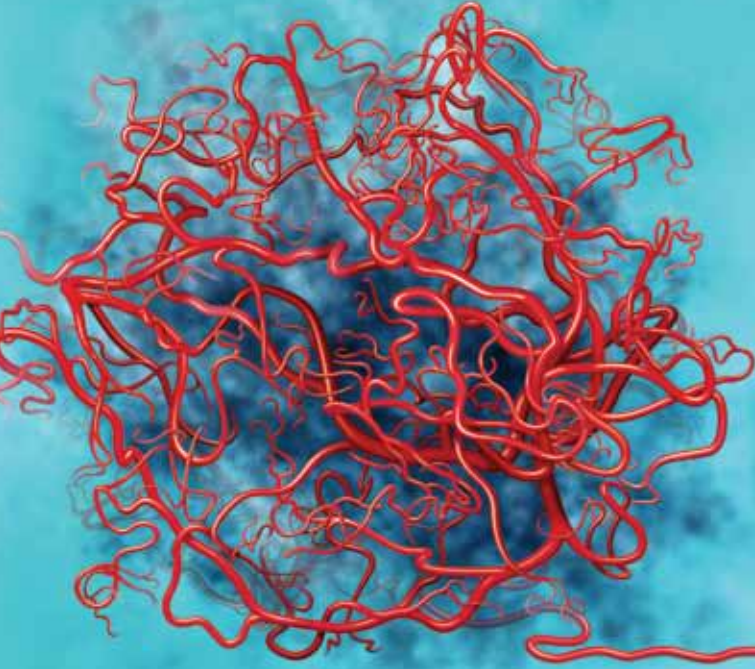


 AstraZeneca  
**ONKOLOJİ**  
www.astrazeneca.com.tr

Dr. Hakan AKBULUT  
Dr. Ramazan AKDEMİR  
Dr. İstemihan AKIN  
Dr. Mehmet Ali AKKUŐ  
Dr. Murat ALPER  
Dr. Ömer ANLAR  
Dr. Sadık ARDIÇ  
Dr. Ali ATAN  
Dr. Metin AYDIN  
Dr. Mehmet Deniz AYLI  
Dr. Ömer BAŐAR  
Dr. Murat BAVBEK  
Dr. Fahri BAYRAM  
Dr. Aydın BİLGİN  
Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER  
Dr. Mustafa CENGİZ  
Dr. Harika ÇELEBİ  
Dr. Mustafa ÇETİN  
Dr. S. Selçuk ÇOMOĐLU  
Dr. Tuncay DELİBAŐI  
Dr. Birol DEMİREL  
Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ  
Dr. Nesrin DİLBAZ  
Dr. Murat DURANAY  
Dr. Őamil ECİRLİ  
Dr. Salim ERKAYA  
Dr. Hamit ERSOY  
Dr. Ertuğrul ERTAŐ  
Dr. Faysal GÖK  
Dr. Erol GÖKA  
Dr. Ülker GÜL  
Dr. Hamit HANCI  
Dr. Hikmet HASİRİPİ  
Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU  
Dr. Levent İNAN  
Dr. Defne KALAYCI  
Dr. Sefa KAPICIOĐLU  
Dr. YaŐar KARAASLAN  
Dr. Alp KARADEMİR  
Dr. Mustafa KARAOĐLU

Dr. Erkan KAPTANOĐLU  
Dr. Fahrettin KELEŐTEMUR  
Dr. Muzaffer KIRIŐ  
Dr. Hakan KORKMAZ  
Dr. Faruk KÖSE  
Dr. Tankut KÖSEOĐLU  
Dr. Hakan KULAÇOĞLU  
Dr. Öner ODABAŐ  
Dr. Abdurrahman OĐUZHAN  
Dr. İlker ÖKTEN  
Dr. KürŐat Murat ÖZCAN  
Dr. Ali ÖZDEK  
Dr. Cihan ÖZTOPÇU  
Dr. Adnan ÖZTÜRK  
Dr. Faruk ÖZTÜRK  
Dr. Figen ÖZTÜRK  
Dr. AŐşenur PAÇ  
Dr. Yavuz PEKSARI  
Dr. Sinan SARICAOĐLU  
Dr. Hikmet SARIKATIOĐLU  
Dr. İbrahim Serdar SERİN  
Dr. Dilek ŐENEN  
Dr. İrfan TAŐTEPE  
Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU  
Dr. Sualp TURAN  
Dr. Hakan TÜRKÇAPAR  
Dr. Ahmet UÇANER  
Dr. Kemal ÜRETEN  
Dr. Mehmet Emin ULUDAĐ  
Dr. Vasfi ULUSOY  
Dr. Bülent YALÇIN  
Dr. AŐşe Filiz YAVUZ  
Dr. Ekrem YETER  
Dr. Metin YILDIRIMKAYA  
Dr. Nezih YILMAZ  
Dr. Sinan YOL  
Dr. Tahir YOLDAŐ  
Dr. Osman YÜKSEL  
Dr. Nurullah ZENGİN

# Anjiyogenezi durdurun



## Sağkalımı artırın

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde sağkalımı artırdığı kanıtlanmış ilk anti-anjiyojenik tedavi<sup>1</sup>

# ALTUZAN<sup>®</sup>

bevasizumab



Anjiyogenez  
inhibisyonunda lider

Referans: 1. Pohl et al. Oncology 2008 Apr 15;22(4):456-62.

ALTUZAN<sup>®</sup> 400 mg / 16 ml ve 100 mg / 4 ml Konsantré infüzyon çözeltisi - Kısa Prospektüs Bilgisi

**Formülü:** Her bir flakon 16 ml'lik çözelti içinde 400 mg bevasizumab veya 4 ml'lik çözelti içinde 100 mg bevasizumab içerir. **Endikasyonları:** ALTUZAN (bevasizumab), 5-florourasil/folinik asit veya 5-florourasil/folinik asit/irinotekan ile kombine olarak metastatik kolon ve metastatik rektum kanserinin birinci basamak tedavisinde kullanılır. Daha önceki basamaklarda bevasizumab'ın kullanılmadığı durumlarda 5-florourasil/folinik asit veya 5-florourasil/folinik asit/irinotekan ile kombine olarak ikinci ve sonraki basamaklarda kullanılır. **Özellikleri:** ALTUZAN, insan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur. VEGF'nin biyolojik aktivitesini nötralize ederek tümörlerin damarlanmalarını ve dolayısı ile tümörlerin büyümelerini yavaşlatır. Metastatik hastalığın ilerlemesi inhibe edilmiş ve mikrovasküler geçirgenlik azaltılmıştır. **Kontrendikasyonları:** ALTUZAN'ın içerdiği herhangi bir maddeye, Chinese hamster over hücreli ürünlerine veya diğer rekombinant insan veya humanize edilmiş antikorlara aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. ALTUZAN tedavi edilmemiş Santral Sinir Sistemi (SSS) metastazları bulunan hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Metastatik kolon veya rektum kanserli hastalar ALTUZAN ve kemoterapi ile tedavi edildiklerinde gastrointestinal perforasyon gelişme riski artabilir. ALTUZAN'ın yanı sıra ilaçların olumsuz etkileyeceği. Beş klinik çalışmada yalnız kemoterapi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında kemoterapi ile kombine olarak ALTUZAN verilen hastalarda serebrovasküler olay, geçici iskemik atak ve miyokard enfarktüsünü içeren arteriyel tromboembolizm olaylarının görülme sıklığı daha yüksek olmuştur. Metastatik kolon veya rektum kanserli hastalarda tümörle ilişkili kanama riski artmış olabilir. **GEBELERDE KULLANILMAMALIDIR.** Yan Etkiler: En sık görülen advers etkiler: Gastrointestinal perforasyonları, hemoraji, arteriyel tromboembolidir. ALTUZAN'ın kemoterapi ile birlikte veya kemoterapisiz alan hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda en sık gözlenen yan etkiler asteni, iştah, bulantı ve non-spesifik ağrıdır. İlaç Etkileşimleri: Çalışma AVF2107g'de, IFL'yi (Irinotekan/5-Florourasil/Lökovorin) tek başına alan hastalardaki ve ALTUZAN ile kombine olarak alan hastalardaki irinotekan konsantrasyonları benzer olmuştur. Başka antineoplastik ajanlar ile formal ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, mevcut veriler bevasizumabin, 5-florourasil, karboplatin, paklitaksel ve doksorubisinin farmakokinetiklerini etkilemediğini düşündürmektedir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Önerilen ALTUZAN dozu, her 14 günde bir intravenöz infüzyon şeklinde verilen 5 mg/kg vücut ağırlığı dozudur. **DONDURMAYIN, ÇALKALAMAYIN.** Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır. **Yasal kategorisi:** Recete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güney Plaza Eski Büyükdere Asfaltı No:17/A, 34398 Maslak / İstanbul Tel: (212) 366 90 00 Üretim Yeri: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre İlsansı ile Genentech Inc., Güney San Fransisko, ABD'de üretilmiştir. **Ticari Şekli:** ALTUZAN ROCHE 400 mg / 16 ml konsantré infüzyon çözeltisi, 22.12.2005 - 118/94, ROCHE 100 mg / 4 ml konsantré infüzyon çözeltisi, 22.12.2005 - 118/92 Prospektüs Onay Tarihi: 31.07.2007 ALTUZAN 400 mg / 16 ml konsantré infüzyon çözeltisi %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi: 2.837,75 TL / 02.04.2009 ALTUZAN 100 mg / 4 ml konsantré infüzyon çözeltisi %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi: 731,01 TL / 02.04.2009 www.roche.com.tr

# İÇİNDEKİLER

## INDEX

### **EDİTÖRDEN**

### **Orijinal Makale (Original Article)**

#### **METASTATİK MEME KANSERİ HASTALARINDA, PRİMER TÜMÖR VE METASTAZDA HORMON RESEPTÖR VE HER-2 EKSPRESYON DEĞİŞİKLİKLERİ.....162**

HORMON RECEPTOR AND HER-2 STATUS DISCORDANCE BETWEEN PRIMARY AND METASTATIC LESIONS IN METASTATIC BREAST CANCER

Semiha URVAY, Dilşen ÇOLAK, Mustafa ALTINBAŞ, Ata Türker ARIKÖK, G. İnanç İMAMOĞLU, Ünsal HAN, İlhan HACİBEKİROĞLU, Uğur ERSOY, Berkant SÖNMEZ

#### **OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN KAROTİD ARTERLER ÜZERİNE ETKİSİ.....168**

CAROTID ARTERY ON THE EFFECT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Mustafa Fatih ERKOÇ, Ahmet Bilal DOSTBİL, Hakan İMAMOĞLU, Emrah GÜNEY

#### **PERCUTANEOUS CLOSURE OF SMALL TO MODERATE VENTRİCULAR SEPTAL DEFECTS:**

#### **EARLY CLINICAL AND PROCEDURAL RESULTS.....173**

PERKÜTAN VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT KAPATILMASI: ERKEN DÖNEM KLİNİK VE İŞLEMSEL SONUÇLAR

Ramazan AKDEMİR, Yüksel KAYA, Hüseyin GÜNDÜZ, Sani MURAT, Orhan BULUT, İbrahim KOCAYİĞİT,

M. Bülent VATAN, M. Akif ÇAKAR, Mehmet DOĞAN, Ekrem YETER, Harun KILIÇ, Mustafa Tark AĞAÇ, Zeydin ACAR

#### **BEYİN CERRAHİSİNDE GÜNÜBİRLİK CERRAHİ UYGULAMALAR VE SONUÇLARIMIZ.....177**

THE RESULTS OF AMBULATORY SURGERY IN NEUROSURGICAL PRACTICE

Yahya Cem ERBAŞ, Erdal Reşit YILMAZ, Hüseyin Hayri KERTMEN, Ahmet Metin ŞANLI,

Habibullah DOLGUN, Bora GÜRER, Numan ÖZÇAMUR, Şükrü ÇAĞLAR

#### **OFTALMİK PATOLOJİ İSTATİSTİĞİ.....181**

OPHTHALMIC PATHOLOGY STATISTICS

Ömer Faruk RECEP

### **Derleme (Review)**

#### **DEVELOPING COMPREHENSIVE CARDIAC REHABILITATION PROGRAMS-REVIEW.....186**

KAPSAMLI KALP REHABİLİTASYONU PROGRAMLARININ GELİŞTİRİLMESİ

Cengiz AKALAN, Mitat KOZ, Robert SCALES, Mehmet İLERİ

#### **BEHÇET HASTALIĞINDA OKÜLER BULGULAR VE TEDAVİDE YENİLİKLER.....191**

OCULAR FINDINGS AND NEW APPROACHES IN BEHCET'S DISEASE

Yıldız ÖZDEMİR, Gülcan KURAL

### **Vaka Sunumu (Case Report)**

#### **İNGUİNAL HERNİ İLE EŞ ZAMANLI PRİMER TESTİKÜLER LENFOMA:OLGU SUNUMU.....198**

PRIMARY TESTICULAR LYMPHOMA SYNCHRONIZED WITH INGUINAL HERNIA : A CASE REPORT

Hakan BULUŞ, Ahmet Murat KOYUNCU, Ali COŞKUN

#### **ERTAPENEM TEDAVİSİNE BAĞLI EPİLEPTİK NÖBET GELİŞEN, SANTRAL SİNİR**

#### **SİSTEMİ HASTALIĞI OLMAYAN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTASI.....201**

SEIZURES IN A PATİENT WITH CHRONIC RENAL FAILURE WITHOUT CENTRAL NEURAL SYSTEM DISORDER DUE TO ERTAPENEM TREATMENT

Burak UFLAZ, Bahar BEKTAN, Salih CESUR, Nilgün ALTIN, Mehmet DENİZ AYLI, İrfan ŞENCAN

### **Dergi Yazım Kuralları (Instruction)**

# mRCC'de 2 yılın üzerinde genel sağkalım\*



\* Metastatik Renal Hücreli Karsinom

\*mRCC tedavisinde interferon ile karşılaştırıldığı 1. basamak çalışma

Referans:  
1. Hutson TE. Expert Rev Anticancer Ther. 2008;8(11):1723-1731.

#### SUTENT® 12.5, 25 ve 50 mg KAPSÜL

**FORMÜLÜ:** Her kapsül 12.5 mg, 25 mg ve 50 mg sunitinib (malat) içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Sunitinib malat, protein-tirozin kinaz inhibitörüdür. Tümör gelişimi, patolojik anjiyogenez ve kanserin metastatik progresyonunda etkili olan çoklu reseptör tirozin kinazları eş zamanlı olarak inhibe eden küçük bir moleküldür. **FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ:** Sunitinib ağızdan uygulanması takiben genel olarak doz sonrası 6-12 saat (Tmax) içinde maksimum konsantrasyona (Cmax) ulaşmak suretiyle tamamen emilir. Yıyeceklerin sunitinibin biyoyararlanımına hiçbir etkisi yoktur. Sunitinib ve primer aktif metabolitinin in vitro tayinlerde konsantrasyondan bağımsız olarak plazma proteinine bağlanma derecesi sırasıyla %95 ve %90 olmuştur. Sunitinib asil olarak, bir sitokrom P450 enzimi olan ve primer aktif metabolitini üreten CYP3A4 tarafından metabolize olur ve bu metabolit tekrardan CYP3A4 tarafından metabolize edilir. **ENDİKASYONLAR:** SUTENT® imatinib mesilat tedavisine dirençli veya intoleran anorektik ve/veya metastatik gastrointestinal stromal tümörlerin (GIST) tedavisinde ve ilerlemiş ve/veya metastatik renal hücreli karsinom (mRCC) tedavisinde endikedir. **KONTRENDİKASYONLAR:** Sunitinib malat veya SUTENT® kapsülleri bileşenlerinden herhangi birine aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR / ÖNEMLER: Cilt ve dokular:** İlaç rengine (sarı) bağlı ciltte renk değişimi hastaların yaklaşık %30'unda yaygın olarak görülen tedaviye bağlı advers bir olaydır. Hastalar aynı zamanda SUTENT® ile tedavi boyunca saç veya ciltte depigmentasyon olabileceği konusunda uyarılmalıdır. **Gastrointestinal olaylar:** Mide bulantısı, diyare, stomati, dispepsi ve kusma tedaviye bağlı olarak en çok rapor edilen gastrointestinal olaylardır. **Hemoraji:** GIST'li hastaların yaklaşık %2'sinde tedaviye bağlı tümör hemorajisi meydana gelmiştir. Diğer solid tümörli hastalarda tümör hemorajisi görülmüştür. Solid tümörli hastaların %8'inde tedaviye bağlı burun kanaması bildirilmiştir. Bu olayların hiçbirisi ciddi değildir. **Hipertansiyon:** Solid tümörli hastaların yaklaşık %16'sında tedaviye bağlı hipertansiyon bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonuna yaklaşık %2.7'sinde SUTENT® dozu azaltılmış veya geçici olarak artilmiştir. Bu hastaların hiçbirinde SUTENT® ile tedaviye son verilmiştir. **Hematoloji:** Hastaların sırasıyla %13.1 ve %0.9'unda Derece 3 ve 4 şiddetinde, azalmış müklet nötrofil sayı bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %4 ve %0.5'inde Derece 3 ve 4 şiddetinde azalmış trombosit sayısı bildirilmiştir. Yukarıda adı geçen olaylar kümülatif değil, tipik olarak reversibl olup genellikle tedaviye son vermesi gerektirmemiştir. SUTENT® ile tedavi gören hastalarda, her tedavi kürünün başlangıcında tam kan sayımı yapılmalıdır. **Kardiyovasküler:** SUTENT® ile tedavi gören GIST'li hastaların yaklaşık %2'sinde, mRCC'li hastaların %4'ünde ve placebo ile tedavi gören hastaların %2'sinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) normalin en düşük sınırının altında veya %20 üstünde azalmalar olmuştur. LVEF'deki bu düşüşler düzenli bir ilerleme arz etmeyip, daha çok tedavinin devamında yitilme göstermiştir. **Pulmoner emboli:** SUTENT® kullanan solid tümörli hastaların yaklaşık %1.1'inde tedaviye bağlı pulmoner emboli bildirilmiştir. Bu olayların hiçbirisi hastanın SUTENT® ile tedavisine son verilmesine sonuçlanmamıştır; ancak bazı vakalarda doz azaltılmış veya tedaviye geçici olarak ara verilmiştir. **Pankreatik fonksiyon:** SUTENT® kullanan çeşitli solid tümörli hastalarda serum lipaz ve amilazda artışlar görülmüştür. Lipaz seviyelerindeki artışlar geçici olmuştur. Solid tümörli hastaların %0.4'ünde pankreatit görülmüştür. Eğer pankreatit semptomları mevcutsa, hastalar uygun bir tıbbi takip altında olmalıdır. **Gebelik ve Laktasyonda Kullanım:** Gebelik Kategorisi: D. Potansiyel yaran fetüse olan potansiyel riski doğrulamıyorsa, SUTENT® gebelik esnasında veya yeterli doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda kullanılmamalıdır. İlaç gebelik esnasında kullanılacak olursa veya ilacın kullanımı sırasında hasta gebe kalacak olursa, fetüse olabilecek potansiyel tehlike konusunda hasta uyarılmalıdır. **Çocuk doğurma çağındaki kadınlara:** SUTENT® tedavisi sırasında gebe kalınma konusunda uyarılmalıdır. İlaçların gebelikte insan sütünne geçmesi ve emziren bebekler üzerinde ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle SUTENT® tedavisi sırasında emzirmeye ara verilmelidir. **Araç ve Makine Kullanmaya Etkisi:** Araç veya makine kullanımına etkisi üzerinde bir çalışma yapılmamıştır. **Hastalar SUTENT® ile tedavi sırasında baş dönmesi olabileceği konusunda uyarılmalıdır. YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Solid tümörli hastaların SUTENT® tedavisi ile ilişkili tedaviye bağlı en önemli ciddi advers olaylar arasında pulmoner emboli (%1), trombotisopteni (%1), tümör hemorajisi (%0.9), febril nötrojeni (%0.4) ve hipertansiyon (%0.4) sayılabilir. Yorgunluk, diyare, bulantı, stomati, dispepsi ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklar, ciltte renk değişikliği, disgezi ve anoreksi tedaviye bağlı en yaygın olarak (%20'sinde) görülen her dereceden advers olaylardır. Yorgunluk, hipertansiyon ve nötrojeni tedaviye bağlı en yaygın Derece 3 maksimum şiddetli advers olaylardır ve lipaz artışı solid tümörli hastalarda en sık meydana gelen Derece 4 maksimum şiddetli tedaviye bağlı advers olaydır. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Tedavi renal hücreli karsinomda ve GIST'de tecrübeli bir hekim tarafından başlatılmalıdır. Önerilen SUTENT® dozu, 4 hafta kesintisiz günde 50 mg ağızdan alınarak ve daha sonra iki hafta ara vermek suretiyle 6 haftalık kürü tamamlayacak şekilde, 12.5 mg'lık artışlardaki doz modifikasyonları bireysel güvenilirlik ve tolerabiliteye bağlı olarak uygulanabilir. Günlük dozlar 25 mg'in altına düşmemeli ve 75 mg'i geçmemelidir. Demografik verilerin popülasyon farmakokinetik analizi; yaş, vücut ağırlığı, kreatinin klirensi, ırk, cinsiyet veya ECOG skoru için doz ayarlamalarının gerekli olmadığını göstermektedir. SUTENT®, aç karına veya yemekle beraber alınabilir. Bir doz atlıyorsa hastaya ilave doz verilmemelidir. Hasta bir sonraki gün önerilen normal doz ile devam etmelidir. **İLAC ETKİLEŞİMLERİ:** Rifampisin gibi kuvvetli CYP3A4 induktörleri ile birlikte SUTENT® kullanan hastalarda dozun 12.5 mg'lık miktarlarla (günde 75 mg'a kadar) artırılması gerekebilir. SUTENT®'in CYP3A4 sınıfından diğer induktörleri (örn., deksametazon, fentanil, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital veya St. John's Wort olarak da bilinen Hypericum perforatum) ile birlikte uygulanması sunitinib konsantrasyonlarını azaltabilir. Klinik yanıt ve tolerabilite dikkate alınmalıdır. Ketokonazol gibi CYP3A4 sınıfından inhibitörleri ile birlikte SUTENT® kullanan hastalarda tolerabilite ve/veya klinik yanıtı bağlı olarak SUTENT® dozları azaltılması gerekebilir. CYP3A4'ü indükleyici veya inhibe edici potansiyeli çok düşük olan veya hiç olmayan alternatif eszamanlı ilaç seçimi dikkate alınmalıdır. **DOZ ASIMI:** SUTENT® kullanımına bağlı akut doz asımı görülmemiştir. SUTENT® kullanımında doz asımı için spesifik bir antidot yoktur ve doz asımı tedavisi için genel destek tedavisi gerektirir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. **TICARI TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MÜTEVAZİ:** SUTENT® 12.5 mg kapsül, 28 kapsül içeren Al/PVC/Aclar blisterlerde, SUTENT® 25 mg kapsül, 28 kapsül içeren Al/PVC/Aclar blisterlerde, SUTENT® 50 mg kapsül, 14 kapsül içeren Al/PVC/Aclar blisterlerde. **PIYASADA MEVCUT FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ:** SUTENT® 12.5 mg, 25 mg ve 50 mg kapsül. **PERAKENDE SATIŞ FİYATI (KDV dahil):** 12.5 mg için 2.905,73 TL (Nisan 2009); 25 mg için 5.782,70 TL (Nisan 2009); 50 mg için 5.782,70 TL (Nisan 2009). **Ruhsat Tarihi:** 06.12.2007 (12.5 ve 25 mg kapsül); 18.02.2008 (50 mg kapsül). **Ruhsat No:** 123/70 (12.5 mg kapsül); 123/71 (25 mg kapsül); 124/18 (50 mg kapsül) **Ruhsat Sahibi:** PFIZER İLAÇLARI LTD.ŞTİ 34347 Ortaköy İSTANBUL Üretici Firma: Pfizer Italia S.r.l. 63046 Ascogli Piceno (ITALYA). **Onay Tarihi:** 20.11.2009. Doktor danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajında saklayınız. Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.pfizer.com.tr



## Metastatik Meme Kanseri Hastalarında, Primer Tümör ve Metastazda Hormon Reseptör ve HER-2 Ekspresyon Değişiklikleri

*Hormon Receptor and Her-2 Status Discordance Between Primary and Metastatic Lesions in Metastatic Breast Cancer*

Semiha URVAY<sup>1</sup>, Dilşen ÇOLAK<sup>1</sup>, Mustafa ALTINBAŞ<sup>1</sup>, Ata Türker ARIKÖK<sup>3</sup>, G. İnanç İMAMOĞLU<sup>1</sup>, Ünsal HAN<sup>2</sup>, İlhan HACİBEKİROĞLU<sup>1</sup>, Uğur ERSOY<sup>1</sup>, Berkant SÖNMEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Patoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Patoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:21.11.2011

Kabul Tarihi:21.12.2011

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada metastatik meme kanseri olgularında primer ve metastaz bölgesinden yapılan biyopsilerde hormon reseptör ve HER-2 ekspresyon değişikliklerinin incelenmesi ve bu konudaki literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem ve Gereçler:** Kliniğimize Mart 2008 ile Ekim 2011 tarihleri arasında meme kanseri tanısıyla başvuran 242 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Primer ve metastaz bölgesinden biyopsisi olan hastaların dosyaları hormon reseptör ve HER-2 ekspresyon değişiklikleri açısından gözden geçirildi

**Sonuçlar:** Kliniğimizde belirtilen tarihler arasında meme kanserli 275 hastanın takip ve tedavisi uygulanmıştı. Bu hastalardan 34 tanesi metastatik olup, 17 tanesinde hem primer, hem metastaz bölgesinden doku tanısı mevcuttu. Primer ve metastaz bölgesinden immunhistokimyasal boyama yapılan hastaların 12'sinde östrojen reseptörü, 9'unda progesteron reseptörü ve 9'unda HER-2 sonucu mevcuttu. Östrojen reseptörü çalışılan 12 hastanın 8'inde östrojen reseptörü primer ve metastazda benzer iken, 4'ünde (% 33) değişikliğe uğramıştı. Progesteron reseptörü 9 hastanın 4'ünde benzer olup, 5'inde (% 55) değişikliğe uğramıştı. HER-2 durumu değerlendirilen 6 hastanın 4'ünde sonuç benzerken 2 hastada (% 33) değişikliği gözlemlendi.

**Tartışma:** Meme kanserinde tedavi seçiminde hormon reseptör ve HER-2 durumu önem taşımaktadır. Literatürde metastatik hastalıkta hormon reseptör ve HER-2 ekspresyonunun değiştiğini gösterir çalışmalar mevcuttur. Takipte metastazı gelişen hastalarda metastazdan biyopsi tekrarı, en uygun tedavinin belirlenmesinde önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, metastaz, ER, PR, HER-2, diskordans.

### Abstract

**Aim:** In this study, we aim to evaluate differences in estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 expression in metastatic breast cancer patients on the tissue samples of primary and metastatic lesions

**Material and Methods:** In this study, we reviewed the records of our breast cancer patients between March 2008 and October 2011. The records of patients with metastatic breast cancer whose tissue samples both from primary and metastatic sites were available were included in the study.

**Results:** Analysis was made on 13 patients with metastatic breast cancer whose estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2 status were known both on the tissue samples of primary and metastatic lesions. Among 12 patients with known estrogen receptor expression on both primary and metastatic lesions, %33 (n=4) showed discordance. Progesterone receptor expression on both primary and metastatic lesions was changed 5 of 9 patients (55%) Among 9 patients with known HER-2 expression on both primary and metastatic lesions, 22% (n = 2) showed discordance on HER-2 expression.

**Discussion:** As these discordant results make changes in treatment decision, a biopsy of the metastatic lesion could be recommended in patients with metastatic breast cancer when feasible. Larger series are needed to identify the potential effect of prior therapies and site of metastasis on discordant results.

**Keywords:** Breast cancer, metastazis, ER, PR, HER-2, discordans.

## Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite olup insidansı giderek artmakta, erken tanı yöntemleri ve tedavideki gelişmeler ile sağkalım süreleri uzamakta, kronik bir hastalık olarak kabul görmektedir. Meme kanseri tek bir başlık altında toplanmasına rağmen farklı biyolojik davranış gösteren alt grupları olup, prognoz ve tedavi seçenekleri bakımından heterojen bir hastalık olarak kabul edilebilir. Östrojen reseptörü (ER), Progesteron reseptörü (PR) ve c-ERBB2 (HER-2/neu) belirteçleri meme kanserinde önem taşıyan hem prediktif hem prognostik faktörlerdir. Halen meme kanseri Luminal A, Luminal B, normal-like, bazal ve HER-2 pozitif grup olarak sınıflandırılmaktadır (1). Her bir alt grupta tümörün gen ekspresyon paterni, prognozu ve kemoterapi duyarlılığının farklı olduğu gözlenmiştir. Östrojen reseptörü taşıyan karsinomlar luminal tipe uymakta ve iyi prognoz gösterip antiöstrojen tedaviden yüksek oranda yarar görmektedir (1). Bazal hücre benzeri grubun % 95'i ER negatiftir ve % 91'i yüksek derecedir (2). Bazal hücre benzeri grup aynı zamanda "triple" negatif (ER-, PR-, ve HER-2-) meme kanser fenotipine sahiptir (2).

Tedavi seçenekleri tümörün büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı gibi klasik TNM sınıflaması ile birlikte hastanın yaşı, menapoz durumu, ve tümörün moleküler-biyolojik karakterine göre şekillenir. Meme kanserinde sitotoksik kemoterapilerin yanında hormon reseptör ve HER-2'yi hedefleyen tedaviler önemli bir rol oynamaktadır (3).

Meme kanserlerinin % 55'i ER ve PR'yi beraber sentezlerken % 22'si ise hem ER, hem PR sentezlemezler. Ek olarak tümörlerin % 20'si ER (+), PR (-) iken nadir durumlarda (tüm tümörlerin % 3'ü) ER (-), PR (+) saptanır (4,5). HER-2 onkogeninin overekspresyonu meme kanserli hastaların % 18–25 arasında görülmekte olup agresif hastalık, kısa hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilidir (6,7). Meme kanseri ile ilgili tüm kılavuzlarda, erken evre hastalıkta tanı anında prognoz ve tedavi seçimi için ER, PR ve HER-2 durumlarının rutin olarak bakılması önerilmektedir. Metastatik hastalıkla karşımıza çıkan vakalarda da prognoz ve tedavi seçimi için ER/PR ve HER-2 durumlarının mutlaka bilinmesi gerekmektedir. Metastatik olarak tanı alan hastalarda da ilk tanıda mutlaka hor-

mon profili ve HER-2 durumu çalışılmaktadır. Ancak adjuvan tedavi sonrası metastaz gelişen hastalara yaklaşımda ER, PR, HER-2 durumlarına yeniden bakılması klavuzlarda önerilmemekte, klinik pratikte de sıklıkla uygulanmamaktadır. Bu hastalarda hormon profili ve HER-2 durumu primer tümördeki profile dayandırılmaktadır. Oysa tümör özelliklerinin zamanla ve tedavi ile değiştiğini gösterir literatür giderek büyümektedir (8,13).

Literatürde meme kanseri primeri ile metastazı arasında ER reseptör değişimi oranları %18–56 arasında bildirilmiştir. HER-2 değişiminin incelendiği toplam 23 makalede (toplam 2500 hasta) HER-2 değişim oranları %0 ila %38 arasında saptanmıştır (14). PR değişim oranları da %14–32 arasında bildirilmiştir. (15,16).

Bu çalışmada metastatik meme kanseri olgularında primer ve metastaz bölgesinden yapılan biyopsilerde hormon reseptör ve HER-2 ekspresyon değişikliklerinin incelenmesi ve konu ile ilgili literatürün gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

## Yöntem ve Gereçler

Kliniğimizde Mart 2008 ile Ekim 2011 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile tedavi ve takipleri yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Primer ve metastaz bölgesinden biyopsisi olan hastaların verileri kaydedildi.

## Sonuçlar

Kliniğimizde belirtilen tarihler arasında meme kanserli 275 hastanın takip ve tedavisi uygulanmıştı. Bu hastalardan 34 tanesi metastatik olup, 17 tanesinde hem primer hem metastaz bölgesinden doku tanısı yapılmıştı.

Hastaların üçü tanı anında metastatiktir. Bunlardan bir numaralı (Tablo1) hastada karaciğerde tek lezyon olup metastaz biyopsisi tanı anında, karaciğerdeki şüpheli kitleyi aydınlatmak açısından yapılmıştı. Oniki numaralı hastada tanıda plevral efüzyon ve mediastinal lenfadenopatiler olup evreleme amaçlı transbronşiyal biopsi yapılmıştı. Ondört numaralı hastada ise tanı anında kemik ve karaciğer metastazı olup takibinde, bir yıl sonra pansitopeni geliştiğinden kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. Diğer 14 hastada metastaz adjuvan tedavi sonrası takipler sırasında gelişmişti. Onyediyen hastanın ikisinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmış olup, hücre bloğu olmadığından

**Tablo 1:** Hastaların primer ve metastaz biyopsileri

Hasta No	Tanıda Evre	Tanı tarihi	Primer ER	Primer PR	Primer HER-2	Metastaz (bx) yeri	Biopsi tarihi	Bx'de ER	Bx'de PR	Bx'de HER-2	Açıklamalar
1	IV	10.2010	-	-	-	Karaciğer	10.2010	-	çalışılmamış	çalışılmamış	Tekrar inceletirildi, blokta tümör kalmamış.
2	T1N1MO	08.2002	+	+	çalışılmamış	Servikal vertebra	11.2010	+	çalışılmamış	-	Patoloji dışmerkezde bloklara ulaşılamadı
3	T1NOMO	02.2003	-	-	+	Plevra	08.2007	çalışılmamış	çalışılmamış	+	Patoloji dışmerkezde bloklara ulaşılamadı
4	T2NOMO	12.2004	+	+	-	Over	12.2010	+	+	-	
5	T2N2MO	11.2006	-	Zayıf (+)	-	Cilt	10.2010	-	-	-	
6	T2N2MO	07.2002	-	-	+	Servikal İİAB	10.2008	çalışılmamış	çalışılmamış	çalışılmamış	İİAB olduğundan İHB yapılamamış
7	T4N3MO	04.2010	-	-	+	Cilt	08.2010	-	-	+	
8	T3N2MO	03.2005	+	+	-	L1 vertebra	08.2009	-	-	+	
9	T2N1MO	01.2004	-	-	+	KC	10.2010	+	Yok	+	Blok yok
10	T4N1MO	02.2009	-	yok	+	Supra-kalvikuler LAP	11.2009	çalışılmamış	çalışılmamış	çalışılmamış	İİAB olduğundan İHB yapılamamış
11	T2N3MO	10.2008	-	-	+	Cilt	09.2010	-	-	-	
12	IV	06.2008	+	+	+	Akciğer	06.2008	çalışılmamış	çalışılmamış	çalışılmamış	Patoloji dışmerkezde bloklara ulaşılamadı
13		05.2004	+	-	-	Femur	05.2006	çalışılmamış	çalışılmamış	çalışılmamış	Patoloji dışmerkezde bloklara ulaşılamadı
14	IV	05.2008	+	-	-	Kİ	09.2010	+	+	-	
15	T2N1MO	10.2001	+	+	yok	Plevra	07.2011	+	+	-	
16	T3N1MO	06.2003	-	-	-	Cilt	08.2011	+	+	-	
17	T1N1MO	06.2006	-	-	-	Mediastine LAP	09.2011	+	+	çalışılmamış	Tekrar inceletirildi, blokta tümör kalmamış.

immünohistokimyasal boyama (İHB) yapılamamıştı.

Diğer iki hastada ise metastaz biyopsileri dış merkezde yapılmıştı. Bu hastalarda patoloji sonucunda meme karsinomu infiltrasyonu olduğu belirtilmiş, İHB yapılmamıştı. Bu hastaların bloklarına hastaların takipten çıkmış olmaları nedeniyle ulaşılamadı ve İHB yapılamadı. Kalan 13 hastada metastaz bölgelerinden yapılan biyopsilerde İHB sonuçları mevcuttu. Boyama yapılan iki hastada ER bakılırken HER-2 bakılmamıştı, bloklar tekrar incelettiirildiğinde kalan blokta tümör olmadığından değerlendirme yapılamadı. Primer ve metastaz bölgesinden İHB yapılan hastaların 12'sinde ER, 9'unda PR ve 9'unda HER-2 sonucu mevcuttu. ER çalışılan 12 hastanın 8'inde ER primer ve metastazda benzer iken, 4'ünde (%33) değişikliğe uğramıştı. PR hastaların 4'ünde benzer olup, 5'inde (%55) değişikliğe uğramıştı. HER-2 durumu değerlendirilen dokuz hastanın 7'sinde sonuç benzerken 2 hastada (%22) değişikliği gözlemlendi.

## Tartışma

Bu çalışmada metastatik meme kanseri tanısı ile takip edilip primeri ve metastazından doku tanısı olan 17 hasta incelendi. ER, PR ve HER-2 ekspresyonunda değişim oranları sırası ile %33, %55 ve %22 idi.

Meme kanserinde tedavi seçiminde tümörün moleküler ve klinik karakteristikleri önem taşımakta, tedavi bireyselleştirilmektedir. Prognostik ve prediktif faktörler primer tümörde belirlenirken metastatik hastalıkta genellikle tekrar değerlendirilmemekte, primer tümör özellikleri esas alınmaktadır. Oysa literatürde, primer ve metastazı arasında ER, PR, HER-2 değişimini gösteren çalışmalar giderek çoğalmaktadır. Bu değişimden sorumlu birkaç farklı mekanizma olabilir. Bunlardan biri intratümöral heterojenitedir. (18,19,20). Metastaz yapma potansiyeli taşıyan hücre klonu primerde tespit edilemeyen küçük bir bölümü oluşturuyor olabilir. Bu klon primer siteden ayrıldıktan sonra primerden farklı biyolojik davranış sergileyen metastatik odaklar oluşturabilir. Diğer bir mekanizma tümör progresyonu sırasında genetik kayma veya klonal seleksiyondur. Uzak metastaz genellikle yıllar sonra gelişmekte ve primer tümörde olmayan genetik modifikasyonlar taşımaktadır. Yine antiöstrojen veya antiHER-2 tedavi sonrası zaman içerisinde tümör hücrelerinin "klonal seleksiyon" a uğramaları olası bir mekanizmadır. Rezistan klonlar tedavi etkisinden kaçarak metastaz yapabilmektedir (17). Bu nedenle prediktif ve prognostik belirteçlerin metastatik hastalıkta değişimine şaşırılmamak gerekir. Hastalık biyolojisindeki değişimle birlikte biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesindeki teknik nedenler de bu değişimden sorumlu olabilir (21). Tümör örnekleme ( İİAB, tru-cut biyopsi), doku fiksasyonu, tetkik yöntemi (biyokimyasal, immün-

histokimyasal), kullanılan antikor tipi ve patoloğun kendisi tümördeki ER, PR, HER-2 değerlendirmesinde önem taşımaktadır. Primer tümörde tanı genellikle mastektomi materyali gibi büyük bir dokuda konulurken, metastazda İİAB veya kor biyopsi ile tanı konulmaktadır. İİAB ile tanı konulan vakalarda alınan örnek sitolojik inceleme ve tanı için yeterli olmasına rağmen ER, PR ve HER-2 için efektif değerlendirme yapılamayabilir (22). Bizim hastalarımızda da 2 hastada tanı İİAB'si ile konulmuş olup patoloji tarafından yalnızca meme kanseri metastazı olduğu sonucu verilebilmiş, İHB yapılamamıştır. Biomarker ekspresyonundaki potansiyel intratümöral heterojenite küçük biyopsi spesimenlerinde sonucun farklı çıkmasına neden olabilir. Kısa süreli fiksasyon veya materyalin bekletildikten sonra fiksasyon yapılması gibi teknik yetersizlikler sonucu da hormon reseptör ekspresyonunda değişiklikler gözlenebilir (23,24). Çeşitli çalışmalarda aynı doku bloklarının farklı merkezlerde veya farklı patoloğlar tarafından değerlendirilmesinde ER, PR ve HER-2 düzeyleri arasında değişiklik görüldüğü saptanmıştır (25,26). Sari ve ark. yaptıkları çalışmada primer tümör ve lokal/uzak nüks arasındaki ER, PR ve HER-2 değişim oranlarını sırasıyla %36, %54,2, %14,7 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada primerde hormon reseptör pozitif iken metastazda negatif olma oranı %22,1 ve primerde negatif iken metastazda pozitif olma oranı %10,4 saptanmıştır (17). Hormon ekspresyon değişimlerinin çoğu pozitiften negatife dönme yönündedir. Bu bulgu tümör progresyonunda dediferansiyasyonun daha agresif bir tipe kaydığı hipotezini doğrulamaktadır (13). Ancak reseptör değişiminin negatiften pozitive olabileceğini gösterir çalışmalar da mevcuttur (27, 28). Lower ve ark. 200 vakalık çalışmalarında primer tümör ve metastazı arasında ER değişimini % 30, PR değişimini %39,3 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada metastazdaki reseptör durumunun sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Bu bulgu primerinde hormon reseptör negatif iken metastazında pozitif olan hastaların endokrin tedaviden fayda görebileceğini göstermekte olup bu hastalar için kemoterapiye ihtiyaç duymama ve iyi prognoz ile ilişkili olma bakımından önem taşımaktadır.

Literatürde HER-2 ekspresyon değişimlerinin %0 ila %38 arasında değişmektedir. Bu çalışmalarda HER-2 değişimlerinin her iki yöne de ( pozitiften negatife veya negatiften pozitive) olabileceği gösterilmiştir (8-10, 12, 23, 28, 29, 30-33). HER-2 pozitif metastatik meme kanseri tedavisinde HER-2'yi hedefleyen tedavilerin ( Trastuzumab, Lapatinib) kullanımı ve bunların kemoterapi ile kombinasyonu ile elde edilen etkili sonuçlar nedeniyle HER-2 negatiften pozitive dönen hastaların tespiti ayrı bir önem taşımaktadır. Bizim 17 numaralı hastamızda tanı triple (-) meme tümörü saptanmış, ancak beş yıl sonra, metastaz geliştiğ-

de yapılan immun boyamada ER ve PR pozitif saptanmıştır. Bu hasta için endokrin tedavi şansını gündeme getirmiştir. Ancak metastazda HER-2 çalışılmaması nedeniyle hastanın HER-2 ekspresyonundaki olası bir değişim ve buna bağlı antiHER-2 kullanımı değerlendirilememiştir.

Çalışmamızın en büyük iki kısıtlaması hasta sayımızın az olması ve literatürdeki diğer hemen tüm çalışmalarda olduğu gibi retrospektif olmasıdır. Çalışmamızda hasta sayısı azlığı nedeniyle genelleme mümkün olmamakla birlikte, primer ve metastaz arasında ER, PR ve HER-2 değişimi sabittir.

Ancak retrospektif olmasından dolayı hormon reseptör ve HER-2 düzeyindeki değişimlerin teknik nedenler veya farklı patolojik değerlendirmelerinden kaynaklanmış olma ihtimali dışlanamaz. Literatürdeki kısıtlı sayıda prospektif çalışmada da, primer tümör ve metastaz arasındaki değişimi gösterilmiş olmakla birlikte bu çalışmalarda hasta sayıları düşüktür (30,31). Sonuçta reseptör ekspresyonundaki değişiklikler gerçek bir biyolojik fenomen midir, yoksa ölçüm hatalarından mı kaynaklanmaktadır halen net bilinememektedir. Buna rağmen, güncel literatür ışığında takip te metastazı gelişen seçili hastalarda metastazdan biyopsi tekrarı, en uygun tedavinin belirlenmesinde önemli olabilir.

## Kaynaklar

- 1.Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98:10869–10874 )
- 2.Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-85
- 3.Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007, 357:39–5
- 4.Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA, et al. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer*. 1980;6:2884-2888.
- 5.Rhodes A. Invited review: oestrogen receptors and breast cancer. *Biomed Scientist*. 2006;11:1055-1060
- 6.Balcerczak E, Mirowski M, Jesionek-Kupnicka D, et al. p65 and c-erbB2 genes expression in breast tumors: comparison with some histological typing, grading and clinical staging. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003;22:247-253.
- 7.Ridolfi RL, Jamehdor MR, Arber JM. HER-2/neu testing in breast carcinoma: a combined immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization approach. *Mod Pathol*. 2000;13:866-873.
- 8.Gancberg D, Di Leo A, Cardoso F, et al. Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. *Ann Oncol* 2002, 13:1036–1043.
9. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005, 103:1763–1769
- 10.Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, et al.: Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer* 2005, 93:552–556
- 11.Amir E, Clemons M: Should a biopsy be recommended to confirm metastatic disease in women with breast cancer? *Lancet Oncol* 2009, 10:933–935
- 12.Broom RJ, Tang PA, Simmons C, et al.: Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2009, 29:1557–1562
- 13.Kuukasjarvi T, Karhu R, Tanner M, et al. Genetic heterogeneity and clonal evolution underlying development of asynchronous metastasis in human breast cancer. *Cancer Res*. 1997; 57:1597–604.)
- 14.Lindström L, Howell S, Åström G, et al.: Controversies in the management of metastatic breast cancer: biologic evaluation of breast cancer—Should metastases be biopsied? In *American Society of Clinical Oncology 2010 Educational Book*. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2010:e7–e12
- 15.Hull DF, Clark GM, Osborne CK, et al. Multiple estrogen receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res*. 1983;43:413-416.
- 16.Gross GE, Clark GM, Chamness GC, et al. Multiple progesterone receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res*. 1984;44:836-840
- 17.Sari E, Güler G, Hayran M et al. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer. *Med Oncol* (2011) 28:57-63
- 18.Pertschuk LP, Axiotis CA, Feldman JG, et al. Marked intratumoral heterogeneity of the proto-oncogene Her-2/neu determined by three different detection systems. *Breast J*. 1999;5:369–74.
- 19.Teixeira MR, Pandis N, Bardi G, et al. Clonal heterogeneity in breast cancer: karyotypic comparisons of multiple intra- and extra-tumorous samples from 3 patients. *Int J Cancer*. 1995; 63:63–8.
- 20.Heim S, Teixeira MR, Dietrich CU, et al. Cytogenetic polyclonality in tumors of the breast. *Cancer Genet Cytogenet*. 1997
- 21.Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010, 15(11)
- 22.Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007, 131:18–43.
- 23.Liedtke C, Broglio K, Moulder S, et al.: Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Ann Oncol* 2009, 20:1953–1958..
- 24.Khoury T, Sait S, Hwang H, et al. Delay to formalin fixation effect

- on breast biomarkers. *Mod Pathol* 2009, 22:1457–1467.
25. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. HER-2 testing by local, central, and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2006;24:3032–8.
26. Press MF, Sauter G, Bernstein L, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res*. 2005;11:6598–607
27. Lower EE, Glass EL, Bradley DA, et al. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;90:65–70.
28. Guarneri V, Giovannelli S, Ficarra G, et al. Comparison of HER-2 and hormone receptor expression in primary breast cancers and asynchronous paired metastases: impact on patient management. *Oncologist*. 2008;13:838–44.
29. Wilking U, Skoog L, Elmberger G, et al. HER-2 gene amplification (HER-2) and hormone receptor expression (ER/PR) in early (EBC) and metastatic breast cancer (MBC) in the same patients (Abstract). *J Clin Oncol*. 2007;25(18 Suppl):1023.
30. MacFarlane R, Speers C, Masoudi H, et al. Molecular changes in the primary breast cancer versus the relapsed/metastatic lesion from a large population-based database and tissue microarray series (Abstract). *J Clin Oncol*. 2008;26(15 Suppl):1000.
31. Simmons C, Miller N, Geddie W, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol*. 2009;20:1499–504.
32. Tapia C, Savic S, Wagner U, et al. HER-2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res*. 2007;9:R31.
33. Santinelli A, Pisa E, Stramazzotti D, et al. HER-2 status discrepancy between primary breast cancer and metastatic sites. Impact on target therapy. *Int J Cancer*. 2008;122:999–1004

Sorumlu Yazar: Dr.Semiha URVAY  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE  
Tel: 596 20 00  
E-mail: s.elmaci@yahoo.com.tr

## Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Karotid Arterler Üzerine Etkisi

*Carotid Artery On The Effect Of Obstructive Sleep Apnea Syndrome*

<sup>1</sup>Mustafa Fatih ERKOÇ<sup>1</sup>, Ahmet Bilal DOSTBİL<sup>2</sup>, Hakan İMAMOĞLU<sup>1</sup>, Emrah GÜNEY<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sivas Numune Hastanesi Radyoloji Kliniği, Sivas-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Etilik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Rize Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği, Rize-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:22.11.2011

Kabul Tarihi: 21.12.2011

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) karotid arterler üzerine olan etkilerini doğrudan gözlemek için planlanmıştır

**Yöntem ve Gereçler:** Çalışmaya uyku laboratuvarında uyku testi yapılan 90 olgu(56 erkek, 34 kadın) dahil edildi. Olgular uyku testinde saptanan apne-hipopne indekslerine (AHİ) göre OUAS ve kontrol grubu olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Olguların ana karotid arterleri (AKA) ve internal karotid arterleri (İKA) Doppler ultrasonografi ile incelendi. Tüm damarların pik sistolik hız (PSH), end diyastolik hız (EDH), rezistif indeks (RI) ve lümen çapları ölçüldü, akım miktarları hesaplandı. AKA ve İKA intima-medya kalınlıkları (İMK) ölçüldü.

**Bulgular:** AKA ve İKA'nın İMK ortalamaları sırasıyla OUAS grubunda  $0,82\pm 0,1$  mm,  $0,62\pm 0,1$  mm; kontrol grubunda ise  $0,69\pm 0,1$  mm,  $0,51\pm 0,08$  mm olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak önemliydi ( $p<0,05$ ).

**Sonuç.** OUAS'da karotid arterlerin İMK'sının artması nedeniyle ateroskleroza yatkınlık vardır

**Anahtar Kelimeler:** Uyku apnesi, karotid arter.

### Abstract

**Aim:** This study is designed to evaluate the direct effects of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on the carotid system.

**Material and Methods:** Study population included 90 patients (56 males, 34 females) who had been evaluated for OSAS by sleep study in the sleep laboratory for suspected symptoms. Patients were classified into two groups according to the apnea-hypopnea index (AHİ) reflecting the severity of OSAS. The common carotid arteries (CCA) and internal carotid arteries (ICA) were examined using Doppler ultrasonography. Peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), resistive index (RI), and luminal diameters of the vessels were measured, and flow volumes were calculated in all the arteries. The common and internal carotid arteries' intima-media thickness(IMT) was measured.

**Results:** The mean CCA' and ICA' IMT values were  $0.82\pm 0.1$  mm,  $0.62\pm 0.1$  mm in the OSAS patients;  $0.69\pm 0.1$  mm,  $0.51\pm 0.08$  mm in control patients respectively. This difference was statistically significant ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** There is a predisposition for atherosclerosis in OSAS due to increasing IMT of carotid arteries.

**Keywords:** Sleep apnea, carotid artery.

## Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is an important health problem that is classified in respiratory-related sleep disorders and related in many systems in the body(1). There is an upper airway obstruction during sleeping in OSAS. Recurrence may occur. OSAS is often characterized by decreasing oxygen saturation (2).

Different studies were revealed the relationship between systemic diseases and OSAS. The prevalence of OSAS with stroke, hypertension and congestive heart failure was 60% ,50% and 30% respectively(). Another important point is that the main risk factors for cardiovascular disease (obesity, hypertension, etc..) in patients with OSAS frequently is found to be simultaneous.

In OSAS there are risk factors for atherosclerosis like obesity, smoking, hypertension. But in recent years different studies were revealed that OSAS itself can cause atherosclerosis without presence of cardiovascular risk factors. There are serious data showing that consisting of hypoxia in OSAS causes endothelial dysfunction by oxidative stress and oxidation of low-density lipoprotein (LDL) (3-6).

The levels of various cytokines such as endothelin-1 and especially C-reactive protein (CRP) increase by the effect of the recurrent hypoxia and sleep disruption. CRP inhibits nitric oxide synthesis and by increasing the expression of adhesion molecules on the cell surface leads to endothelial dysfunction (7-9). Endothelial dysfunction leads the formation of atherosclerotic plaques (10). In patients with OSAS carotid arteries' (IMT) increase. This is an pre-disposition for atherosclerosis and is an independent risk factor for cerebrovascular disease. The co-occurrence with hypoxia and systemic inflammation in atherosclerosis and cerebrovascular disease was detected (11-14).

The aim of this study is to review the morphology and the diameter of carotid artery with the color Doppler ultrasonography (CDU) in patients with OSAS and to determine the effects of disease.

## Material And Methods

This study is a prospective, controlled study. Our work for the Presidency of the Cumhuriyet University Faculty of Medicine ethics Committee approval was obtained. All the patients included in the study from Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sleep Disorders Unit of the Department of Chest Diseases were hospitalized overnight and polysomnographic studies were performed. Credentials, gender, height, body weight were saved by the technician. Body mass index (BMI) of patients were calculated automatically by computer. 24 dual-channel polysomnog-

raphy (PSG) equipment (Somnostar alpha, Sensormedics, USA) for a routine examinations was used . During the PSG studies two-channels EEG (C3A2 or C4A1), two-channels EOG, ECG, EMG (on chin and tibialis anterior muscle), the oronasal air flow, thoracoabdominal movements, body position, fingertip oxygen saturation by pulse oximetry were measured.

For the diagnosis of OSAS it was used the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-second) classification on the basis of patient snoring, apnea or excessive daytime sleepiness symptoms of one or more of them to have and the criteria of OSAS in PSG was AHI = 5 and above. AHI = 5-15 mild, AHI = 5-15 moderate, and AHI> 30 severe were accepted (15).

45 patients with OSAS and 45 non-OSAS patients were studied. The patient group included 15 mild, 15 moderate and 15 severe OSAS. The patient and the control group with cerebrovascular disease, coronary artery disease, diabetes mellitus and hypertension were excluded from the study. Bilateral carotid CDUS examination was performed (Logiq 9, General Electrics, Milwaukee, WI, USA). Every patient was examined in supine position after 15 minutes rest.

During the examination head position was into the opposite direction. Investigation was started from just above the clavicle by moving the transducer in the cranial direction. Common carotid artery(CCA), Internal carotid artery(ICA), External carotid arteries (ECA) were evaluated. All other parameters except the vascular diameter and IMT (each vessels of PSV, EDV, RI, blood flow volume) were measured with the help of the operating system automatically the on device. The vascular diameter and IMT of CCA was measured 1 cm proximal of bifurcation. The mean values of body mass index(BMI) were measured in patints and controls

## Statistical Analysis

SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 14.0 programme was used for statistical analysis. Chi-square test was used for convenience. We look for relationships between dependent and independent variables in two groups. For the evaluation of multiple variables it was used F test in the anova table. The mean differences between groups of variables in the studies are provided parametric test, assumptions test the significance of the difference between two means (independent samples t-test), the Mann-Whitney U test was used can not be provided. In the statistical analysis, a value of  $p < 0.05$  was accepted as significant.



**Results**

Of the 45 patients studied 18 (40%) were female and 27 (60%) male. The age range was from 26 to 68 with a mean of age  $53.7 \pm 9.2$  years. Of the 45 controls studied, 16 (35%) were female, 29 (65%) male. The age range was from 34 to 65 with a mean age of  $49.6 \pm 7.4$  years. (Table 1). The patients' mean age was higher than controls ( $p < 0.05$ ).

Group (n)	MEAN AGE (YEARS)	P
Patient (45)	$53,7 \pm 9,2$	
Control (45)	$49,6 \pm 7,4$	0,009

**Table 1:** The average age of the patient and control groups

Group (n)	MALE	FEMALE
Patient (45)	27	18
Control (45)	29	16
	$p > 0,05$	$p > 0,05$

**Table 2:** The gender distribution of patients and control groups

No significant difference was found between controls' and patients' gender ( $p > 0.05$ ). (Table 2). Mean value of BMI was  $34.8 \pm 8.1$  kg/m<sup>2</sup> in patients and  $31.5 \pm 6.0$  kg/m<sup>2</sup> in the control group. The mean value of BMI in the patient group was higher than control group ( $p < 0.05$ ) (Table 3). The mean neck circumference of patients was  $42.0 \pm 4.4$  cm and  $39.6 \pm 3.9$  cm in the controls. This result was statistically significant ( $p < 0.05$ ) (Table 3).

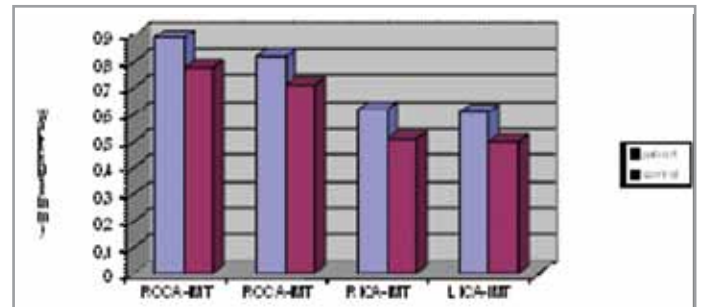
Group (n)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	neck circumference (cm)
Patient (45)	$34,8 \pm 8,1$	$42,0 \pm 4,4$
Control (45)	$31,5 \pm 6,0$	$39,6 \pm 3,9$
	$p = 0,031$	$p = 0,006$

**Table 3:** Patient and control groups, BMI, neck values

Intima-media thickness were like in Table 4 and Figure 1. ICA and IMT values in the patient group had grown to be statistically significant than control group ( $p < 0.05$ ).

Group (n)	R CCA IMT (mm)	L CCA IMT (mm)	R ICA IMT (mm)	L ICA IMT (mm)
Patient (45)	$0,82 \pm 0,14$	$0,82 \pm 0,13$	$0,62 \pm 0,11$	$0,61 \pm 0,12$
Control (45)	$0,69 \pm 0,11$	$0,71 \pm 0,10$	$0,51 \pm 0,08$	$0,50 \pm 0,10$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

**Table 4:** Bilateral CCA, ICA and IMT values of patients and control group



**Figure 1.** Distribution of patient and control groups bilateral CCA, ICA and the IMT values

**IMT:** Intima-media thickness, **CCA:** common carotid artery, **ICA:** internal carotid artery

The mean diameter of bilateral ICA in patients was larger than the control group and this was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

Group (n)	diameter of R ICA (mm)	diameter of L ICA (mm)
Patient (45)	$4,89 \pm 0,31$	$4,90 \pm 0,30$
Control (45)	$4,59 \pm 0,30$	$4,54 \pm 0,26$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$

**Table 5:** Patient and control groups, the diameter of ICA

**Discussion**

The hypoxia caused by OSAS leads to the formation of free oxygen radicals and this can produce atherosclerosis. The increase of IMT in patients with OSAS is often unavoidable and can cause atherosclerosis over time. Carotid artery that provides blood flow to the brain also affected by these changes. The changes started with the increase of IMT and then atherosclerosis occurs in later stages (16-19). In recent years the relationship between OSAS and cerebrovascular diseases and changes of cerebral blood flow has been the subject (20). Since the prevalence of OSAS and cerebrovascular disease increases with age, the selection of the age of patients in the study group is important. Generally, studies were performed with the range of 48 to 63 age. In our study the mean age of patients and control group were consistent with the literature (12, 13, 21). In various studies it was reported that BMI were 30-32 kg/m<sup>2</sup> in OSAS group and 27-32 kg/m<sup>2</sup> in the control group (12, 13, 22). In our study, this was  $35 \pm 8$  kg/m<sup>2</sup> in patients and  $32 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> in the control group. BMI of patient with OSAS was statistically significantly than the control group ( $p < 0.05$ ).

In our studies BMI in OSAS group was higher than in the control group as well as in the literature in other publications (23-26). Fleetham et al. (26) performed MRI of the neck as a result of the accumulated amount of fat around the neck so that the relationship between the apnea-hy-

popnea index (AHI) was revealed. In one of the study, pharyngeal wall in the vicinity rather than general obesity, excessive fat accumulation in the lateral pharyngeal fat pad is mentioned(27). Uyar et al. (28) found that the neck circumference in patients with OSAS was  $45.50 \pm 3.86$  cm and  $41.00 \pm 3.94$  cm in the control group ( $p < 0.05$ ). In our study, the datas were  $42.0 \pm 4.4$  cm in the patient group and  $39.6 \pm 3.9$  cm in control group. Our datas were consistent with the literature (26-28). Baguet et al. (29) found an association between OSAS and plaque formation regardless of other causes formation of plaque. In various studies the effect of OSAS on the development of atherosclerosis was shown by IMT measurements which is an indicator of atherosclerosis. Silvestrini et al. (12) detected that carotid IMT values in severe OSAS patients were statistically significantly higher than in the control group. Altın et al. (13) found that the value of carotid IMT in patients with severe OSAS were significantly higher than mild OSAS and control subjects. Kaynak et al. (30) showed that carotid artery IMT values were significantly higher in the OSAS group than the control group. Suzuki et al. (31) found an association between the AHI and IMT of carotid arteries even the effects of concomitant cardiovascular risk factors excluded. In our study an intimal thickening in CCA was detected significantly ( $p < 0.05$ ). Likewise, the mean IMT values of right and left ICA in the patient group were significantly higher than control group ( $p < 0.05$ ). These datas were similar with the literature (12, 13, 31). Labropoulos et al. (32) and Hort et al. (33) mentioned that the arteries are large dynamic structures that answer to different stimuli by modeling their structures and sizes. We found that the diameters of CCA and ICA in patients were higher than the control group. We think that this is due to the response of vessels to lumen narrowing.

In summary we have demonstrated that OSAS itself is a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases.

## References

1. A report of National Commission on Sleep Disorders Research. Wake Up America: A National Sleep Alert. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1995.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1217-39.
3. Jo-Dee LL, David S, Wilcox I. State of the Art Paper Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1429 -37.
4. Demir AU, Şahin A. Obstruktif uyku apnesi (OUAS) tanısı. *Oto A* (editör). *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4: 574-82.
5. Gencbay M. OUAS ve koroner arter hastalığı. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4: 615-20.
6. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H. Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With OSAS are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation.* 2003; 107: 1129-34.
7. Woollard KJ, Phillips DC, Griffiths HR. Direct modulatory effect of C-reactive protein on primary human monocyte adhesion to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2002; 130:256-62.
8. Hartmann G, Tschop M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschöp K, Hautmann H, Endres S, Toepfer M. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000; 12: 246-52.
9. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
10. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJ. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 121:1541-1547
11. Nachtmann A, Stang A, Wang YM, Wondzinski E, Thilmann AF. Association of obstructive sleep apnea and stenotic artery disease in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis.* 2003; 169: 301-307
12. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M. Carotid Artery Wall Thickness in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Stroke.* 2002; 33: 1782-1785
13. Altın R, Özdemir H, Mahmutyazıcıoğlu K, Kart L, Uzun L, Ozer T, Savranlar A, Aydın M. Evaluation of Carotid Artery Wall Thickness with High-Resolution Sonography in OSAS. *J Clin Ultrasound.* 2005; 33: 80-86
14. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 625-630
15. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005.
16. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens.* 1996; 14: 577-584
17. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 15-21.
18. Dursunoğlu N, Durdunoğlu D. Obstruktif uyku apnesi sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53 : 299-306.
19. Elmasry A, Lindberg E, Berne CI. Sleep disorder breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153-61.
20. Fischer A, Chaudhary B, Taormina M, Akhtar B. Intracranial he-

modynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 1402-6.

21.Yaman M, Yücel Altan B, Bölük A, Sezer M, Ünlü M. Nöroloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Semptom Taraması, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27: 513-7.

22.Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Yazici M, Tuncer M, Doğan Y, Can G, Rasche K. OSAS is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance *Sleep Breath* 2007; 11: 23-30.

23.Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.

24.Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and moto control. *Adv in Physiology Edu* 2001; 25: 29-44.

25.Aiman K, Ehab K, Guha K. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex. *Sleep Medicine* 2007; 11: 47-58.

26.Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13: 399-16.

27.Rubinstein I, Colapino N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 1192-95.

28.Uyar M, Elbek O, Aydın N. Clinical Profiles of Apnea Syndrome. *Türk Toraks Derneği* 2008; 9: 113-6.

29.Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pepin JL. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 307-12.

30.Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglioglu S. Is there a link between the severity of sleep disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? *Eur J Neurol* 2003; 10: 487-93.

31.Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. Obstructive sleep apnea and carotid artery intima media thickness. *Sleep* 2004; 27: 129-33.

32.Labropoulos N, Zarge J, Mansour MA, Kang SS, Baker WH. Compensatory arterial enlargement is a common pathobiologic response in early atherosclerosis. *Am J Surg* 1998; 176:140-43.

33.Hort W, Lichti H, Kalbfleisch H, Köhler F, Frenzel H, Milzner-Schwarz U. Causes of Sudden Cardiac Death in Young Athletes: The Role of Hypoperfusion. *Histol* 1982; 397: 37-59.

Sorumlu Yazar:Uz. Dr. M. Fatih ERKOÇ

Sivas Numune Hastanesi Radyoloji Kliniği,

Sivas-TÜRKİYE

Gsm: 0532 6977932

E-mail: drerkoc@gmail.com

## Percutaneous Closure of Small to Moderate Ventricular Septal Defects: Early Clinical and Procedural Results

### Perkütan Ventriküler Septal Defekt Kapatılması: Erken Dönem Klinik ve İşlemsel Sonuçlar

Ramazan AKDEMİR<sup>1</sup>, Yüksel KAYA<sup>2</sup>, Hüseyin GÜNDÜZ<sup>1</sup>, Sani MURAT<sup>3</sup>, Orhan BULUT<sup>2</sup>, İbrahim KOCAYİĞİT<sup>1</sup>, M. Bülent VATAN<sup>1</sup>, M. Akif ÇAKAR<sup>1</sup>, Mehmet DOĞAN<sup>4</sup>, Ekrem YETER<sup>4</sup>, Harun KILIÇ<sup>4</sup>, Mustafa Tarık AĞAÇ<sup>5</sup>, Zeydin ACAR<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Sakarya University, Medical Faculty, Department of Cardiology, Sakarya- TURKEY

<sup>2</sup> Van Yüksek İhtisas Hospital, Department of Cardiology, Van- TURKEY

<sup>3</sup> Etlük İhtisas, Research and Education Hospital, Department of Cardiology, Ankara- TURKEY

<sup>4</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt Research and Education Hospital, Department of Cardiology, Ankara- TURKEY

<sup>5</sup> Ahi Evren Heart and Vascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Trabzon- TURKEY

Geliş Tarihi: 06.12.2011

Kabul Tarihi: 21.12.2011

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to present the procedural and early clinical results percutaneous closure of Ventricular Septal Defects with Amplatzer septal occluders

**Material And Methods:** Between 2008 and 2011, 23 patients were underwent successfully percutaneous Ventricular Septal Defect closure in 4 cardiology centers. Percutaneous closure was performed with Amplatzer Septal Occluders. Patients were evaluated clinically and by echocardiography one month after the procedure. fluoroscopic time, procedure duration, pulmonary/systemic shunt ration, Ventricular Septal Defect diameter on echocardiography, types of devices used and hemodynamic data were all recorded.

**Results:** Percutaneous closures of Ventricular Septal Defects were successfully performed in all patients. Fluoroscopic time (min) was 25±20 minutes (range 15–112), procedure time (min) was 90±51 (range 40–145). There was not any death or urgent cardiac surgery required complication. There was one device embolization, one third degree atrioventricular, intra device residual shunt n 3 patients for 3 days and mild groin hematoma was occurred in three patients. There was not any significant adverse event in patients group during follow-up including death, endocarditis or device related complication. Residual shunt was remained in one patient.

**Conclusion:** Percutaneous closure of Ventricular Septal Defects with Amplatzer septal occluders is a feasible and safe technique with excellent early procedural and clinical results.

**Keywords:** Ventricular Septal Defect, Percutaneous Closure, Amplatzer Septal Occluder

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, Amplatzer Septal Okluder ile perkütan Ventriküler Septal Defekt kapatılmasıyla ilgili klinik ve işlemlerle ilgili sonuçlarını sunmayı amaçladık.

**Yöntem ve Gereçler:** 2008-2011 yılları arasında, 5 kardiyoloji merkezinde, 23 hastaya, Amplatzer Septal Okluder kullanılarak başarılı Ventriküler Septal Defekt perkütan kapama işlemi uygulandı. Hastalar işlemten bir ay sonra klinik ve ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Floroskopi süresi, işlem süresi, pulmoner şant oranı, ekokardiyografik olarak Ventriküler Septal Defekt çapları, kullanılan cihaz tipleri ve hemodinamik veriler kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların tümünde işlem başarılı oldu. Floroskopi süresi 25±20 (15-112) dakika, işlem süresi 90±51 (40–145) dakikaydı. İşlem sırasında ölüm veya acil cerrahi gereksinim gerektiren komplikasyon görülmedi. Bir has-

tada cihaz embolizasyonu, bir hastada 3. derece atrioventriküler blok, 3 hastada cihaz içinden rezidü şant ve 3 hastada kasık bölgesinde hemotam varlığı kaydedildi. Hastaların takibinde ölüm, endokardit veya cihazla ilgili bir olumsuz olay kaydedilmedi. Bir hastada rezidü şant devam etti.

**Sonuç:** Perkütan yolla Amplatzer Septal Okluder kullanılarak Ventriküler Septal Defekt kapatılması çok iyi işlemsel ve klinik sonuçlarla birlikte, uygulanabilir ve güvenli bir tekniktir.

**Anahtar Kelimeler:** Ventriküler Septal Defekt, Perkütan Kapatma, Amplatzer Septal Okluder.

## Introduction

Ventricular Septal Defect (VSD) is the most common congenital heart defect and seen in approximately 30% of all congenital heart lesions (1-11). Up to 70% of these VSDs are localized in perimembranous region and most of these defects require invasive treatment due to the heart failure, left heart volume overload, evolving aortic regurgitation or following endocarditis (1-7). Surgery is still standard treatment but this procedure is more invasive than percutaneous closure and requires cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest. Surgical treatment has negative impact on quality of life of patients because of incisional trauma, limitations on activity after surgery and surgical scars (1-14). Therefore percutaneous closure of VSD has become an important alternative option to surgical treatment. Nowadays, most of the VSDs are increasingly being successfully closed by percutaneous approach (1-11).

In this study, we aimed to present the procedural and early clinical results percutaneous closure of VSD with Amplatzer septal occluders.

## Material and Methods

Between 2008 and 2011, total of 23 patients (14 male, 9 female, mean ages was  $25.3 \pm 14.3$ ) underwent successfully percutaneous VSD closure attempt in 4 cardiology centers were evaluated retrospectively. Patients were evaluated clinically and by echocardiography one month after the procedure. Inclusion criteria: clinical and/or echocardiographic evidence of a significant left-to-right shunt through the VSD if there were one of those criteria: cardiomegaly on chest X-ray, left atrial enlargement, defined as left atrial to aortic ratio  $>1.5$ , left ventricular enlargement (left ventricular volume overload), defined as a left ventricular end-diastolic diameter  $\geq 2$  standard deviations (SD) above the average for the patient's age, symptoms including frequent respiratory infections and/or failure to thrive and a New York Heart Association functional class II or greater. Frequent respiratory infections were defined as more than six events a year. Failure to thrive was defined according to the literature (8). We found that patients who were  $\geq 5$  years old and  $\geq 15$  kg would be eligible for percutaneous closure of VSD. Only subjects with a rim of

at least 2 mm separating the aortic valve from the VSD were included. Patients who have operated before for VSD and have significant residual shunt from the repaired area were also included. We excluded patients with VSD and prolapse of an aortic cusp, and patients with VSD and misalignment. Patients with larger than 12 mm VSD and pulmonary artery pressure greater than 2/3 of systemic arterial pressure were also excluded the study. Patients or parents of the children gave their written informed consent to the procedure.

A written consent was obtained from all patients and our local ethical committee approved the study.

Device, procedure and delivery systems

The muscular or membranous Amplatzer VSD Occluder device and Amplatzer Duct Occluder II device were (AGA Medical Corporation, Golden Valley, MN) used for closure in all patients was described previously (1-11, 15). The thickness of wire for the 12- and 14-mm devices is 0.0059; the rest of devices are made from 0.0049 Nitinol wire.

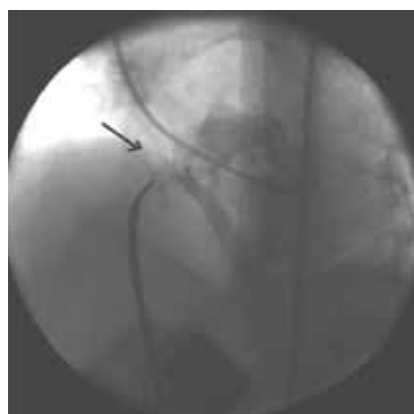
Right femoral vein and artery sheaths were placed. Right and left cardiac catheterization was performed firstly. The shunt volume was calculated by echocardiographic and oxymetric measurements (16). Left ventriculography was performed in LAO cranial and left lateral projections. VSD defect size, distance to aortic and tricuspid valves was evaluated LAO cranial and left lateral projections. The device which will be used for closing was decided using angiography and transthoracic echocardiography. The device was chosen 1-2 mm larger than the size of the VSD.

Implantation of the VSD occluder was performed according to standard techniques previously described under the guidance of transthoracic and transesophageal echocardiography (1-11). VSD was passed through by Right Judkins catheter via aorta and a hydrophilic 0.035 inch wire was placed to pulmonary artery. Catheter was pushed and wire was changed by Noodle wire and it was captured by a snare in the pulmonary artery and wire pulled back from the femoral vein sheath. During the catheter was in VSD region, delivery sheath was advanced over the noodle wire and the dilator slowly drawn back, and the sheath

was pushed toward the apex of the LV. The device was screwed into the cable, left side of the device opened first and right side of the device was opened after control left ventricular angiography. If the result was satisfactory, then device was released and control angiography and echocardiography was performed and repeated 10 minute after device release. Figure 1 a, b and c. Hemostasis was achieved and patients were recovered overnight.



**Figure 1: a:** Muscular VSD before the closure,



**Figure 1: b:** Muscular VSD during the occluder device positioned,



**Figure 1: c:** Muscular VSD successfully occluded by the device after closure.

Heparin was used in all patients to keep the activated clotting time greater than 200 sec and antibiotic prophylaxis was given at the beginning of the case and two doses thereafter. Next day, transthoracic echocardiography, chest radiograph, and ECG were performed prior to discharge from

the hospital. All patients were underwent complete cardiac and laboratory evaluation after 1 month, at 6 months, and after 1 year.

### Statistical Analysis

Descriptive statistics were made and all data were expressed as mean±standard deviation and % ratio. The quantitative values between Pre & Post Procedures were compared using Paired sample t-test. P value of <0.05 was considered as statistically significant in all cases.

### Results

Table I, summarizes the patients procedural data. Percutaneous closures of VSDs were successfully performed in all patients. The median age of the patients was 25.3 years (range, 8-53 years). The median size of VSD was 7.0 mm (range 4-12) as measured by transthoracic echocardiography.

Fluoroscopic time (min)	25±20 (range 15–112)
Procedure time (min)	90±51 (range 40–145)
Qp/Qs	1.6±0.76 (range 1.2–3.5)
Systolic PA pressure (mmHg)	48±9
Mean PA pressure (mmHg)	27±6
VSD diameter on TTE (mm)	4–12
Types of devices used	
mVSD-O	1 patient
pmVSD-O	7 patients
ADO II	1 patient
Multiple devices	1 patient
Device Embolization	1 patient
Heart Block	1 patient
Residual Shunt	3 patient
Groin Hematoma	3 patient

**Table1.** Summary of Procedure Data

There was not any death or urgent cardiac surgery required complication. There was one device embolization which was seen in patient number 3. The embolized device was stucked in abdominal aorta and snare retrieval was tried before but yielded unsuccessful. Device was re-screwed and replaced to the VSD defect region successfully.

Third degree atrioventricular block was occurred in one patient and temporary pace maker was inserted for 24 hours. Normal sinusal rhythm was restored after 12 hours monitoring and 1 mg/kg cortisone was administered for this patient by intravenous route. Intra device residual shunt remained in 3 patients for 3 days and residual shunt was remained in one patient. Mild groin hematoma was occurred in three patients.

There was not death, endocarditis or device related complication in the follow-up period. Residual shunt was remained in one patient in whose the defect was closed by ADO II and simultaneous ASD closure.

## Discussion

VSDs with left ventricular volume overload require closure in order to prevent ventricular dilatation and dysfunction, arrhythmias, aortic regurgitation, pulmonary artery hypertension and endocarditis (1-17, 17-18). Congenital cardiac defects cause the volume or pressure overload in ventricles. VSD especially causes left ventricular volume overload and left ventricular dilatation before the irreversible increase in the pulmonary vascular resistance. Studies have shown the cardiac dysfunction as assessed by brain natriuretic peptides elevation (10). Percutaneous closure of VSD is alternative method to surgery in selected cases. This procedure has less negative impact on patient's quality of life; the hospital stay is shorter and causes less pain to surgical treatment. Recent studies in the literature showed that the rate of successful closure has been between 90 and 100% (1-11).

In our study, percutaneous closures of VSDs were successfully performed in 23 patients and none of the patients need emergency cardiac surgical. The rate of major complications reported in the literature ranges between 0 and 8.6% (1-17). In our study group, device embolization was occurred only in one patient and the embolized device was re-screwed and removed from the abdominal Aorta. VSD in that patient was closed successfully with same device. Residual shunt was observed in 3 patients after closure. Only in one residual shunt was remained during the follow-up in whose the defect was closed by ADO II. The most significant early complication after percutaneous VSD closure is atrioventricular block. The complete atrioventricular block rates reported in the literature ranges between 0 and 5.7% (1-8, 11-13). In our study complete atrioventricular block was developed in one patient and temporary pacemaker implanted. Block was disappeared 24 hours later.

In conclusion, transcatheter device closure with Amplatzer device seems to be effective and safe in the treatment of perimembranous and muscular VSD. This study is the largest percutaneous VSD closure series from Turkey in adult patient population.

**Conflict of Interests:** None to declare

**Acknowledgement:** Part of this manuscript was presented as oral presentation in SCAI Istanbul Meeting in 2010 and as poster presentation in Turkish Society of Cardiology Congress, 2011, Istanbul.

## References

1. Arora R, Trehan V, Kumar A. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects. Experience with various devices. *J Interv Cardiol* 2003; 16:83-91
2. Butera G, Carminati M, Chessa M. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects early and long-term results. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(12):1189-1195
3. Butera G, Carminati M, Chessa M, et al. Percutaneous closure of

ventricular septal defects in children aged b 12: early and mid term results. *Eur Heart J* 2006; 27(23):2889-95.

4. Butera G, Chessa M, Piazza L, et.al. Percutaneous closure of ventricular septal defects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4(5):671-80.
5. Carminati M, Butera G, Chessa M. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defect with Amplatzer septal occluders. *Am J Cardiol* 2005; 96:52L-58L
6. Chaudari M, Chessa M, Stumper O, et.al. Transcatheter coils closure of muscular ventricular septal defects. *J Invasive Cardiol* 2001; 14:165-8.
7. Fu YC, Bass J, Amin Z, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect using the new amplatzer membranous VSD Occluder. Results of the U.S. phase I trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 319-25.
8. Hijazi ZM, Hakim F, Haweleh AA, et.al. Catheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: initial clinical experience. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002; 56: 508-515.
9. Kidd L, Discroll DJ, Gersony WH. Second natural history study of congenital heart defects: results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993; 87: 138-151
10. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, et. al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003; 57(4):191-7.
11. Masura J, Gao W, Gavora P. Percutaneous closure of perimembranous ventricular septal defects with the eccentric Amplatzer device: multicenter follow-up study. *Pediatr Cardiol* 2005; 26:216-219
12. Pedra AC, Pedra SRF, Esteves CA. Percutaneous closure of perimembranous ventricular septal defects with the Amplatzer device: technical and morphological considerations. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61:403-410
13. Pinto RJ, Dalvi BV, Sharma S. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the Amplatzer asymmetric ventricular septal defect occluder: preliminary experience with 18-month follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68:145-152
14. Sanders SP, Yeager S, Williams RG. Measurement of systemic and pulmonary blood flow and Qp/Qs ratio using Doppler and two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1983; 51:952-956
15. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int* 2003; 45:249-254
16. Thanopoulos BD, Tsaousis GS, Karanasios E. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects with the Amplatzer asymmetric ventricular septal defect occluder: preliminary experience in children. *Heart* 2003; 89:918-922
17. Thanopoulos BD, Tsaousis GS, Konstadopoulos GN, et.al. Transcatheter closure of muscular ventricular septal defects with the Amplatzer ventricular septal defect occluder: initial clinical application in children. *JAm Coll Cardiol* 1999; 33:1395-1399.

Corresponding Author: Ramazan Akdemir, MD  
Sakarya University, Medical Faculty,  
Department of Cardiology, Esentepe Campus,  
Sakarya-TURKEY  
Phone: 00 90 533 602 07 00,  
E-mail:rakdemir@yahoo.com

## Beyin Cerrahisinde Günübirlik Cerrahi Uygulamalar Ve Sonuçlarımız

### *The Results Of Ambulatory Surgery In Neurosurgical Practice*

Yahya Cem ERBAŞ<sup>1</sup>, Erdal Reşit YILMAZ<sup>2</sup>, Hüseyin Hayri KERTMEN<sup>2</sup>, Ahmet Metin ŞANLI<sup>2</sup>, Habibullah DOLGUN<sup>2</sup>, Bora GÜRER<sup>2</sup>, Numan ÖZÇAMUR<sup>3</sup>, Şükrü ÇAĞLAR<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Özel Bilgi Hastanesi Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

<sup>2</sup> Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

<sup>3</sup> Özel Bilgi Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

<sup>4</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.B.D., Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:13.10.2011

Kabul Tarihi:21.12.2011

### Özet

**Amaç:** Günübirlik cerrahi, hastaların ameliyat edildikleri gün taburcu edilerek evlerine gönderilmesi şeklindeki bir tedavi yaklaşımıdır. Özellikle gelişmiş ülkelerde elektif cerrahilerin % 60-70' i günübirlik cerrahi uygulaması şeklinde yapılmaktadır. Ülkemizde cerrahinin değişik branşlarında giderek daha yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Beyin cerrahisinde ise periferik sinir cerrahisi dışında uygulanması ancak son yıllarda gündeme gelmiştir. Günübirlik cerrahi uygulaması beyin cerrahisinde periferik sinir cerrahisi dışında da uygulanması gereken bir yöntem olmalıdır.

**Yöntem ve Gereçler:** Bu çalışmamızda bir yıllık süre içinde beyin cerrahisinde günübirlik cerrahi uygulaması sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmaya beyin cerrahisinde genellikle lokal anestezi altında yapılan periferik sinir cerrahisi uygulamaları dahil edilmemiştir.

**Bulgular:** Bir yıllık sürede toplam 496 hasta opere edilmiş olup bunların 149'unda günübirlik cerrahi uygulanmıştır. Hasta sonuçları değerlendirildiğinde herhangi bir olumsuz veri elde edilememiştir.

**Sonuç:** Günübirlik cerrahi uygulaması tedavi maliyetlerinin azaltılması, hasta memnuniyetinin artırılması amacı ile anestezi ve cerrahi alandaki gelişmelere paralel olarak bütün dünyada gittikçe artan oranda uygulanan bir yöntemdir. Cerrahinin diğer alanlarında olduğu gibi beyin cerrahisinde de hasta memnuniyeti, sosyal güvenlik kurumlarına olan ekonomik maliyetin azaltılması ve sınırlı yatak kapasitesi ile çok sayıda hastaya hizmet verilebilmesi açısından yaygın olarak kullanılması gereken bir uygulamadır.

**Anahtar Kelimeler:** Günübirlik cerrahi, beyin cerrahi, ekonomik kazanç, hasta memnuniyeti.

### Abstract

**Aim:** Ambulatory surgery, is a kind of surgical procedure where the patients were discharged from the hospital at the same day with the surgery. Especially in improved countries 60-70% of elective surgeries are performed as for the day surgical procedures. Also in our country, in different branches of surgeries, for the day surgery procedure is being used more widespread. In neurosurgery except peripheric nerve surgery, for the day surgical procedures are just being used in the last a few years. For the day surgery should also be used as a method in the other neurosurgical procedures except peripheric nerve surgery.

**Material And Methods:** In Neurosurgery For The Day Surgical Procedures And Our Results



In this our study we evaluated the results of for the day surgery in the last one year. We did'nt include the peripheric nevre surgeries results in which mostly local anesthesia was used.

**Findings:** In 1 year period 496 patients were operated and in 149 of them for the day surgery procedure was used. When the patient results were evaluated no negative outlooks were found.

**Result:** For the day surgery procedure is being used in more wide spread percents, in the whole world paralel to the improvements of anesthesia and surgery , in order to lessen the therapy costs and increase the patient satisfaction. As if in the other surgical procedures , in neurosurgery, for the day surgical procedures should be used more frequently to improve the patient satisfaction, to lessen the costs for social security institution and to serve more patients with the limited patient bed capacity.

**Keywords:**For the day surgery, neurosurgery, economic gain, patient satisfaction.

## Giriş

Günübirlık cerrahi, hastaların opere edildikleri gün taburcu edilmesi uygulamasıdır (1, 2). Cerrahinin hemen hemen bütün branşlarında giderek artan şekilde tercih edilmektedir (2, 3, 4).

Günübirlık cerrahi dünyada son 30 - 40 yıldır uygulanan bir yöntemdir (1, 5). Ancak özellikle son yıllarda anestezi ve cerrahi alanındaki gelişmelere paralel olarak daha sık uygulanmaktadır (6). Günümüzde elektif cerrahiler değerlendirildiğinde ABD'de % 70, AB ülkelerinde %65 oranında günübirlık cerrahi uygulanmaktadır (6).

Ülkemizde de birçok cerrahi alanda olduğu gibi beyin cerrahisinde de elektif olgularda günübirlık cerrahi giderek artan oranlarda tercih edilmektedir.

Bu çalışmamızda 2009-2010 yılları arası bir yıllık dönemde beyin cerrahisi kliniğinde günübirlık cerrahi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş, endikasyonlar ve sonuçlar tartışılmıştır.

## Yöntem ve Gereçler

Bu çalışmaya 2009-2010 yılları arası bir yıllık dönemde opere edilen 496 hasta retrospektif olarak değerlendirilmeye alınmıştır. 149 hastaya günübirlık cerrahi uygulanmıştır. Bu hastaların demografik verileri, ASA sınıflaması, yandaş hastalıkları, ameliyat türleri, süreleri, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, postoperatif derlenme periodları değerlendirildi. Elde edilen veriler ortalama alınarak sayısal olarak belirtilmiştir.

## Bulgular

2009-2010 yılları arası 1 yıllık dönemde toplam 496 hasta opere edilmiş olup bunların 149'unda günübirlık cerrahi uygulanmıştır. Periferik sinir cerrahisi girişimleri bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Günübirlık cerrahi uygulanan hasta sayısının toplam hasta sayısına oranı %30 olarak bulunmuştur. Bu olguların endikasyonlarına göre dağılımı incelendiğinde 102 hastada lomber disk hernisi, 42 hasta-

da medikal tedaviye yanıt vermeyen diskojenik bel ağrısı (İDET uygulaması), 5 hastada servikal disk hernisi tanısı ile günübirlık cerrahi uygulanmıştır.

Beyin cerrahi kliniklerinde lokal anestezi altında yapılan periferik sinir cerrahisi uygulamaları rutin uygulamalarda özellik gerektiren bir durum olmadığı sürece hasta yatışı gerektirmeyen işlemlerden olduğu için bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Günübirlık cerrahi uygulanan hastaların demografik verileri tablo 1' de verilmiştir. Cerrahi öncesi diğer tedavi seçenekleri ile birlikte günübirlık cerrahi hakkında hastaya bilgi verilip onayı alınmaktadır. Hastanın eğitim düzeyinin yüksek olması günübirlık cerrahi seçimini kolaylaştırmaktadır.

Demografik veriler	
Yaş	10 ve altı: --- 10- 20 yaş: 2 20- 30 yaş:18 30- 40 yaş: 23 40-50 yaş: 40 50-60 yaş: 34 60-70 yaş: 20 70 ve üzeri: 12
Cinsiyet	Kadın: 69, erkek: 80
Ağırlık (kg)	Ortalama: 68,2 kg.
Eğitim Durumu	İlk Öğretim düzeyi: 8 Lise düzeyi: 29 Üniversite düzeyi: 112

**Tablo 1:** Günübirlık cerrahi uygulanan hastaların demografik verileri.

Anestezi tarafından yapılan preoperatif değerlendirme sonucu hastaların 106 'sı ASA1 risk gurubunda, 24 'ü ASA 2 risk gurubunda, 17'si ASA 3 risk gurubunda ve 2 'si ASA 4 risk gurubunda bulunmuştur. ASA 2 ve 3 risk gurubundaki hastalarda en sık gözlenen yandaş hastalıklar hipertan-

siyon, koroner kalp hastalığı, diabetes mellitus, obstruktif akciğer hastalığı olarak tespit edilmiştir. ASA 3 ve 4 grubundaki hastalarda genel anestezi risklerinden dolayı cerrahi işlem sırasında genel anestezi yerine spinal anestezi ve lokal anestezi uygulanması anestezi tarafından risklerin azaltılması amacı ile daha uygun görülmüştür.

Günübirlik cerrahi uygulanan hastalarda endikasyonlarına göre ortalama operasyon süreleri lomber disk hernileri için  $45 \pm 10$  dk, İDET uygulaması için  $20 \pm 5$  dk, servikal disk hernisi içinde  $55 \pm 20$  dk olarak tespit edilmiştir. Cerrahi sürenin 1,5 saati geçmemesi günübirlik cerrahi uygulaması için bir avantaj olarak görülmüştür.

Günübirlik cerrahi planlanan hastalarda anestezi yöntemi olarak 130 hastada intratrakeal genel anestezi, 7 hastada spinal anestezi ve 12 hastada lokal anestezi uygulanmıştır.

Günübirlik cerrahi planlanan hastalar anestezi muayenesi ve onayı alındıktan sonra evlerine gönderilmiştir. Cerrahi işlemin yapılacağı sabah hastanın aç olarak gelmesi ve sabah ilk vaka olarak alınması planlanmıştır. Hastalar ameliyathaneye sabah 8:00-8:30'da alınmışlardır. Ortalama 9:30-10:00'da ameliyat sonlandırılarak hastalar postoperatif derlenme odasına alınmışlardır. Hastanede 4- 6 saat takip edilen hastalar cerrahi ekip ve anestezi tarafından değerlendirildikten sonra evlerine taburcu edilmişlerdir. Cerrahi uygulaması sırasında hastalarda ameliyatı ve postoperatif dönemi etkileyecek komplikasyon gelişmemiştir

Lokal anestezi uygulanan hastalar ise ortalama 30-60 dakika sonra cerrahi ekip ve anestezi ekibi tarafından değerlendirildikten sonra taburcu edilmişlerdir.

Postoperatif derlenme süresinde hastaların hiçbirinde operasyon yerinde ağrı, bulantı ve baş dönmesi dışında bir komplikasyon gelişmemiştir.

## Tartışma

Günübirlik cerrahi hastaların opere olduğu gün evlerine taburcu edildiği bir uygulamadır (7, 8). Bu uygulamanın hastaya, sağlık kurumuna, sosyal güvenlik kurumuna ve ekonomiye önemli katkıları vardır.

Hastalar evlerinden daha az uzak kalmakta, ekonomik olarak daha az etkilenmekte ve psikolojik olarak kendilerini daha rahat hissetmektedirler. Özellikle çocuk yaş grubundaki hastalarda olumlu psikolojik etkilenme daha çok gözlemlenmiştir (9, 10). Hastaneden kaynaklanan nozokomiyal enfeksiyon, akciğer problemleri, tromboemboli riski daha az olmaktadır (6, 7, 11). Bizim hasta grubumuzda bu gibi komplikasyonlar görülmemiştir.

Sağlık kurumu açısından değerlendirildiğine aynı süre içerisinde daha fazla hastaya hizmet verilebilmekte, hasta maliyet giderleri azalmakta, hasta başı bakım için personel ihtiyacı ve maliyet oranları azalmaktadır (8).

Günübirlik opere olan hastalar daha erken dönemde çalışma hayatına başladıkları için ekonomiye pozitif katkıları artmaktadır. Sosyal güvenlik kurumlarının ise hasta başına ödediği maliyet azalmakta ve bununda ekonomiye pozitif katkısı bulunmaktadır.

Bu nedenlerden dolayı başta gelişmiş ülkeler olmak üzere bütün dünyada günübirlik cerrahi uygulaması giderek yaygınlaşmaktadır. Gelişmiş ülkelerde elektif cerrahi girişimlerin ortalama % 70'i günübirlik cerrahi olarak uygulanmaktadır (6).

Ülkemizde ise cerrahinin değişik alanlarında ve yatak kapasitesi sınırlı olan özel merkezler başta olmak üzere sağlık kurumlarında giderek daha çok uygulanmaktadır (2, 4, 12).

Beyin cerrahisinde ise lokal anestezi ile yapılan cerrahi girişimler dışındaki endikasyonlarda özellikle spinal cerrahide günübirlik cerrahi girişimler giderek artmaktadır.

Erken taburcu edilen hastalarda daha çok komplikasyon gelişebileceği, göz önünde ve takipte olmayan hastada beklenmeyen problemler ortaya çıkacağı, akla gelebilir. Ancak Ansell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ASA 3 grubu hastalarda postoperatif ilk 24 saat içerisinde gelişen komplikasyonların hastanede yatış açısından ASA 1 ve 2 grubu hastalara oranla anlamlı bir farklılık içermediği gösterilmiştir (13).

Cerrahi ve anestezi alanındaki gelişmelere paralel olarak ASA 2 ve ASA 3 ve bazı yerlerde ASA 4 grubu hastalarda bile günübirlik cerrahi uygulanmaktadır (3).

Günübirlik cerrahi uygulanan hastalarda taburcu kararı verilirken hastanın cerrahi ekip ve anestezi tarafından beraberce değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastanın bulantı, kusma, baş ağrısının olmaması, bilincinin açık olması, solunumunun rahat olması, hemodinamisinin stabil olması, ekstremitelerinin hareketlerinin normal olması, ağrısının azalmış olması ve idrarını rahat yapıyor olması hastanın eve gönderilmesi için yeterli kriterler olarak kabul edilmiştir (14).

Sonuç olarak günübirlik cerrahi uygulaması hastaların günlük hayata daha çabuk dönmesini sağlamakta ve psikolojik etkilenmesi daha az olmaktadır. Sağlık kurumuna ve sosyal güvenlik kurumuna ekonomik olarak ciddi katkıları olmaktadır. Cerrahinin diğer branşlarında olduğu gibi beyin cerrahisi alanında anestezi ve cerrahideki gelişmelere paralel olarak uygun hasta seçimi yapılarak daha çok endikasyon ile günübirlik cerrahinin uygulanması hastanın kendisi, yakınları, sosyal güvenlik kurumu, hastane ve ülke ekonomisi açısından çok daha verimli olacaktır.

## Kaynaklar

- 1.Burden N. Outpatient Surgery: A view trough history, J Perianesth Nurs. 2005; 20: 435-437.
- 2.Gül R, Göksu S, Mızrak A, Koruk S, Öner Ü. Günübirlik cerrahi

ünitemizde ilk sekiz aylık uygulamalarımız. Gaziantep Tıp Dergisi 2008; 14: 23- 27.

3.Friedman Z, Chung F, Wong DT. Ambulatory surgery adult patient selection criteria – a survey of Canadian anesthesiologists. Can J Anaesth. 2004; 92:71-74.

4.Gül R, Göksu S, Koruk S, Mızrak A, ve ark. Göğüs Kalp Damar Cerrahisinde günübirlık anestezi. Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Dergisi 2009; 15 (4): 123-129.

5.Paul F White. Past, present, future in ambulatory anesthesia and surgery. Paul F White (Ed) , Ambulatory Anesthesia and Surgery. WB Saunders, London. Great Britain . 1997: 3-35.

6.Jarret PEM. Day care surgery. EJA , 2001;18;32-35.

7.Johnson JH. Ambulatory surgery , JC Rothrock (ed), perioperatif nursing planning Mosby st. Louis, 1996; 467-484.

8.Kaye JB, Kaye BL. The economics of office surgical practice. Clin Plast surg. 1983; 10: 257-68.

9.Erikci V, Deliağa H, Arıkan A. Çocuklarda günübirlık cerrahi: 1265 olgunun incelenmesi. SSK Tepecik Hastanesi Dergisi 2002; 12 (1): 23- 26.

10.Erden İA, Pamuk G, Öcal T, Aypar Ü. Günübirlık cerrahi ünitesinde pediatrik hastaların ailelerinin memnuniyetinin değerlendirilmesi. Anestezi Dergisi 2006, 14 (3): 192-197.

11.Litwack , Ambulatory surgery , Post anesthesia care . Second edition Mosby st Louis , 1995; 352-374.

12.Eroğlu F, Uçar A, Ceylan BG, Özsoy M. Günübirlık cerrahi ve spinal anestezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 8 ( 4): 6-9.

13.Ansell G L, Montgomery J E. Outcome of ASA III patients undergoing day case surgery. Br J of Anaesth 92: 71-74, 2004.

14.Fysh P. Patient selection, D Hodge (ed) Day Surgery , A Nursing Approach. Churchill livingtone. 1999; 5-25.

Sorumlu Yazar: Op.Dr. Erdal Reşit YILMAZ  
S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi 1. Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE  
Tel: 596 24 14  
E-mail: .Erdal.ry@mynet.com

## Oftalmik Patoloji İstatistiği

### *Ophthalmic Pathology Statistics*

Ömer Faruk RECEP

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Göz Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:10.11.2011

Kabul Tarihi:21.12.2011

### Özet

**Amaç:** Ankara Numune Hastanesi Göz Kliniği'nde 1990-1997 yılları arasında alınan oftalmolojik patoloji örneklerini sınıflandırmak amacıyla yapılmıştır.

**Yöntem ve Gereçler:** Bu çalışma, Mart 1990-Nisan 1997 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi Göz Kliniği'nde herhangi bir nedenle patolojik incelemeye tabi tutulan 415 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır.

**Bulgular ve Sonuç:** Kapak lezyonları içerisinde benign tümörler %36,5, malign tümörler %31,6, melanotik tümörler %10,8, damar tümörleri %5,4, mezodermal tümörler %0,5 ve enflamatuvar lezyonlar %14,0 olarak görülmüştür. Konjonktiva lezyonları içinde ilk sırayı nevus (%17,9), ikinci sırayı yassı hücreli karsinom (%14,7) ve üçüncü sırayı da Bowen hastalığı (%10,5) almıştır. Malign lezyonların tüm lezyonlara oranı %16,8, premalign lezyonların oranı ise %11,5'tir. Üçüncü büyük grubu enükleasyon-eviserasyon ve ekzenterasyon materyalleri almaktadır. Bu grupta ilk sırayı değişik nedenlere bağlı ftizis bulbi, ikinci sırayı endoftalmi ve üçüncü sırayı da malign melanom almaktadır. Retinoblastom, bu üç patolojiyi dördüncü sırada takip etmektedir. Diğer örneklerin bu patolojilerle karşılaştırıldığında daha az sayıda oldukları görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Göz kapağı patolojileri, konjonktiva patolojileri, enükleasyon, istatistik

### Abstract

**Aim:**The aim of this study is to classify ophthalmic pathology specimens examined between 1990 and 1997 at Ankara Numune Hospital Eye Clinic.

**Material and Methods:** This study was performed on 415 specimens from patients in Ankara Numune Hospital Eye Clinic between March 1990-April 1997. It is a retrospective study.

**Results and Conclusion:** Among the eyelid lesions 36.5% were benign tumors, 31.6% malignant tumors, 10.8% melanotic tumors, 5.4% vascular tumors, 0.5% mesodermal tumors and 14.0% inflammatory lesions. Major groups of conjunctival lesions were nevus (17.9%), squamous cell carcinoma (14.7%) and Bowen disease (10.5%). The ratio of malign lesions to all lesions was 16.8% and the ratio of premalign lesions to all lesions was 11.5%. The third big group composed of enucleation, evisceration and exenteration materials. The major pathologies in this group were phtysis bulbi, endophthalmitis, malignant melanoma and retinoblastoma. The number of other pathologies was not significant.

**Keywords:** Eyelid pathologies, conjunctival pathologies, enucleation, statistics.

## Giriş

Tıp doktorları, iyi bir öykü ve fizik muayene ile hastalıkların çoğuna doğru tanı konabileceğini bilmektedirler. Bu tanı, çoğu zaman tedavi planını tek başına belirleyebilmektedir. Fakat bazı durumlarda tanının bazı tetkik ve ek inceleme yöntemleriyle kesinleştirilmesi gerekmektedir. İşte, tanının kesinleştirilmesi amacıyla yapılacak en önemli ek incelemelerden bir tanesi patolojik incelemedir.

Göz hastalıkları pratiği yönünden patolojik incelemenin önemi gerçekten çok büyüktür. Zira klinik tanımlar, patolojik tanımlarla karşılaştırıldığında yaklaşık olarak üçte bir oranında yanlış çıkmaktadır (1). Şalazyon gibi basit görülen bir patolojide dahi doğru tanı oranı %70 olarak bildirilmektedir (2).

Literatürde hastalıklar ayrı ayrı ele alınmakta, fakat patolojik inceleme sonuçlarını bir arada sunan yayınlara pek fazla rastlamamaktayız. Bu yazıda Türkiye'nin büyük devlet hastanelerinden biri olan Ankara Numune Hastanesi'nin yedi yıllık oftalmik patoloji istatistiğini sergilemek istedim. Bu arada hemen belirtmek isteriz ki olgu sayılarının azlığı geçmiş yıllardaki kayıtların düzensiz ve yetersiz oluşundan kaynaklanmaktadır.

## Yöntem ve Gereçler

Bu çalışma, Mart 1990-Nisan 1997 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi Göz Kliniği'nde herhangi bir nedenle patolojik incelemeye tabi tutulan 415 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır.

Olguları dört ana başlık altında sınıflandırmak mümkün olmuştur.

1. Göz kapağı hastalıkları
2. Konjonktiva hastalıkları
3. Enükleasyon-eviserasyon-ekzenterasyon yapılan olgular
4. Diğerleri

Tanımlar yaş, cins ve konumlarına göre değerlendirilmiş, incelenen kriter fazlalığının fazla yer tutmasını önlemek amacıyla da bilgilerin bir kısmı sadece tablolarda sunulmuştur.

## Sonuçlar

Göz hastalıkları içerisinde en çok patolojiye müracaat ettiğimiz grup göz kapağı hastalıklarıdır. Bunların çoğu (%85) da tümöral oluşumlardır. Göz kapağı tümörlerini Duke-Elder'in (3) sınıflaması ile verdim. Tümörlerin sonuna da iltihabi ve diğer durumları ekledim (Tablo 1).

Kapak lezyonları içinde birinci sırayı bazal hücreli karsinom almıştır (%25,7). Bazal hücreli karsinomun tüm maligniteler içindeki oranı ise %79'dur. Bazal hücreli karsinomların diğer maligniteler ile birlikte yerleşim bölgeleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Diğer malignitelerin oranları sırasıyla yassı hücreli karsinom için %16,7, malign mela-

nom için %2,8 ve sebace bez karsinomu için %1,4'tür. Malignitelerin tüm lezyonlar içindeki oranı %32,4'tür.

Tanı	Sayı	Oran (%)	Kadın/Erkek	Ortalama Yaş (Kadın/Erkek)
<b>Epitelyal tümörler</b>				
<b>Benign tümörler</b>				
Papillomatöz lezyonlar	19	8,6	11/8	44,45/40,88
Folikül kisti	11	5,0	2/9	26,50/41,33
Epidermoid kist	8	3,6	3/5	50,00/27,80
Basit duktal kist	3	1,4	1/2	42,00/59,00
Sudoriferöz kist	6	2,8	3/3	47,33/49,67
Keratoakantoma	4	1,8	1/3	49,00/46,00
Seboreik keratoz	8	3,6	5/3	45,40/69,67
Solar keratoz	5	2,3	1/4	65,00/60,50
Sebasöz hiperplazi	2	0,9	2/0	78,00/-
Epitelyal displazi	1	0,5	0/1	-/45,00
Psödoepitelyomatöz hiperplazi	1	0,5	/0/1	-/54,00
<b>Malign tümörler</b>				
Bazal hücreli karsinom	57	25,7	26/31	59,42/62,45
Yassı hücreli karsinom	12	5,4	3/9	64,00/60,89
Sebace bez karsinomu	1	0,5	1/0	65,00/-
<b>Mezenkimal tümörler</b>				
Hamartom	1	0,5	0/1	-/16,00
<b>Damar tümörleri</b>				
Kapiller hemanjiom	6	2,8	4/2	33,00/30,50
Kavernöz hemanjiom	5	2,3	2/3	26,00/41,00
Telanjiektazi	1	0,5	0/1	-/25,00
<b>Sinir dokusu tümörleri</b>				
Nörofibroma	4	1,8	1/3	33,00/24,67
<b>Pigmente tümörler</b>				
Nevus	22	9,9	14/8	41,79/57,75
Malign melanom	2	0,9	1/1	70,00/56,00
<b>Gelişimsel tümörler</b>				
Dermoid	9	4,1	4/5	24,50/37,70
<b>İltihabi durumlar</b>				
Şalazyon	12	5,4	9/3	27,44/66,00
Pyojenik granülom	2	0,9	2/0	24,00/-
Reaktif epitel hiperplazisi	1	0,5	1/0	32,00/-
Nonspesifik iltihap veya granülasyon dokusu	15	6,8	8/7	50,25/39,00
Psödötümör	1	0,5	0/1	-/50,00
<b>Diğerleri</b>				
Ksantelezma	2	0,9	2/0	48,00/-
Kalsinozis kutis	1	0,5	1/0	28,00/-
<b>Toplam</b>	<b>222</b>	<b>100</b>	<b>109/113</b>	

**Tablo 1:** Göz kapağı lezyonları

İkinci sırada nevuslar, üçüncü sırada ise papillomatöz lezyonlar gelmekte olup bunların 4'ü verruca vulgaris, 1'i molluskum contagiosum ve geri kalanları papillomdur.

Tümörler dışında en çok rapor edilen durum granülasyon dokusu ve nonspesifik iltihaptır. Bunun ardından ise şalazyon gelmektedir.

	Bazal hücreli karsinom	Yassı hücreli karsinom	Sebase bez karsinomu	Malign Melanom
Alt Kapak	18/19	3/2	0/0	1/0
Üst Kapak	4/6	0/6	1/0	0/1
İç kantus	3/8	0/1	0/0	0/0
Dış kantus	1/1	0/0	0/0	0/0
Orbita	0/1	0/0	0/0	0/0

**Tablo 2:** Malign tümörlerin konumları ve kadın/ erkek oranları

Konjonktiva lezyonları Tablo 3'te gösterilmiştir. Bunların içinde ilk sırayı nevus (%17,9), ikinci sırayı yassı hücreli karsinom (%14,7) ve üçüncü sırayı da Bowen hastalığı (%10,5) almıştır. Malign lezyonların tüm lezyonlara oranı %16,8, premalign lezyonların oranı ise %11,5'tir.

Tanı	Sayı	Oran (%)	Kadın/Erkek	Ortalama Yaş (Kadın/Erkek)
<b>Benign tümörleri</b>				
Nevus	17	17,9	10/7	32,50/38,14
Dermolipoma	4	4,2	1/3	7,00/29,00
Nörofibroma	1	1,0	1/0	12,00/-
Dermoid	3	3,2	1/2	17,00/13,00
Hemanjiom	2	2,1	1/1	17,00/16,00
Pterijum	9	9,5	7/2	56,57/54,00
Epidermal inklüzyon kisti	5	5,3	2/3	38,50/53,33
Sudoriferöz kist	1	1,0	1/0	53,00/-
Papillom	2	2,1	1/1	68,00/52,00
Melanozis okülü	2	2,1	1/1	68,00/25,00
Solar elastoz	1	1,0	0/1	-/35,00
Epitelyal hiperplazi	1	1,0	0/1	-/60,00
<b>Premalign lezyonlar</b>				
Bowen hastalığı	10	10,5	1/9	60,00/57,11
Displazi	1	1,0	1/0	50,00/-
<b>Malign tümörler</b>				
Yassı hücreli karsinom	14	14,7	4/10	61,50/62,10
Malign melanom	2	2,1	0/2	-/56,00
<b>İltihabi durumlar</b>				
Odunsu konjonktivit	4	4,2	4/0	1,93/-
Nekrotik fibröz materyal	1	1,0	1/0	35,00/-
Psödomembranöz konjonktivit	1	1,0	1/0	50,00/-
Granülasyon dokusu	6	6,3	2/4	60,00/35,25
Nonspesifik iltihap	5	5,3	0/5	-/35,60
Skatrisyel pemfigoid	1	1,0	0/1	-/60,00
<b>Diğerleri</b>				
Amiloidozis	1	1,0	1/0	25,00/-
Keratinizasyon	1	1,0	1/0	48,00/-
<b>Toplam</b>	95	100/100	42/53	

**Tablo 3:** Konjonktiva lezyonları

Üçüncü büyük grubu enükleasyon-eviserasyon ve ekzentasyon materyalleri almaktadır. Tablo 4'te bunlar birlikte verilmiştir. Zira eviserasyon ve ekzentasyon yapılmış olgu sayısı azdır, iki olguya ftizis nedeniyle, iki olguya da kronik iltihap nedeniyle eviserasyon yapılmış, 5 ekzente-

rasyon olgusunun patolojik tanıları ise bazal hücreli karsinom, retinoblastom, malign melanom, solar elastoz ve yassı hücreli karsinom çıkmıştır.

Tanı	Sayı	Oran (%)	Kadın/Erkek	Ortalama Yaş (Kadın/Erkek)
Ftizis bulbi	21	27,6	8/13	40,87/42,85
Endoftalmi	14	18,4	5/9	48,60/58,11
Malign melanom	11	14,5	5/6	42,20/62,17
Retinoblastom	7	9,2	2/5	2,00/56,00
Teratom	1	1,3	1/0	6,00/-
Koroid hemanjiomu	1	1,3	1/0	37,00/-
Yassı hücreli karsinom	3	3,9	2/1	61,50/69,00
Fibrinoid nekroz	1	1,3	1/0	61,00/-
Granülasyon dokusu	3	3,9	0/3	-/36,00
Astrositoma	1	1,3	0/1	-/27,00
Coat hastalığı	1	1,3	0/1	-/27,00
Bazal hücreli karsinom	1	1,3	1/0	68,00/-
Solar elastoz	1	1,3	0/1	-/57,00
Kornea ülseri	3	3,9	0/3	-/61,33
Nonspesifik iltihap	2	2,6	1/1	49,00/62,00
Glokom	5	6,6	2/3	34,00/58,33
<b>Toplam</b>	76	100	29/47	

**Tablo 4:** Enükleasyon-eviserasyon-ekzentasyon sonuçları

Tanı	Sayı	Oran (%)	Kadın/Erkek	Ortalama Yaş (Kadın/Erkek)
<b>Lakrimal bez</b>				
Fibrozis	1	4,5	1/0	34,00/-
Benign karma tümör	1	4,5	1/0	39,00/-
Kronik nonspesifik dakrioadenit	1	4,5	1/0	42,00/-
<b>Lakrimal kese</b>				
Fibroadipoz doku	1	4,5	1/0	5,00/-
Mukosel	1	4,5	1/0	34,00/-
Nonspesifik iltihap	6	27,3	5/1	49,00/50,00
<b>Orbita</b>				
Dermoid	1	4,5	1/0	22,00/-
Lenfoid hiperplazi	1	4,5	1/0	42,00/-
Fibrohistiositoma	1	4,5	1/0	49,00/-
Abse	1	4,5	0/1	-/64,00
<b>Soket</b>				
İltihabi granülasyon	3	13,6	0/3	-/55,33
<b>Etmoid sinüs</b>				
Enflamatuar polip	1	4,5	0/1	-/50,00
<b>Lakrimal kanal</b>				
Basit duktal kist	1	4,5	0/1	-/52,00
<b>Periorbital bölge</b>				
Bazal hücreli karsinom	1	4,5	0/1	-/58,00
<b>Temporal arter</b>				
Temporal arterit	1	4,5	0/1	-/60,00
<b>Toplam</b>	22	100	13/9	

**Tablo 5:** Diğer lezyonlar

Bu grupta ilk sırayı değişik nedenlere bağlı fizis bulbi, ikinci sırayı endoftalmi ve üçüncü sırayı da malign melanom almaktadır. Retinoblastom, bu üç patolojiyi dördüncü sırada takip etmektedir. Toplam 21 fizis bulbi vakasının 14'ünde neovasküler glokom sebepli enükleasyona gidilmiştir.

Başka amaçlarla gönderilen örnek sayısı oldukça azdır (Tablo 5). Bunların %36,3'ü lakrimal kese ile ilgilidir ve lakrimal keselerin de %75'i nonspesifik iltihaptır. İkinci sıklıkta soket materyali göze çarpmaktadır. Bunların hepsi de iltihabi granülasyon olarak rapor edilmiştir. Diğer tanımlar birer defa bildirilmiştir.

## Tartışma

Kliniğimizin patoloji istatistiğini gözönüne aldığımızda incelemeyi isteme nedenleri üç ana başlık altında toplanabilir:

- 1.Kapak lezyonlarında malignitenin dışlanması ya da doğrulanması,
- 2.Konjonktiva lezyonlarında malignitenin dışlanması ya da doğrulanmasının yanısıra iltihabi durumun karakterinin belirlenmesi,
- 3.Enükleasyon-eviserasyon-ekzenterasyon materyallerinin perforan göz yaralanmaları gibi istisnai durumlar dışında düzenli olarak gönderilmesi.

Bunların dışında biriken materyalin belirlenmesi veya eğitim amaçlı olgular çok geri planda kalmaktadır.

Bu nedenler göz önüne alındığında tüm verileri tartışma kapsamına almak doğru olmayacaktır. Bu çalışmada sağlıklı sonuçlar çıkarabileceğimiz noktalar şunlardır:

- 1.Göz kapağı malign tümörleri,
- 2.Göz kapağı benign tümörleri,
- 3.Konjonktiva premalign ve malign tümörleri,
- 4.Konjoktiva benign tümörleri,
- 5.Enükleasyon-eviserasyon-ekzenterasyon materyallerindeki patolojik tanı dağılımı.

Benign ve malign tümörleri ayrı olarak ele almanın temel nedeni, çok açık olarak benign olduğu belli olan lezyonların patolojiye gönderilmemeleri nedeniyle benign lezyon istatistiğinin malign lezyon istatistiği kadar sağlıklı olmasıdır. Şüphesiz en sağlıklı sonuçlar tüm lezyonlar patolojiye gönderilebildiği zaman alınacaktır.

Bu aksama nedeniyle olacak ki malign lezyon sıklığı literatürde verilenlerden daha yüksek çıkmaktadır. Henkind ve Friedman, benign tümör sıklığını %26, malign tümör sıklığını %19,2, melanotik tümör sıklığını %8,9, adneksal tümörleri %1,3, damar tümörlerini %3,6, mezodermal tümörleri %1,3, kistik lezyonları %19,7, metabolik lezyonları %4,3 ve enflamatuvar lezyonları %14,6 olarak bildir-

mektedir (4).

Kendi oranlarımıza baktığımızda benign tümörler %36,5, malign tümörler %31,6, melanotik tümörler %10,8, damar tümörleri %5,4, mezodermal tümörler %0,5 ve enflamatuvar lezyonlar %14,0 olarak görülmüştür.

Başka literatürler de ele alındığında aynı durum göze çarpmaktadır. Örneğin Tesluk, benign lezyon oranını %82,6, malign lezyon oranını %17,4 olarak bildirmektedir (5). Benign ve malign lezyonlar kendi aralarında değerlendirildiğinde literatürle uyumlu bir frekans göze çarpmaktadır (1).

Malign tümörleri birbirine denk gösteren bir çalışma (6) dışında bazal hücreli karsinom daima ön planda yer almaktadır. Bazal hücreli karsinomun perioküler bölgedeki malign tümörlerin %90'dan fazlasını teşkil ettiği bildirilmektedir (7). Bu çalışmada bu oran %79 olarak belirmiştir.

Bazal hücreli karsinomların yerleşim bölgeleri literatürdekine (8) uyumlu olarak en çok alt kapakta çıkmış, bunu sırasıyla iç kantus, üst kapak ve dış kantus takip etmiştir. Erkeklerdeki yaş ortalaması da kadınlardan biraz daha yüksek bulunmuştur.

Yassı hücreli karsinom göz kapağı maligniteleri içinde ikinci sırayı almaktadır. Günalp, bunun sıklığını %12,4 olarak bildirmektedir(9), bizde ise bu oran %16,7 olarak çıkmıştır. Yerleşim itibariyle de Günalp'ın, olguların çoğunu alt kapakta tespit etmiş olmasına rağmen bizde alt ve üst kapakta görülen olgu sayısı birbirine yakındır.

Sebase bez karsinomu ve malign melanom olgularımız çok az sayıdadır. Literatürde sebase bez karsinomları %1(10) olarak bildirilirken kapak malign melanomları çok nadir görülmekte denerek bir sayısal değer genellikle verilmemektedir (11). Bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %1,4 ve %2,8 olarak ortaya çıkmıştır.

Diğer tümörleri ele aldığımızda papillomatöz ve kistik lezyonlar ile damar tümörleri, nevuslar ve iltihabi durumlara sık rastlandığını görüyoruz ki bu bulgu da tamamen literatürle uyumludur.

Literatürde kapak lezyonlarının istatistiği ile ilgili çalışmalar veya verilere sıklıkla rastlamamıza karşın konjonktiva lezyonları, enükleasyon-eviserasyon-ekzenterasyon materyalleri ve diğer materyallere yönelik istatistiki sonuçlara pek fazla rastlamamaktayız.

Konjonktiva lezyonlarını beş ana başlık altında incelediğimizde ilk sırayı benign tümörler (%50,5), ikinci sırayı iltihabi durumlar (%18,9), üçüncü sırayı malign tümörler (%16,8), dördüncü sırayı premalign lezyonlar (%11,6) ve geri kalanını da diğerleri (%2,1) oluşturmaktadır. Benign lezyonlar içinde pterjiumun ilk sırayı almasını beklerken nevusların ön planda olması tamamen pterjium ma-

teryallerinin patolojiye gönderilmemesi ile alakalıdır. Pre-malign lezyon olarak Bowen hastalığı çok sık karşımıza çıkarırken (%90,9), malign tümörler içinde de yassı hücreli karsinom ilk sırayı almaktadır (%87,5).

Globun alınması ile sonuçlanan girişimlerin en çok herhangi bir nedenle ftizise giden gözlerde uygulandığı göze çarpmaktadır. İkinci sıklıkta endoftalmiler yer almaktadır. Bunlar, klinik tanının doğrulanmasına yönelik ya da gözden kaçan başka bir patolojinin olup olmadığını tespit etmeye yönelik istemlerdir. Bunların hemen arkasından tümörler gelmektedir. Malign tümörler içerisinde malign melanom ilk sırayı, retinoblastom ikinci sırayı, yassı hücreli karsinom üç ve bazal hücreli karsinom dördüncü sırayı almaktadır.

Burada dikkati çeken iki husustan biri kornea ülseri ve glokom komplikasyonlarının önemli ölçüde glob kaybına yol açması, diğeri ise globun alınmasından sonra benign tanılarla karşılaşılabilmesidir. Bu durum malign lezyonların klinik tanısının daha dikkatle yapılmasını gerektirmektedir.

Diğer lezyonların patolojik incelemeleri tek tük olgular şeklinde kalmış olup üzerinde yorum yapılabilecek düzeyde değildir.

Not: Verilerin toplanması dönemin Patoloji Klinik Şefi olan Doç. Dr. Fehmi Aksoy'un izni ile Patoloji arşivindeki Göz Kliniği örnek sonuçları taranarak elde edilmiştir.

## Kaynaklar

- 1.Apple DJ, Rabb MF. Ocular Pathology-Clinical Applications and Self-Assessment. Mosby-Year Book, Inc, St. Louis 4. baskı 1991: 454-93.
- 2.Welch RB, Duke JR. Lesions of the lids: A statistical note. Am J Ophthalmol 1958; 45: 415-6.
- 3.Duke-Elder S (ed): System of Ophthalmology. London, Henry Kimpton Ltd, 1974, Cilt 8, Bölüm 1.
- 4.Hornblass A. Clinical evaluation of tumors of the eyelid and ocular adnexa. In: Hornblass A, Hanig CJ (eds). Oculoplastic, Orbital, and Reconstructive Surgery. Williams and Wilkins Cilt 1, Williams and Wilkins Baltimore 1988: 193-206.
- 5.Tesluk GC. Eyelid lesions. Incidence and comparison of benign and malignant lesions. Ann Ophthalmol 1985; 17: 704-7.
- 6.Sihota R, Tandon K, Betharia SM, Arora R. Malignant eyelid tumors in an Indian population. Arch Ophthalmol 1996; 114: 108-9.
- 7.Beyer-Machule CK, Riedel KG. Basal cell carcinoma. In: Albert DM, Jakobiec FA, (eds). Principles and Practice of Ophthalmology Cilt 3, WB Saunders Co Philadelphia 1994: 1724-32.
- 8.Günel İ, Akbaş F. Göz kapağının bazal hücreli karsinomu: 1100 olguda klinik bulgular ve tedavi yaklaşımları. MN Oftalmoloji 1996; 3: 292-301.
- 9.Günel İ, Akbaş F. Göz kapağının yassı hücreli karsinomu: 164 olguda klinik bulgular ve tedavi yaklaşımları. MN Oftalmoloji 1996; 3: 284-91.

10.Günel İ, Alp MN, Akbaş F, Dürük K. Sebace bez karsinomları: 39 olguda klinik, tanı ve tedavi sonuçları. MN Oftalmoloji 1996; 3: 121-9.

11.Folberg R, Bernardino VB, Bernardino EA. Pigmented eyelid lesions. In: Hornblass A, Hanig CJ (eds). Oculoplastic, Orbital, and Reconstructive Surgery. Williams and Wilkins Cilt 1, Williams and Wilkins Baltimore 1988: 259-70.

Sorumlu Yazar: Op.Dr. Ömer Faruk RECEP  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
3. Göz Kliniği, Ankara-TÜRKİYE  
Tel: 517 33 43  
E-mail: omerfarukrecep@yahoo.com



## Developing comprehensive cardiac rehabilitation programs - Review

### Kapsamlı Kalp Rehabilitasyonu Programlarının Geliştirilmesi -Derleme

Cengiz AKALAN<sup>1</sup>, Mitat KOZ<sup>1</sup>, Robert SCALES<sup>2</sup>, Mehmet İLERİ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ankara University, School of Physical Education and Sports, Ankara-TURKEY

<sup>2</sup> University of New Mexico, Department of Exercise Science, Albuquerque, New Mexico-USA

<sup>3</sup> Ankara Numune Hospital, Dept. of Cardiology, Ankara-TURKEY

Geliş Tarihi:09.05.2011

Kabul Tarihi:21.12.2011

#### Abstract

Cardiac rehabilitation programs should be a support system to facilitate the self management of behaviors that will potentially impact the total well being of the patient with cardiovascular disease. Many programs fall short of the American College of Sports Medicine recommendations, and that they are not 'comprehensive' in their approach. In the traditional approach most or all of the patients are required to conform to a regimen of supervised exercise with a series of didactic lectures and group discussions in health education. Knowledge itself is not sufficient to change health behaviors. Patient education involves more than simply telling people what to do, or giving them an instructional pamphlet. There is a greater chance of stabilizing the disease when cardiac patients are highly motivated and aggressively adherent to changing health-related behaviors associated with risk factor reduction. Motivating patients to adopt and maintain this type of lifestyle is, therefore, a major challenge in cardiac rehabilitation programs. Treatment programs need to be matched with an individual's motivational readiness to change. Traditional programs need to incorporate new effective strategies.

**Keywords:** Cardiac Rehabilitation, Motivational Counseling.

#### Özet

Kardiyak rehabilitasyon programları, kardiovasküler hastalıkları olan bireylerin yaşamlarını tümünden etkileyecek olan davranışlarını kontrol etmelerini kolaylaştıracak bir destek sistemi olmalıdır. Birçok program Amerikan Spor Hekimliği Birliğinin önerilerine göre eksik kalmakta ve yaklaşımları "kapsamlı" olmamaktadır. Geleneksel yaklaşıma göre hastaların çoğu veya tamamı sağlık eğitimi ile ilgili grup tartışmaları ve didaktik konferanslar eşliğinde gözetimli egzersiz programlarına katılmaktadırlar. Bilgi, tek başına sağlık ile ilgili davranışları değiştirmek için yeterli değildir. Hasta eğitimi, insanlara sadece ne yapacaklarını söylemek ve onlara yol gösterici kitapçıklar dağıtmaktan daha fazlasını içermelidir. Risk faktörlerinin azaltılması ile ilgili sağlık davranışlarını değiştirmek konusunda yüksek motivasyona sahip ve ciddi şekilde istekli olan kalp hastaları, hastalığı sınırlama konusunda daha yüksek şansa sahiptirler. Hastaları bu tip bir yaşam tarzını benimsemeleri ve devam ettirmeleri konusunda motive etmek, kardiyak rehabilitasyon programları için büyük bir mücadeledir. Tedavi programları bireyin değişime hazır olma motivasyonu ile örtüşmelidir. Geleneksel programlar yeni ve etkili stratejileri kapsamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:**Kardiyak Rehabilitasyon, Motivasyon Rehberliği.

### Brief Abstract

Cardiac rehabilitation programs should be a support system to facilitate the self management of behaviors that will potentially impact the total well being of the patient with cardiovascular disease. Many programs fall short of the American College of Sports Medicine recommendations, and that they are not ‘comprehensive’ in their approach. Knowledge itself is not sufficient to change health behaviors. Patient education involves more than simply telling people what to do, or giving them an instructional pamphlet.

### Kısa Özet

Kardiyak rehabilitasyon programları kardiovasküler hastalıkları olan bireylerin yaşamlarını tümünden etkileyecek olan davranışlarını kontrol etmelerini kolaylaştıracak bir destek sistemi olmalıdır. Birçok program Amerikan Spor Hekimliği Birliğinin önerilerine göre eksik kalmakta ve yaklaşımları “kapsamlı” olmamaktadır. Bilgi, tek başına sağlık ile ilgili davranışları değiştirmek için yeterli değildir. Hasta eğitimi, insanlara sadece ne yapacaklarını söylemek ve onlara yol gösterici kitapçıklar dağıtmaktan daha fazlasını içermelidir.

### Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality. It remains the most common cause of office visits and hospitalizations. In United States alone, more than 13 million Americans have documented CVD and treatment costs for the disease are expected to exceed \$393 billion (1). Control of this epidemic requires a multifaceted strategy targeting the currently recognized modifiable risk factors that account for more than 90% of risk, regardless of sex, age, or region (2). This strategy should include primary prevention maneuvers for the general population and high-risk individuals and secondary prevention programs for patients with established CVD which are proposed as an essential part of the contemporary care of the patient to improve management and outcomes (3).

The term cardiac rehabilitation (CR) refers to coordinated, multifaceted interventions designed to optimize a cardiac patient’s physical, psychological, and social functioning, in addition to stabilizing, slowing, or even reversing the progression of the underlying atherosclerotic processes, thereby reducing morbidity and mortality (4). Detailed guidelines have been published that clearly specify the core components of CR programs, along with information about the evaluation, intervention, and expected outcomes (5-6). Today CR programs should include baseline patient assessments, nutritional counseling, aggressive risk factor

management (ie, lipids, hypertension, obesity, diabetes, and smoking), psychosocial and vocational counseling, and physical activity (PA) counseling and exercise training, in addition to the appropriate use of cardioprotective drugs that have evidence-based efficacy for secondary prevention (7).

### Comprehensive cardiac rehabilitation

Cardiac rehabilitation should be a support system to facilitate the self management of behaviors that will potentially impact the total well being of the patient with CVD. The ACSM guidelines recommend that CR should include exercise therapy, psychological counseling, vocational counseling, and behavioral intervention regimens to facilitate dietary change, smoking cessation, and stress management. Programs that offer all these services can be considered to be ‘comprehensive’ in their approach to CR (8).

However, surveys of the national standards of practice in CR in the United States, (9-10) in Canada, (11-12) in Australia, (13-16) and in the United Kingdom (17-19) reveal that not all of the services recommended by American College of Sports Medicine (ACSM) are offered. A survey of CR programs in 16 European countries, revealed that in 12 of those programs, less than 20% of patients were offered psychosocial care (20). The claim continues to be made that these programs are comprehensive, even though they do not provide the range of services recommended by ACSM. Based on this information, it can be assumed that many programs fall short of the recommendations, and that they are not ‘comprehensive’ in their approach.

### Traditional Model Care

In the traditional approach most or all of the patients are required to conform to a regimen of supervised exercise with a series of didactic lectures and group discussions in health education. Programs generally provide information concerning anatomy and physiology, exercise physiology and pathophysiology, medication, risk factors, signs and symptoms, and safety. This is achieved through lectures, printed handouts, videotapes, posters, books, flip charts, sound-slide packages, and overheads (10). The Joint Commission on Accreditation of Hospitals (21) emphasizes the need for patients to understand the ambulatory management of their medical problem. Transferring knowledge through the presentation of information, guidelines and protocols is also considered necessary to bring about safe and effective CR.

However, while there is recognition of the value of transmitting theoretical knowledge in CR, criticism has been

directed at programs that make this the sole focus of their educational intervention (22-24). Numerous studies have challenged traditional approaches to both inpatient (25-30) and outpatient (31-37) CR programs. They questioned the impact of traditional approaches on long-term changes in behavior and cardiovascular risk reduction. The United States Preventive Services Task Force stated that an underlying principle of patient education and counseling is that, although necessary, knowledge is not sufficient to change health behaviors. Patient education involves more than simply telling people what to do, or giving them an instructional pamphlet (38).

### **Demand For Alternative Approaches**

Evidence indicates that there is a greater chance of stabilizing the atherosclerosis when cardiac patients are highly motivated and aggressively adherent to changing health-related behaviors associated with risk factor reduction. Motivating patients to adopt and maintain this type of lifestyle is, therefore, a major challenge in CR. Cardiac patients who adhere to an aggressive lifestyle change program involving multiple behaviors, may stabilize the atherosclerosis and reduce recurrent cardiac events (39-41)

In the Lifestyle Heart Trial, Ornish and colleagues (39) demonstrated that a self-selected group of highly motivated patients was able to adopt and maintain a strict lifestyle of a vegetarian diet with approximately 10% of the calories derived from fat, regular moderate-intensity exercise (> 3 hours/week), stress management for 1-hour/day and bi-weekly group psychosocial support meetings. The results indicated that, in severely stenotic arteries (> 50% occlusion), the stenosis regressed in the experimental group from 61.1% at baseline to 55.8% at one year. By comparison, in the usual-care control group, the stenosis progressed from 61.7% to 64.4%. The investigators divided the experimental group into 3 subsets of patients according to adherence to the program. They found that stenoses decreased by an average of 4.5 percentage points in the most adherent group, but decreased only slightly in the least adherent group. Because some patients crossed over from the experimental group into the usual-care group when they did not adhere to the program, the patients in the usual-care group were also combined with those in the experimental group for analysis. The stenoses now were found to have decreased by an average of approximately 4 percentage points in the most adherent group, but progressed more than 6 percentage points in the least adherent group.

In the Heidelberg-I Trial, Schuler and associates (40) also documented significant regression of the atherosclerotic lesions following a lifestyle change program. This pro-

gram consisted of intensive physical exercise in group training sessions for a minimum of 2 hours/week, daily home exercise periods for at least 20 minutes/day, and a low fat diet with less than 20% of the calories derived from fat. After 12 months, angiographic results indicated that, when compared to a usual-care control group, the experimental group had significantly less progression (23% versus 48%), more stabilization (45% versus 35%), and more regression (32% versus 17%) of the coronary lesions.

In the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP) Trial, Haskell and colleagues (41) reported that an intensive home-based program of multiple risk factor reduction significantly reduced the rate of progression of atherosclerosis and decreased hospitalizations for cardiac events.

In a replicated study, Hambrecht, Niebauer, Marburger et al. (42) identified that measurable improvement in cardiorespiratory fitness required approximately 1400 kilocalories/week of leisure time physical activity; higher work loads were necessary to halt and, therefore, stabilize the progression of the atherosclerotic lesions (approximately 1500 kilocalories/week), whereas regression was observed only in patients expending an average of 2200 kilocalories/week in leisure time physical activity. There were no instances of regression in patients who had leisure time physical activity levels below 1600 kilocalories/week.

The Lifestyle Heart Trial, and the subsequent regression trials, have undoubtedly made a major contribution by identifying the potential clinical benefits of participating in a CR program that uses behavior modification strategies to change health-related behaviors.

While this may be a step in the right direction, Prochaska and DiClemente (43) have suggested that, regardless of the service offered, treatment programs need to be matched with an individual's motivational readiness to change. When the processes associated with behavior change are not matched with the stage of readiness to change, attempts to change behavior are likely to fail (44-46). Stage-specific strategies facilitate movement through the stages of behavior change. Emerging evidence in the field of addiction to alcohol and other types of substance abuse indicates that a brief period of motivational interviewing (one or two sessions) can influence an individual's decision to seek referral into a behavior change program, demonstrate compliance, and ultimately change behavior (47). This suggests that stage-specific interventions may accelerate progress through the stages of change. This encompasses psychological and vocational counseling, as well as behavioral interventions designed to help patients adopt and maintain the type of lifestyle needed to reduce CVD risk.



## Conclusion

It appears that although new and innovative approaches to CR are currently recommended, the majority of programs still adhere to a traditional approach. CR programs need to incorporate effective strategies, such as those that were identified in the numerous of lifestyle regression trials, to reproduce similar outcomes within clinical practice. The demand for alternative approaches to CR has been fueled by numerous reports that challenge the traditional approach. The traditional approach has demonstrated satisfactory outcomes when comparisons are made with usual care, however, to date, very few studies have attempted to test and compare new innovative approaches with the current traditional model of care. Recommendations by the national associations for CR play a major role in shaping the programs of the future. Therefore, it is imperative that research is initiated to support new recommendations for clinical practice. There is a need to investigate the effectiveness of adapting skills-based counseling to motivate and change multiple health-related behaviors in patients attending a traditional CR program.

## References

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics - Dallas, TX: American Heart Association; 2004.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
3. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-Analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:659-72.
4. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2004;116:682-97.
5. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Limacher M, Pina IL, Southard D, et al. Core components of cardiac rehabilitation/ secondary prevention programs: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation* 2000;102:1069 -73.
6. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2000;101:828-33.
7. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (Subcommittee on Physical Activity), in Collaboration With the American Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2005; 111:369-76.
8. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. Fourth edition. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1991.
9. Wolfe LA, Herbert WG, Miller J, Miller DS. Status of cardiovascular rehabilitation in Virginia. *J Cardiopulm Rehab* 1987;7: 42-50.
10. The Dialogue Company. A survey of the structure of cardiac rehabilitation programs nationwide and the patients they serve. Proceedings of a conference. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation 9th Annual Meeting, Portland, OR. 1994.
11. Wolfe LA, Dafoe WA, Hendren EA., Goodman LS. Cardiovascular Rehabilitation in Ontario (Canada). *J Cardiopulm Rehab* 1990; 10: 130-140.
12. Armstrong KL, Wolfe LA, Amey MC. Cardiovascular rehabilitation in Canada: A national survey. *J Cardiopulm Rehab* 1994; 14: 262-72.
13. Worcester MC. Cardiac rehabilitation programmes in Australian hospitals. Melbourne: National Heart Foundation of Australia. 1986.
14. Worcester M C, Goble AJ. Cardiac rehabilitation programmes in Australian hospitals. Melbourne: National Heart Foundation of Australia. 1990.
15. Dacey J. Cardiac rehabilitation in Australia. Proceedings of a conference. American Association of Cardiopulmonary Rehabilitation 12th Annual Meeting, Orlando, FL. 1993.
16. Worcester MC. 1992 Survey: Cardiac rehabilitation programmes in Australian hospitals. Melbourne: National Heart Foundation of Australia. 1994.
17. Horgan J, Bethell H, Carson P, Davidson C, Julian, D, Mayou RA, et al. Working party report on cardiac rehabilitation. *British Heart J* 1992; 67: 412-18.
18. Thompson DR, Bowman GS. An audit of cardiac rehabilitation services in England and Wales. University of Hull, England. 1995.
19. Coates A, McGee H, Stokes H, Thompson D. British Association of Cardiac Rehabilitation guidelines for cardiac rehabilitation. Oxford, England: Blackwell Science. 1995.
20. Maes S. Psychosocial aspects of cardiac rehabilitation in Europe. *British J Clinical Psych* 1992; 31: 473-83.
21. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Accreditation Manual for Hospitals. 1994. Library of Congress Catalogue Number 93-78938.
22. Wenger NK. Future directions in cardiovascular rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab* 1987; 7: 168-74.
23. Wenger NK. Today's approach to the rehabilitation of low-risk coronary patients: Exercise and educational programs that can increase patient compliance. *J Critic Illness* 1991a; 6, 7: 642-48.

- 24.Gordon NF. Comprehensive cardiovascular disease risk reduction in a cardiac rehabilitation setting. Proceedings of a conference. American Association of Cardiopulmonary Rehabilitation 12th Annual Meeting, Dallas, TX. 1997.
- 25.Barbarowicz P, Nelson M, DeBusk RF, Haskell WL. A comparison of in-hospital education approaches for coronary bypass patients. *Heart & Lung* 1980; 9(1): 127-33.
- 26.Tirrel BE, Hart LK. The relationship of health beliefs and knowledge to exercise compliance in patients after coronary bypass. *Heart & Lung* 1980; 9(3): 487-93.
- 27.Young D, Kottke T, McCall M, Blume D. A perspective control study of in-hospital myocardial rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab* 1982; 2: 32-40.
28. Morley D, Ribish P, Miller H. A comparison of patient education methodologies in outpatient cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab* 1984; 4: 434-39.
- 29.Kinsey MG, Fletcher BJ, Rice CR, Watson PH, Fletcher GF. Coronary risk factor modification followed by home-monitored exercise in coronary bypass surgery patients: A four-year follow-up study. *J Cardiopulm Rehab* 1989; 9: 207-12.
- 30.Nelson D, Baer PE, Cleveland SE, Revel KF, Montero AC. Six month follow-up of stress management training versus cardiac education during hospitalization for acute myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehab* 1994; 14(6): 384-90.
- 31.Daltroy LH. Improving cardiac patient adherence to exercise or programs: A clinical trial of health education. *J Cardiopulm Rehab* 1985; 5: 40-49.
- 32.Thuesen L, Henrikson LB, Engby B. One-year experience with a low-fat, low-cholesterol diet in patients with coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 212.
- 33.Ockene J, Ockene I, Kristeller J.). The Coronary Artery Smoking Intervention Study. Worcester, MA: National Heart, Lung, & Blood Institute. 1988a.
- 34.Holbäck AM, Säwe U, Fagher B. Training after myocardial infarction: Lack of long-term effects on physical capacity and psychological variables. *Archives of Phys Med Rehab* 1994; 75(5): 551-54.
- 35.Rigotti NA, McKool KM, Shifman S. Predictors of smoking cessation after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Int Med* 1994; 120: 287-93.
- 36.Bairey-Merz, NC, Felano MN, Klein J. Cholesterol awareness and treatment in patients with coronary artery disease participating in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab* 1996; 16(2): 117-22.
- 37.Durstine LJ, Webster WW, Jameson BF. Impact of the new national cholesterol education program (NCEP) guidelines on management of cardiac rehabilitation patients: Traditional vs. aggressive management. Abstract S-16. *J Cardiopulm Rehab* 1996; 16(5): 375.
- 38.United States Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services: Report of the United States Preventive Services Task Force. Second edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins. 1996.
- 39.Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990; 336: 129-33.
- 40.Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J.et al. Regular physical exercise and low-fat diet: Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86: 1-11.
- 41.Haskell W, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko RH. Et al. Effects of intensive risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical events in men and women with coronary artery disease: The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994; 89: 975-90.
- 42.Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K. et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(2): 468-477.
- 43.Prochaska JO, DiClemente CC. Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*, 1982; 20: 161-173.
- 44.Fitzgerald TE, Prochaska JO. Nonprogressing profiles in smoking cessation: What keeps people refractory to self-change? *J Subs Abuse*, 1988; 2: 93-111.
- 45.Ockene J, Kristeller JL, Goldberg R, Ockene I, Merriam I, Barret S. Smoking cessation and severity of disease: The Coronary Artery Smoking Intervention Study (CASIS). *Health Psychology* 1992; 11(2): 119-26.
- 46.Prochaska JO, DiClemente CC, Velicer WF, Gimpil S, Norcross JC. Predicting change in smoking status for self-changers. *Addictive Behaviors* 1985; 10: 395-406.
- 47.Noonan WC, Moyers TB. Motivational interviewin

Corresponding Author: Assist. Prof. Dr.Cengiz AKALAN  
Ankara University, School of Physical Education and Sports, Ankara-TURKEY  
Phone: +90 312 221 1601 / ext 137  
E-mail:cengizakalan@hotmail.com

## Behçet Hastalığında Oküler Bulgular Ve Tedavide Yenilikler

### *Ocular Findings And New Approaches In Behcet's Disease*

Yıldız ÖZDEMİR, Gülcan KURAL

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:18.08.2010

Kabul Tarihi:21.12.2011

#### Özet

Behçet Hastalığı, etyolojisi bilinmeyen, oral aftöz ülserler, genital ülserler, cilt lezyonları ve üveitin tekrarlayan atakları ile karakterize, vasküler, gastrointestinal, solunum ve santral sinir sistemini etkileyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Behçet Hastalığının tedavisi semptomatik olmasına rağmen, son yıllarda, akut inflamatuvar lezyonların erken ve etkili tedavisi ve nükslerin önlenmesi, hastalık sürecinin daha iyi olmasını sağlar. Antiinflamatuvar ve/veya immunsupresif tedavi, hastalık ciddiyeti ve prognostik faktörlere göre ayarlanmalıdır.

Azothioprin, siklosporin, interferon- $\alpha$  ve infliksimab gibi daha güçlü ilaçlar, Behçet Hastalığının daha ciddi sistemik bulgularını baskılamakta etkilidir. Bu derleme, Behçet hastalığının klinik özellikleri, tanısı, epidemiyoloji, etyoloji ve tedavisi ile ilgili genel bir bakış sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet Hastalığı, etyopatogenez, oküler komplikasyonlar, immunsupresif tedavi.

#### Abstract

Behcet's disease, a systemic inflammatory disorder of unknown aetiology, is characterised by recurrent attacks of oral aphthous ulcers, genital ulcers, skin lesions, uveitis or other manifestations affecting gastrointestinal tract, and respiratory and central nervous systems. Although the treatment of Behcet's disease is symptomatic, in recent years, it has been shown that early and effective treatment of acute inflammatory lesions and prevention of relapses can help to improve outcome. Anti-inflammatory and/or immunosuppressive treatments should be tailored according to the disease severity and prognostic factors. More potent drugs, such as azathioprine, cyclosporin, interferon- $\alpha$  and infliximab, are effective in the suppression of more severe systemic features of Behcet's disease.

This review provides an overview of the clinical feature, diagnosis, epidemiology, etiology and treatment of Behcet's disease.

**Key words:** Behcet's disease, etiopathogenesis, ocular complications, immunosuppressive treatment.

#### Giriş

Behçet Hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında Türk Dermatolog Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve hipopionlu üveit şeklinde tarif edilmiştir. Bu hastalık kronik, tekrarlayıcı, multisistemik, idiyopatik, inflamatuvar ataklarla karakterize spesifik tedavisi olmayan bir hastalıktır. Beh-

çet hastalığı veya behçet sendromu terimleri arasında tartışmalar vardır. Hastalık multisistemik bir hastalıktır, organ ve sistemleri farklı oranlarda etkilemektedir. Birçok olguda mukokutanöz dokular yaygın olarak etkilenir. Uzun dönem çalışmalarda büyük damar hastalıkları, nörolojik bozukluklar sonucu ölümler ve oküler komplikasyonlar sonucu körlük geliştiği saptanmıştır. Patojenezi tam olarak

bilinmemekle birlikte erkeklerde daha ciddi seyretmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde mortalite ve morbidite oranı daha yüksektir. Mukokutanöz, artiküler ve oküler bozukluklar aynı zamanda da mortalite oranı zamanla daha da azalmaktadır. Bugün Behçet hastalığının kötü prognozunu tam olarak belirleyebilecek herhangi bir laboratuvar test bulunmamaktadır.(1-10)

**Epidemioloji:** Her yerde bulunabilen bu hastalık keskin bir geografik dağılım gösterir ve tarihsel olarak doğudan batıya ticaret yolu olarak kullanılan bölgedeki popülasyonu yani Türkiye, Irak, İran, Kore ve Japonya gibi ülkeleri etkiler. Özellikle Türkiye ve Japonya’da endojenöz üveitlerin %20 sini BH oluşturur.(USA ile karşılaştırıldığında %0.2)ve en yüksek prevalans ailesel geçişin olduğu Türkiye’de bildirilmiştir Ailenin göç eden fertlerinde prevalans daha da azalmaktadır.Bu da çok büyük olasılıkla çevresel faktörlerle birlikte aynı ailenin histokompatibilite ajanları ile ilgilidir.

Pozitif aile hikayesi BH’da diğer etnik gruplarla birlikte yayınlanmıştır. Behçet Hastalığı 30-45 derece enlemlerinde yaşayanlarda Kuzey Avrupa’ya göre daha siktir ve behçet üveiti Suudi Arabistan’da tüm üveitlerin 1/3’ini oluşturmaktadır.Tam tersine bu hastalık USA ,İngiltere ve siyah amerikalılarda daha seyrek ve amerikalı kızıldilerilerde hiç bulunmamaktadır.(1-8)

**Sıklık ve prevalans:**BH’ın yaklaşık prevalansı Akdeniz ülkelerinde Orta Doğu’da ve Uzak Doğu’da 1/10.000 ve 1/1.000 arasında değişmektedir. Bu hastalık sıklıkla ılıman kuzey bölgede subtropikal güney bölgeye göre daha siktir yine bu da çevresel faktörlerin bu hastalığın prevalansını etkilediğini düşündürmektedir.Türkiye’de bu prevalans coğrafik farklılıklara göre 10.000 de 2-42 olgu şeklindedir.Asya’da ise Türkiye’nin 1/10’ i şeklindedir ve 100.000 de 13.5-30 arasındadır.USA’da insidens 100.000 kişide 0.12-0.33,Almanlarda 0.42-0.55 ,İngiltere’de 0.64 ve Almanya’da yaşayan Türkler arasında 21 kişi mevcuttur.Ayrıca kardeş riski Türk çalışmalarında 11.4-52.5 tahmin edilmektedir.(1-10)

**Yaş, cinsiyet :**BH primer olarak sıklıkla ikinci ve dördüncü dekatlardaki genç erişkinleri etkiler ve nadiren çocuklarda görülür. Başlangıç genel olarak ortalama hayatın üçüncü dekadındadır.

BH erkeklerde kadınlara oranla daha siktir erkek/kadın oranı 2-10:1 şeklindedir oysa bu oran Batı Avrupa ve USA’da tersine dönmüştür. Genital aft ve eritema nodosum kadınlarda daha sık görülmesine rağmen genel kanı erkeklerin hastalığı daha ağır geçirmiş olmasıdır.Oküler inflamasyonun yanısıra papulopüstüler lezyonlar,anevrizmalar,tromb oflebit,pulmoner ve vasküler bozukluklar ve muhtemelen nörolojik hastalıklar erkeklerde daha ağır seyredir.

BH Doğu Akdeniz bölgesinde,Türkiye’de,Orta ve Uzak Doğu’da ve Japonya’da batı popülasyonuna göre genç erkeklerde daha agresif ve ciddi gidiş göstermektedir.Genç yaşta (15-25 yaş arası)başlangıç gösteren erkek hastalarda yüksek pravalansta oküler hastalık görülür ve kötü görme keskinliği ile birlikte dir.Yaş ve cinsiyet risk faktörlerinden bağımsız olmasına rağmen genç erkek hastalarda santral sinir sistemi bozukluğu ve retinal vaskülit daha yaygındır. Benzer olarak HLA-B5 yine kötü vizüel prognoz ile birlikte siktir.(1-5)

**Mortalite ve morbidite:**Hastalık erken dönemde aktivitesini sınırlar ve sonraki yıllarda sessiz döneme geçer Ciddi orogenital ülserler düşük oral alım nedeni ile SSS ve vasküler hastalıklarda artışa neden olur , kronik morbiditeye neden olur.Sonuçta görme kaybı progressiv olarak artar 1/4 olguda 10 yıl içinde gelişir. Legal körlük başlangıçtan 4 yıl içinde %50-60 olguda gelişir en yüksek prevalans Türkiye ve Japonya’da dır.Mortalite oldukça düşük olmasına rağmen SSS komplikasyonları , pulmoner bozukluklar, büyük damar kanamaları nedeni ile olur.Mortalite oranı erken tanı ,uygun tedavi ile zamanla anlamlı oranda azalır ve daha iyi prognoz gösterebilir.

### Etyoloji

**Etyopatogenez ve etkili faktörler:**Genetikle kombine olarak infeksiyöz ajanlar,immün bozukluk,inflamatuar mediatörler,ısı şok proteinleri(HSPs),oksidatif stress,lipid peroksidasyon ve çevresel faktörler de etkilidir.(5-10)

**1. Genetik ve HLA tiplmesi:**İpek yolu üzerinde yaşayan BH’da klas 1 HLA genotip B5 ve onun subklanı olan B51 allel ve kromozom 6p21 en yaygın yayınlanan genetik geçiş bulgularıdır.İngiltere’de son yıllarda HLA-B5701’in bu hastalıkla ilişkisi bulunmuştur

**2. İnfeksiyöz ajanlar,HSPs ve alfa-beta-Kristallin:** İnfeksiyöz ajanlar içerisinde parvovirüs B19 Streptokokkus Spp (S.sanguis,S fecalis,S pyogenes,S salivarius) Helicobacter pylori, Borelia Burgdorferi, Human Herpes Simplex Virüs (HSV) -6 ve hepatitis A,B,C ve E virüsleri

a. HSV b. Streptococcus Species c. Isı şok proteinleri d. alfa-beta kristallin.

**3. Oto antijenler:**Üveitin birçok tipinde olduğu gibi BH’da anormal immün cevap organ veya doku spesifik inflamasyon gelişmesine neden olmaktadır. Retinal-S antijen en potent üveitik otoantijendir. İnflamatuar BH’da tam olarak tetikleyici faktör bilinmemekle birlikte inflamasyon alanının sensitizasyonundan sonra Retinal-S antijeni oluşur. Oküler harabiyete neden olabilecek reaksiyonlar geliştirir.

**4. Sellüler ve humoral immünoloji:**Th-1 fenotip lenfositler, Adenozin Deaminaz (ADA), Th-2 fenotip lenfositler yer almaktadır.

**5. İmmünoglobulinler, immün kompleksler ve anti-kardiolipinler:** Birçok otoantijene immünoinflamatuvar cevap oksidize düşük dansiteli lipoprotein, killer immünglobülin benzeri reseptörler, tropomyozin ve non-litik AECA, antilenfosit antikorlar ve antikardiolipin antikorlar BH süresince ortaya çıkarlar. Diğer yandan antifosfolipid antikorlarla vasküler komplikasyonlar arasında korelasyon bulunamamıştır.

**6. Nötrofil, Monositler ve Komplemanlar(C3-C9):** BH'da artmış periferik beyaz kan hücre sayısı, aktive monositler, artmış polimorfonükleer lökositler mevcuttur.

**7. Endotelial hücreler, nitrik oksit, ve buna bağlı yeni inflamatuvar moleküller:** BH vaskülit ve endotelial hücre disfonksiyonu ile karakterizedir. Endotelial hücreler tarafından nitrik oksit, endotelial relaksing faktör, serbest oksijen radikalleri salınır bu da immünolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar bir stimulus oluşturur.

**8. Oksidatif stres, antioksidatif savunma ve geçiş elementleri:** Aşırı süperoksit anion üretimi ADA aktivitesini artırır. Bu da nötrofil fonksiyonunu aktive eder, kemotaksis ve fagositoza neden olur.

## Klinik Bulgular

Oküler inflamasyon özellikle retinal vaskülit sık görülen bir bulgudur. Bunun yanı sıra sistemik bozukluklarda yaygındır. Hastalık ataklar şeklinde seyreder. Atakların şiddeti zaman içinde azalır, stabilize olur ve kronikleşir. Bu nedenle önceki geçirilen ataklar çok iyi bir şekilde araştırılmalıdır (1-2).

**1. Oral Aft:** Hafif vakaların büyük kısmında rekürren oral aftöz ülserasyon vardır. Genellikle en erken ve en yaygın bulgudur. Bazen bu ülserler ağrılı olabilir ve diğer sistemik bulgularla birlikte olabilir. Yaklaşık %80-90 olguda vardır. Ağız lezyonlarından daha derin ve büyük olabilir.

**2. Cilt Lezyonları:** Yaklaşık olarak %80 BH olgusunda vardır. En sık papülopüstüler lezyonlar ve eritema nodosum benzeri lezyonlar izlenir.

**3. Oküler Hastalık:** BH'da göz sıklıkla etkilenen organlardan bir tanesidir. Tipik olarak başlangıçtan 2-4 yıl sonra oküler komplikasyon izlenir. BH olgularının %50'sinde (erkeklerde %70-90) izlenir. Ataklar iridosiklit, hipopion ve panüveit şeklindedir. Başlangıçta tek taraflıdır. Daha sonra bilateral olur. Anterior ve posterior klasifikasyonu terapötik ve prognostik açıdan çok önemlidir. Olguların büyük kısmında panüveit vardır. Hasta yakınmaları da buna göre farklılık gösterir.

**a. Ön segment:** Rekürren ve sıklıkla bilateral epizodlar şeklinde hafif-orta bulanık görme, periorbital ve global ağrı, fotofobi, reaktif myozis, ve lakrimasyon sık görülen bulgulardır. Akut silier tipte konjonktival vazodilatasyon

ve injeksiyon birkaç saatte veya günde gelişebilir. Klasik olarak tekrarlayan iridosiklit geliştiğinde 2-3 ay kadar devam eder. Gerçi ataklar arasında tam bir iyileşme olmaz. Benzer olarak iris paterni flare nedeni ile bulanıktır. Kalıcı flare kalıcı vasküler bozukluğu gösterir. Ön kamarada hücre izlenmesi aktif oküler BH için çok tipiktir.

Ön ve arka kamaradaki hücre ve flare her muayenede dikkatle kaydedilmelidir. Ufak korneal keratik presipitatlar endotelde izlenebilir. Ön vitreustaki hücreyel infiltrasyon aköz hümör ile karşılaştırılmalıdır. Vitritiste ve posterior üveitte vitreusta hücre sıklığı Pupill kenarında ise iris lense yapışarak ön sineşiye neden olabilir. Yapışıklık 360° olduğunda oklüzyo pupilla adını alır. Bu durumda pupiller bölge sekonder açı kapanması glokomu eklenir ve buna bağlı olarak PAS ve iris atrofi de gelişebilir. Bazen yoğun hücreyel reaksiyon, yoğun lökositik cevapla birlikte hipopiona neden olur. Hipopion BH'da yaklaşık %6 oranında görülür ve genellikle sekelsiz düzelir. (1-6)

**b. Arka segment:** En yaygın görülen arka segment bulgusu vitritis ve retinal perivaskülitir. Retinada vaskülitik atak BH'nın en kötü komplikasyonlarından. Aktif periferitte damar çevresinde bulanık beyaz yama görünümü inflamatuvar reaksiyon vardır ve damar çevresi düzensiz görünümüdür genellikle makular iskemi ile birlikte veya olmaksızın trombotik tıkanıklık gelişebilir.

Diğer yaygın bulgu iç retinada yaygın, yüzeysel, sarı-beyaz soliter veya multifokal infiltratlarıdır. Bu infiltratlar retinaya bulanık bir görünüm verirler. Bu lezyonlar genellikle iz bırakmadan iyileşirler. Yoğun derin retinal eksudalar dış retinal tabakadadırlar ve genellikle vasküler tıkanıklıkla birlikte olurlar. Hastalığın akut döneminde diffüz retinal veya optik disk ödemi ile birlikte derin retinal eksudalar, venöz genişlemeler ve intraretinal hemorajiler izlenebilir. Sıklıkla tedavi ile düzelir.

Arka segment bozukluğu olan BH'da görme keskinliğini azaltan opasiteler sıklığı Vitreusta hücre belki tek klinik bulgu olabilir. Aynı zamanda korioretinal infiltratlar, retinal hemorajiler, veya infarktlar görülebilir. Arka segmentin tekrarlayan inflamasyonu kalıcı oküler değişikliklere neden olur ve irreversibl görme kaybı ile sonuçlanabilir. (3-10)

**c. Oküler komplikasyonlar:** BH'da en sık izlenen komplikasyon kistoid makular ödemdir. Uygun tedavi ile düzelir veya ilerleyerek kronik kalıcı ödeme neden olabilir. İleri dönemlerde sonuçta parsial veya tam kat makular delik gelişebilir. İntraoküler basınç BH'da azalabilir veya artabilir. İnflamatuvar hücreler trabeküler ağı tıkararak trabekülit, ileri posterior sineşi, şeklüzyo pupilla, (iris bombe), PAS, neovasküler glokom, kortikosteroid glokomu gelişimine neden olabilir (11). Katarakt formasyonu hem inflamatuvar süreçte hem de topikal ve sistemik steroid kulla-



nımı ile olur. Birçoğu arka subkapsüler katarakttır.

İleri olgularda vasküler oklüzyon sonucu periflebit,iris deformitesi ve atrofisi,makular dejenerasyon,skatris ve epiretinal membran formasyonu,retinal iskemi,disk ödemi,papillit ve optik atrofi gelişebilir. Bazı olgularda iris, retina, optik diskte neovaskülarizasyon olabilir takiben vitreoretinal hemoraji ve retina dekolmanı oluşabilir.Hastalığın son döneminde arka segment tutulumunun tekrarlayan atakları ve komplikasyonlar sonucu tam körlük meydana gelir.Bu gözlerde optik atrofi,vasküler incelmeye,tıkali ve skleroze damarlarda kıliflanma, diffüz retinal atrofi,farklı oranlarda korioretinal pigmentasyon,ve skatrizasyon izlenir.Eğer tedavi edilmezse enükleasyon gerektiren ftizis bulbi gelişir.

**4. Diğer Sistemik Yan Etkiler:**BH seyri sırasında artiküler,odyovestibüler,torasik,gastrointestinal,kardiovasküler,renal ve genitouriner,SSS(Santral Sinir Sistemi) bozuklukları psikosomatik bozukluklar izlenebilir.

## Tanı

**1. Tanı kriterleri ve klasifikasyonlar:** BH'a patognomonik, sensitif test ve histolojik bulgu yoktur. Bu yüzden klinik bulgulara göre tanı koymak mümkündür. Klinik bulgular tam gelişmedi ise tanı gecikebilir. Behçet hastalığı çalışma grubu çeşitli tanı kriterleri koymuştur (12). Bu kriterlere göre rekürren oral ülserlerin 12 aylık periotta en az 3 kez olması gerekir. Buna ilaveten iki veya dört major semptomun varlığı hastalığın tanısının konmasına yardımcı olur. Bu klasifikasyonun yanı sıra mukokutanöz lezyonlar ve pozitif paterji testi de BH tanısı için yeterlidir.Bu hastalığın daha az görülen komplikasyonları ise büyük damar inflamasyonu, artrit, tromboflebit ve akut SSS hastalığıdır.

**2. Paterji Testi:** Paterji testi , küçük bir cilt travması ile eritem şeklinde bir endurasyondan püstüler formasyona kadar değişen bir non-spesifik hiperreaksiyonun oluşumudur. .Bu test pozitif ise tanı değeri yüksektir.Bu test çoğunlukla erkeklerde pozitif olmasına rağmen bazı ülkelerde düşük sensitiftir.Pozitif paterji testi Türk ve Japon hastalarda İngiliz ve Amerikalı hastalara göre daha yaygın olmasına rağmen %20-30 olguda negatif olabilir.

**3. Laboratuvar test:** BH'da spesifik bir laboratuvar test olmasına rağmen iyi bir hikaye almak ve sistemlerin detaylı muayenesi çok önemlidir. .Bazı olgularda orta derecede anemi ve periferik nötrofil lökositozis görülebilir.Hastalık aktivitesi, artmış akut faz proteinler,eritrosit-sedimentasyon oranı, C-reaktif protein,neopterin,ASO,romatoid faktör,ve tüm PMNL lerin fagositik sisteminin aktif komponentleri ile saptanabilir.Ayrıca serum immünoglobülinlerinden özellikle Ig-A yükselmiş olabilir.Diğer yandan kryoglobülinemi, lökositoz ve eozinofili olmasına rağmen antinükle-

er antikörler ve antinötrofil sitoplazmik antikörler yoktur.

**4. Oküler Muayeneler:** BH'da oküler hemodinamik değişiklikler renkli Doppler görüntüleme ile saptanabilir(13). Böylece tıkaçıcı vaskülit sonucu orbital arterlere gelen kan akım değeri ölçülebilir.Ultrasonografi vitritisin derecesinin belirlenmesinde yararlı olabilir.Optik koherens tomografi BH'da kistoid makula ödeminde fovea kalınlığını anatomik olarak ölçmekte ve takip etmekte çok yararlıdır.

Heidelberg Retina Tomografisi ile yapılan ölçümlerde oküler ve non oküler BH olan olgularda optik diskte ortalama cup alanı,ortalama cup derinliği,ve volümü anlamlı düşük bulunmuştur.Bu da oküler BH olan olgularda ilave risk faktörü olarak retinal vazooklüzyonu düşündürmektedir.

## 5. Radyolojik görüntüleme, Odio-vestibüler incelemeler

Akciğer grafisi, bilgisayarlı Tomografi ve MRI tetkikleri sonucu BH'nın torasik SSS, komplikasyonları belirlenebilir. Gastrointestinal sistem (GIS) sistem ise endoskopi ve çift kontrast baryum X-Ray ile taranabilir. Odio-vestibüler muayenelerde tam klinik veya subklinik işitme kaybı saptanabilir.

**6. Ayırıcı Tanı:** BH'nın spesifik bir laboratuvar testi olmadığı için özellikle atipik ve inkomplet olgularda tanı zorlukları ile karşılaşılabilir.Bu nedenle ayırıcı tanıda okulomukokutanöz sendromlar ör. Cilt lezyonları,Stevens Johnson sendromu,Reiter sendromu, sarkoidoz, Sweet sendromu, sikatrisiyel pemfigoid ve pemfigus vulgaris gibi tanımlar akla getirilmelidir.Aynı şekilde HSV enfeksiyonu,sfiliz, SLE,ülseratif kolit,ve mixed konnektif doku hastalıkları da aynı zamanda oral, kutanöz ve oküler bulgulara neden olurlar.Seronegatif artrit,romatoid artrit,psöriatik artrit,akut febril nötrofilik dermatozis,Familyal Akdeniz Ateşi,hiper Ig D sendromu,pyoderma gangrenozum,multipl skleroz,ve hemoptizi akla gelmesi gereken tanımlar arasındadır.Ağız ülserleri,mutlaka rekürren aftöz stomatitten,Stevens Johnson sendromundan,toksik epidermal nekrolizden ve eroziv liken planustan ayırd edilmelidir.

BH'da ön üveit ve iridosiklit tanısı koyarken mutlaka idiopatik üveit, ankilozan spondilit, Reiter sendromu, akkiz sekonder sfiliz, primer intraoküler lenfoma, Lyme hastalığı ,Chrohn hastalığı ,herpes zoster oftalmikus, Fuch's heterokromik sikliti, toksoplazma, toksokariasis, sarkoidoz düşünülmelidir.Pediyatrik oküler BH, juvenil idiopatik artritteki non-granülomatöz ön üveitten ayırd edilmelidir. Aynı zamanda kronik üveit ve hipopiyon çocukta retinoblastomu akla getirmelidir.

Hipopiyon HLA-27 pozitif ön üveitlerde inflamatuvar barsak hastalığında,Reiter's sendromunda ve seronegatif psöriatik artropatide, lense bağlı üveitlerde, endoftalmilerde, neoplazilerde, mikrobial kornea hastalıklarında ve terapö-

tik stimuluslarda da görülebilir. BH'da vitriitis geliştiği zaman mutlaka idiopatik kronik intermediate üveit, sfiliz, toksokariasis, brucellozis, lepra, Fuch's heterokromik siklit, multifokal koroidit, kedi tırmığı hastalığı, birdshot korioretinopati ve serpiginoz koroidopati bulguları da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Posterior üveit ve retinal periflebit idiopatik intermediate üveit, tüberküloz, sarkoidoz, sfiliz, multipl skleroz, oküler lenfoma ve Chrohn hastalıklarında da izlenebilen bulgulardır. Retinal infiltrat ve perivaskülit bulgularına, viral, parazitik, spiroketal infeksiyonlarda, multifokal retinit, sarkoidoz, tüberküloz, Eales hastalığı, multipl skleroz, relapsing polikondrit gibi hastalıklarda da rastlanmaktadır.

**7. Hamilelik:** Hamilelikte genellikle olguların yarısında hastalık remisyonunda seyretmesine rağmen etkinliği değişken olabilir. Hamilelikte 1/4 olguda hastalık ataklarla seyredebilir. Ataklar %78 olguda ilk trimesterde gelişmektedir. Hamilelikte komplikasyonlarda bir artış olmamasına rağmen spontan düşük olabilir. Ayrıca oral ülserlerde yoğunluk ve şiddette artış olabilir.

**8. Çocukluk başlangıçlı Behçet Hastalığı:** BH çocuklarda aynı erişkinlerde olduğu gibi seyredir. Erkek çocuklar kızlara göre daha fazla olarak 4-13 yaşlarında hastalığa tutulurlar. Başlangıç semptomu %60 olguda oral ülser olmasına rağmen her olguda farklı seyir gösterebilir. Kutanoz semptomlar ve genital bozukluklar yaygın olarak gözlenebilir. %80 olguda en yaygın oküler komplikasyon retinal perivaskülitte birlikte panüveittir. Katarakt, makulopati ve optik atrofi olguların yaklaşık yarısında izlenir. Sklerit ve papil ödemi de oldukça sıktır. Mortalite oranı %3'tür. Tedaviye cevap değişken olabilir. Kortikosteroid kullanımı komplikasyonlara neden olabilir. Düşük doz talidomid iyi bir tedavi seçimi olabilir.

**9. Konsültasyonlar:** Dermatoloji, Romatoloji, Nöroloji, KBB, Psikiyatri, Göğüs Hastalıkları, Genel Cerrahi, Kardioloji, Kardiyovasküler Cerrahi, Üroloji ve Jinekoloji konsültasyonları gerekir.

**Prognoz:** BH kendini sınırlamayan ve istenmeyen sonuçları olan bir hastalıktır. Bir çok organı etkiler. Hastalık progresyon gösterdiği zaman ölümle de sonuçlanabilir. Genel olarak birçok hastada rekürrens ve remisyonlarla seyredir, orogenital ülserler ve cilt lezyonları ateş ve halisizliğe neden olabilir. Ciddi olgularda oküler ve nörolojik bulgular vardır. Ayrıca büyük damarlarda tromboz ve GIS perforasyonları da kötü prognoz bulgusudur.

BH ön üveitle seyredir, immünoşüpressif ajanlarla iyi bir oküler prognoz gösterir. Atakların sıklığı 15-20 yıla kadar uzayabilir. Başlangıçta iyi olan prognoz daha sonra obliteratif retinal vaskülitik ataklar ve tromboz ile kötü hale gelebilir. Gerçekten özellikle türk ve japon hastalarda başlan-

gıktan 3.5 yıl sonra %20-50 olguda görme keskinliği 0.1 in altına düşerek legal körlük gelişebilir. Görmede çok ciddi azalma her zaman faydalı görmenin kaybolacağını göstermez ve geç başlangıçlı oküler bozukluklar daha iyi vizüel prognoz gösterirler (14).

## Tedavi

Tedavideki amaç potansiyel körlüğü engelleyerek iyi bir görme prognozu sağlamaktır. 1. Gözlerdeki aktif inflamasyonu kontrol altına alarak daha iyi bir gidiş sağlamak 2. Akut atakların sıklığını ve ciddiyetini azaltmak 3. Rahatsızlığı azaltmak 4. Aktif oküler inflamasyonu olan olgularda tedavi ile görme keskinliğini artırmak 5. Uygun tedavi ile hastalık remisyonunda iken görme keskinliğini stabil hale getirmek 6. Erken tanının olmasını sağlayarak görmeyi tehdit eden komplikasyonların ve tedavinin lokal ve sistemik yan etkilerini en aza indirmek. Uygun tedaviye rağmen olguların yaklaşık 1/10-1/4 ünde körlük gelişebilir. BH'da farklı semptomların tedavisi tartışmalıdır. Çünkü bu hastalık için standardize bir tedavi seçeneği yoktur. Oküler bozukluk için en kritik dönem tanıdan sonra ilk iki yıldır. Bu nedenle oküler hastalık tedavisi erken dönemde uygun bir yaklaşımla yapılmalıdır (1-15).

## A Geleneksel Tedavi

**1. Kortikosteroidler:** Topikal ve sistemik steroidler inflamasyonun kontrolü için BH'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat uzun dönemde kullanımları sınırlıdır. Çünkü yan etkileri gelişebilir ve immünoşüpressiflerin tedaviye ilavesi gerekir. Genel olarak steroidler yüksek dozda başlanır daha sonra hızla birkaç haftada azaltılarak kesilir.

**a. Topikal steroidler:** Ön ve intermediate üveitlerin hafif ataklarında topikal damla ve pomad şeklinde kortikosteroid ajanlar kullanılabilir. Prednizolon %1, dexametazon %0.1 gibi güçlü steroidler tercih edilmelidir. Ciddi olgularda çok sık aralıklarla tedavi verilmelidir. Daha sonra yavaş yavaş azaltılabilir. Yaklaşık 6-8 hafta sonra tedavi hastanın durumuna göre kesilebilir. Fakat hasta çok sık takip edilmelidir. Ayrıca solüsyonlar süspansiyon ve pomadlara göre daha etkilidirler.

Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar kortikosteroid aktivitesini artırmak amacı ile kullanılabilir. Bu şekilde kortikosteroid dozunda azaltma mümkün olabilecektir.

**b. Perioküler kortikosteroid enjeksiyonu:** Topikal tedavinin arka segment penetrasyonu çok düşük olduğu için ve kortikosteroidlerin sistemik yan etkileri nedeni ile hasta ilaç kullanamıyorsa özellikle unilateral olgularda posterior parabolber subtenon steroid uygulanabilir. Hafif posterior üveitin akut atağında, intermediate üveitte, kistoid makular ödemde perioküler steroid yapılabilir. (Deksametazon 1-1.5 ml.) Perioküler yol (subkonjonktival, anterior parabolber, sub-tenon veya transseptal orbital taban en-

jeksiyonu) ciddi anterior üveitte, topikal tedaviye cevap vermeyen hipopiyonda oldukça yararlıdır. Triamcinolone acetonide veya metil prednizolon asetat uzun süre etkili olan steroidlerdir. Etki oluşuncaya kadar her 2-4 haftada 4-5 kez uygulanabilir.

**c. Sistemik steroidler:** Anterior, posterior veya panüveitlerde ve retinitiste hızlı cevap için yüksek doz steroid verilmelidir. Oral (Prednizolon 1-2 mgr./kg/gün, veya 60-120 mg/gün yemek sonrası sabah tek doz) verilebilir. Eğer bilateral tutulum varsa, immünsüpressif ilaçlara ilaveten İnt-ravenöz pulse steroid (metilprednizolon 1g/gün 3 gün) tercih edilebilir. Remisyondan sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilebilir. Oküler ataklarda oral steroid kullanımı palyatif tedavidir. Özellikle posterior segment tutulumunda steroid kullanımı görme prognozunu artırmaz ve inflamasyonu steroide rezistan hale getirir. Sistemik steroid uzun süre kullanıldığında sekonder glokom ve katarakta da neden olur.

**2. Midriyatik ve sikloplejik ajanlar:** Topikal kısa etkili ve sikloplejik ajanlar (Ör. Tropikamide %1 ve siklopen-tolat %1 veya fenilefrin %2.5-10) günde 2 veya 3 kez kortikosteroidlere ilaveten fotofobiyi önlemek, silier spazmı azaltmak, pupil alanında posterior sineşiyi önlemek için kullanılabilir. Ciddi silier spazmı olan olgularda da atropin günde 2 kez kullanılabilir.

### 3. Antimetabolitler

**a. Azathioprin (AZA):** Azathioprin oral olarak 2.5 mg/kg/gün veya 50-150 mgr/gün olarak günde tek doz veya bölünmüş dozlar halinde kullanılabilir. Tek olarak veya diğer immünosüpressiflerle birlikte uygulanabilir. Oküler hastalığın, özellikle vaskülit ve arka segment bozukluklarında atakların sıklığını ciddiyetini ve insidansını azaltır. Aynı zamanda artrit ve orogenital ülserasyonlara da etkilidir. AZA posterior oküler inflamasyon ve vaskülitte atakların kontrolünde etkilidir. Uzun dönemde hastalığın vizüel prognozunda iyi sonuçlar gösterir. AZA-kortikosteroid tedavisi diğer sistemik organ bozukluklarında da çok faydalıdır (16-17).

**b. Metotreksat (MTX):** Metotrexate folat analogudur. BH bulgularında zayıf etkilidir. Ciddi posterior üveitte bu ilaç önerilmez.

**4. İmmünmodulatör:** Siklosporin-A (CSA) immün sistem üzerine etkilidir ve T lenfosit aktivasyonunu inhibe etmektedir. Tedavide 2-16 mg/kg/gün olarak iki bölünmüş dozda verilir. Özellikle kolşisin, kortikostroid ve AZA tedavisine dirençli, görmeyi ciddi olarak tehdit eden olgularda kullanılabilir. CSA akut üveitte çok hızlı etkilidir. AZA monoterapisine göre sonuçları çok daha iyidir. CSA tedavisi sonlandırıldıktan sonra hastalık tekrarlayabilir bu nedenle tedaviye birkaç yıl devam etmek gerekir. Sonuçlar

CSA-Kortikosteroid tedavisinin çok etkili olduğunu özellikle oküler inflamasyonda atakların ciddiyetini ve sıklığını azalttığını göstermiştir. Uzun dönem CSA kullanımının hirsütizm, dişeti büyümesi, gastrointestinal bozukluklar, hiperglisemi, hepatotoksisite, hipertansiyon gibi yan etkileri vardır (18).

### 5. Alkilleyici Ajanlar

**a. Klorambusil:** Genellikle kortikosteroid ile kombine kullanılır. Uzun dönem vizüel prognozda oldukça iyidir.

**b. Siklofosfamid:** Etkinliği klorambusile benzer fakat daha toksik olduğu için dirençli vakalarda kullanımı daha uygundur.

**6. Kolşisin:** Nötrofil kemotaksisini inhibe eder. Daha çok mukokutanöz ve eklem bulgularında kullanılır. Ön üveitte de etkinliği vardır fakat ciddi posterior üveitte çok yararlı olmadığı görülmüştür. Kolşisin CSA ile kombine kullanılabilir.

### B. Yeni Tedaviler

**1. Talidomid:** Talidomid glutamik asidin siklik derivativesidir. PMNLlerin fagositozunu azaltır, mRNA'yı degrade eder. T lenfositlerinin özellikle CD8 üzerine etkilidir. TNF-alfa cevabını azaltır. Pseudofollikülit ve orogenital ülserler üzerinde de etkilidir. Genel kullanım dozu 100-300 mg/gündür.

**2. FK-506 (Takrolimus):** CSA analogudur. TNF-alfa üretimini inhibe eder. Yan etkileri CSA ile benzer olmakla birlikte takrolimus diabetojeniktir. Son yıllarda görmeyi tehdit eden posterior segment inflamasyonu olan ve CSA'ya dirençli olgularda kullanılmaktadır. FK-506'nın etkinliği zaman içinde azalabilmektedir. Etkili dozu oral olarak 0.05-0.20 mg/kg/gündür.

**3. INF- $\alpha$ :** İmmünmodulatördür ve T lenfosit aktivitesini artırır. Çalışmalar BH'da kortikosteroid ve immünsüpressanlarla kullanıldığı zaman ciddi dirençli üveitlerde iyi sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Doz değişmekle birlikte 3-18 milyon IU haftada 3 kez olacak şekildedir. Aynı şekilde INF- $\alpha$  2a (Aylık 6milyon IU/gün) düşük doz kortikosteroid ile kombine olarak oküler vaskülitte tam remisyona sağlamıştır. Aynı zamanda tıkanmış damarlarda da reperfüzyon sağladığı gösterilmiştir. Büyük serilerde INF- $\alpha$ 'nın %90 oküler Behçet hastalığı'nda yararlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca  $\alpha$  %83 olguda oküler atakların sıklığını ve ciddiyetini azaltmıştır (19).

### 4. Anti-TNF $\alpha$ biyolojik ajanlar

#### a. İnfliksimumab (Anti-TNF $\alpha$ - Monoklonal antikor)

İnfliximumab anti-TNF IgG1 monoklonal antikorudur. Son çalışmalar infliximumabın hem sistemik hem de oküler BH'da hızlı ve efektif bir baskılama yaptığını göstermiştir. Non oküler BH'da orogenital ülserlerde, eritema no-

dosumda, artrit ,GIS, servikal özofageal perforasyonda, nöro-Behçet'te etkilidir. İnfüzyon dozu 5mg/kg'dır. Tekrarlayan panüveitte ve hem ön hem de arka kamarayı etkileyen üveitlerde tam ve hızlı bir remisyona sağlamış ve görme keskinliğinde de artış izlenmiştir. Dirençli üveoretinitte de infliximab tedavisinden sonra faydalı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca posterior üveitle birlikte retinal neovaskülarizasyonda, diğer tedavilere dirençli kistoid makula ödeminde de iyi sonuçlar bildirilmiştir (1-5,20-23).

**b. Etanercept (Solubl TNF Reseptörü):** Klinik olarak etanercept BH'da dirençli üveitlerde görme keskinliğinde düzelmeye neden olur. Fakat tedavi sonrası etkinliği tam olarak bilinmemektedir. Etanercept aynı zamanda mukokutanöz lezyonlarda ve artritte de etkilidir.

**5. Diğer tedaviler:** Granülosit ve monosit adsorpsiyon aferezisinin görme keskinliğini artırıcı etkisi vardır (24). İntravenöz gama globülin henüz deneme aşamasındadır. Kistoid makular ödemde asetazolamid, kortikosteroid, CSA ve sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır. İntravitreal enjeksiyonlar vitriitiste ve kistoid makula ödeminde uygulanmaktadır.

### C. Cerrahi Tedavi

**1. Oküler Behçet Hastalığı:** Vitriitiste ve arka segment komplikasyonlarında Triamsinolon asetat ile kombine vitrektomi oldukça yararlıdır. Cerrahi aynı zamanda epiretinal membran, makula deliği, yırtıklı retina dekolmanında da tercih edilir. Katarakt cerrahisi üveit tamamen düzeldikten en az 3 ay sonra yapılmalıdır (25). Mutlaka preoperatuar antiinflamatuvar tedavi uygulanmalıdır. BH'da sekonder glokom gelişimi pupiller blok veya açığı kapanması şeklinde olur. Lazer cerrahisi veya antimetabolitlerle trabekülektomi uygulanabilir. Neovasküler glokomda tüp implantı, siklokrioterapi yapılabilir.

### Kaynaklar

1. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet Disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-349.
2. Gul A. Standart and novel therapeutic approaches to Behçet's Disease. *Drugs* 2007;67(14):2013-2022.
3. Ando K, Fujino Y, Hijikata K, et al. Epidemiological features and visual prognosis of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43(4):312-317.
4. Alpsoy E, Donmez L, Bacanlı A, et al. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease. *Dermatology* 2003;207:354-356.
5. de Smet MD, Bitar G, Mainigi S, Nussenblatt RB. Human S-antigen determinant recognition in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:3233-3238.
6. Boyd SR, Young S, Lightman S: Immunopathology of the non-infectious posterior and intermediate uveitides. *Surv Ophthalmol* 2001;46:209-233.
7. Hirano T. Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:60-65.

8. Bayazit YA, Evereklioglu C, Ozer E, et al. Neurotological status in Behçet's disease and its ophthalmological correlates. *Postgrad Med J* 2004;80:724-728.
9. Coskun M, Bacanlı A, Sallakci N, et al. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Exp Dermatol* 2005; 14:124-129.
10. Evans CA, Jellis J, Hughes SP, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-8 secretion and the acute phase response in patients with bacterial and tuberculous osteomyelitis. *J Infect Dis* 1998; 177:1582-1587.
11. Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behçet disease. *J Glaucoma* 2004;13:441-444.
12. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
13. Caca I, Nazaroglu H, Unlü K, et al. Color doppler imaging of ocular hemodynamic changes in Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48:101-105.
14. BenEzra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1986;70:589-592.
15. Goker B, Goker H. Current therapy for Behçet's disease. *Am J Ther* 2002;9:465-470.
16. Greenwood AJ, Stanford MR, Graham EM. The role of azathioprine in the management of retinal vasculitis. *Eye* 1998; 12:783-788.
17. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:769-774.
18. Atmaca LS, Batioglu F. The efficacy of cyclosporin A in the treatment of Behçet's disease. *Ophthalmic Surg* 1994; 25:321-327.
19. Azizlerli G, Sarica R, Kose A, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology* 1996; 192:239-241.
20. Benitez-De-Castillo JM, Martinez-De-La-Casa JM, Pato-Cour E, et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab). *Eye* 2005;19(8):841-845.
21. Falappone PC, Iannone F, Scioscia C, et al. The treatment of recurrent uveitis with TNF-alpha inhibitors. *Reumatismo* 2004;56:185-189.
22. Joseph A, Raj D, Dua HS, et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003;110:1449-1453.
23. Arayssi T, Hamra R, Awwad S, et al. Treatment of refractory vitritis in Behçet disease with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002; 46:181.
24. Kanekura T, Gushi A, Iwata M, et al. Treatment of Behçet's disease with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:83-87.
25. Kim CY, Kang SJ, Lee SJ, et al. Opacification of a hydrophilic acrylic intraocular lens with exacerbation of Behçet's uveitis. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1276-1278.

Sorumlu Yazar: Op. Dr. Yıldız ÖZDEMİR  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1. Göz Kliniği, Ankara-TÜRKİYE  
Gsm: 0 532 746 73 32  
E-mail: eyildizozdemir@gmail.com

## İnguinal Herni İle Eş Zamanlı Primer Testiküler Lenfoma:Olgu Sunumu

### *Primary Testicular Lymphoma Synchronized With Inguinal Hernia : A Case Report*

Hakan BULUŞ, Ahmet Murat KOYUNCU, Ali COŞKUN  
Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara - TÜRKİYE  
Geliş Tarihi: 17.02.2011 Kabul Tarihi:21.12.2011

#### Özet

Primer testis lenfoması nadir görülen bir hastalıktır. Tüm testis malignitelerinin yaklaşık olarak % 9'unu oluşturur. Çok nadir görülmesine rağmen, 50 yaşın üzerinde daha sık görülen testis malignitesidir. En sık rastlanan histolojik tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Primer testis lenfoması inguinal herni gibi skrotumda kitle yapan patolojilerle karıştırılabilir. Biz inguinal herni nedeniyle başvuran hastada, ameliyat esnasında tespit edilen primer testis lenfomalı, 82 yaşındaki erkek hastayı sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Testis lenfoması, inguinal herni.

#### Abstract

Lymphoma of the testis is an uncommon disease. It accounts for 9% of all testicular neoplasms. Despite this low overall incidence, it is the most common testicular malignancy over the age of 50. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common histological pattern among primary testicular lymphomas. Primary testicular lymphoma, such as inguinal hernia scrotal masses mixed with the pathologies. Here, we report the case of a 82 -year- old man with primary testicular lymphoma which has diagnosed in inguinal hernia operation.

**Keywords:** Lymphoma of testis, inguinal hernia

#### Giriş

Primer Testiküler Nonhodgkin Lenfoma (PTL) testiküler neoplazilerin % 9'unu, bütün non hodgkin lenfomaların %1-2'sini oluşturur ve yıllık görülme insidansı yaklaşık 0.26/100000'dir (1). Bu düşük insidansa rağmen, 50 yaş üzeri erkeklerde en sık testiküler malignansidir ve bütün PTL'lerin % 85'i 60 yaş civarında görülür (2) . PTL bilateral yayılım eğilimi oldukça yüksektir ve SSS (santral sinir sistemi), cilt, ciltaltı doku, akciğer, waldeyer halkası gibi ekstranodal tutulum eğilimi mevcuttur.

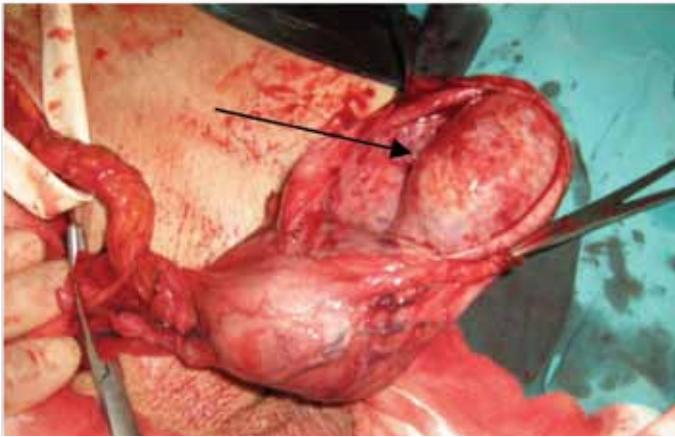
Diffüz Large B Cell Lenfoma (DLBCL) primer formlarda en sık görülen histolojik tiptir, testise sekonder yayılım ol-

duğunda ise özellikle Burkitt gibi diğer agresif histolojik tipler yaygın görülür. Her ne kadar radyoterapi ile birlikte olsun ya da olmasın doksorubisin tedavisi ile iyi sonuçların alındığı çalışmalar olsa da evre 1-2 hastalığı olan hastalarda büyük oranda agresif relapslar geliştiği ve hastalığın ilerlemiş olduğu durumlarda kötü prognoz mevcuttur. Nükseden hastalarda diğer testis ve SSS'de sıklıkla tutulur (2,3). PTL için bilinen predispozan neden yoktur. Travma, kronik orşit, kriptorşitizm, filaryazis sonrası PTL oluştuğunu gösteren yayınlar mevcuttur (4,6) fakat etyolojik tanımı henüz yapılamamıştır. Bu çalışmada 82 yaşında eş zamanlı inguinal herninin eşlik ettiği primer testiküler lenfomalı bir olgu sunduk.

## Olgu Sunumu

Seksen iki yaşında erkek hasta sağ inguinal bölgede skrotuma doğru uzanan şişlik nedeniyle hastanemizin genel cerrahi polikliniğine başvurmuştur. Fizik muayenesinde sağ inguinal bölgede skrotuma uzanan sert ağrısız kitle palpe edilmiştir. Ayrıca hikayesinde kitlenin büyüme eğiliminde olduğu fakat yattığında şişliğin biraz küçüldüğü anlaşılmıştır. Bu bulgular üzerine hastaya inguinal herni tanısıyla operasyon planlandı.

Preoperatif laboratuvar değerlendirmesinde hafif anemi (Hb:11.5 g/d) dışında anormal bir bulguya rastlanmadı. Hastanın sağ inguinal eksplorasyonunda indirekt inguinal herni tespit edildi. Herni kesesi açıldığında içerisinde omentum olduğu görüldü. Omentum batına gönderildi. İç inguinal halka daraltıldıktan sonra Lichtenstein ameliyatı yapıldı. Hastanın skrotuma uzanan fitik kesesi batına gönderildikten sonra sağ hemiskrotumdaki sert kitle ortadan kaybolmadığı için inguinal kesiden sağ testis eksplore edildi. Sağ hemiskrotumdaki kitlenin makroskopik değerlendirmesinde sert, testis ile ilişkili olması üzerine kitleden frozen section inceleme yapıldı. Frozen inceleme sonucu malign olarak yorumlanması üzerine hastaya inguinal herni onarımı ameliyatına ek olarak aynı seansta sağ orşiektomi yapıldı (Resim 1). Spesmenin postoperatif histopatolojik incelenmesi sonucu non hodgkin diffüz büyük B hücreli lenfoma tipi olduğu rapor edildi.



**Resim1:** İntraoperatif makroskopik primer testiküler lenfoma ok işareti ile görülmektedir.

Ameliyat sonrası hastaya abdominal bilgisayarlı tomografik (BT) inceleme yapıldı. Karaciğer sağ lobda yaklaşık 20 mm çaplı hipodens kitle (Resim 2) lezyonu (metastaz?), sağ asendan kolon lateralinde süperiorda sağ böbrek lateralinde karaciğer posteriorunda uzanan büyüğü 2 cm çaplı nodüler yumuşak doku dansiteleri izlenmiştir. Ayrıca retroperitoneal alanda çölyak trunkus düzeyinden başlayıp abdominal aort orta bifurkasyonu düzeyine uzanan

sol parakaval paraaortik alanda aortayı çevreleyen sol böbrek pelvisine uzanan ve böbrekte itilmeye neden olan lobüle konturlu yumuşak doku dansitesinde kitle lezyonu izlendi (LAP?). Bu bulgular ışığında mevcut hastalık Ann Arbor sınıflamasına göre evre IV olarak sınıflandırıldı ve postoperatif komplikasyon gelişmeyen hastaya kemoterapi planlanarak takibe alındı.



**Resim 2:** Postoperatif Üst Abdominal Bilgisayarlı Tomografide karaciğer metastazı ok işareti ile gösterilmiştir.

## Tartışma

Testiküler lenfomanın en sık belirtisi testiste ağrısız kitledir. Primer testis lenfomasına inguinal herni gibi ek bir patoloji eşlik ettiği durumlarda tanı koymak güç olabilir. Sunduğumuz olguda da olduğu gibi inguinal herni tespit edildikten sonra, dikkatli testiküler muayene ile testiste kitle yapabilecek ek patolojiler değerlendirilmeliydi. Ayrıca ilave tetkikler yapılarak preoperatif dönemde testiküler kitle yapan hastalıklar değerlendirilebilirdi.

Hikaye ve fizik muayene ile skrotuma uzanan inguinal herni tespit edilen hastalarda skrotumda kitle oluşturan diğer patolojiler gözden geçirilmelidir. Buna göre inguinal herni ile eş zamanlı hidrosel, epididimit, epididim kisti, orşit, varikosel, travma, hematosel ve spermatosel gibi benign hastalıkların yanı sıra seminom, teratom, koryokarsinom, germ hücreli tümör, metastatik veya primer lenfoma gibi malign hastalıkların da görülebileceği unutulmamalıdır (7).

Hastalar inguinal bölgede nadir olarak inmemiş testis, liposarkom, kord lipomu ve femoral herni gibi kitleler ile başvurabilirler. Çok nadir olarak literatürde epidormoid kist, metastatik tümörler ve katater balonu gibi kitleyi taklit ederek inguinal herniyi maskeleyen durumlar bildirilmiştir. Bu patolojiler nadir olarak görülseler de ayırıcı ta-

nıda düşünülmesi gereken durumlardandır (8,9,10).

Testiküler lenfomanın prognozunu belirleyen en önemli faktörler histolojik grade ve evredir. Yaşa bağlı yetersiz organ fonksiyonları, konstitüsyonel semptomların varlığı, primer tümörün 9 cm'den büyük olması, epididim ve spermatik kord tutulumu, bilateral testis tutulumu ve LDH düzeyinin yüksek olması, prognozu olumsuz yönde etkileyen parametrelerdir (11).

Hastalığın nadir olması nedeniyle standart bir tedavi modalitesi henüz mevcut değildir. Primer testiküler lenfomanın cerrahi tedavisi kitlenin olduğu tarafa orşiektomi uygulanması ve postoperatif dönemde histopatolojik tanı konulduktan sonra evresine göre kemoterapi verilmesidir. Yapılan çalışmalarda, erken evre (IE ve IIE) hastalıkta doksorubisinli kemoterapi rejimlerinin CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) veya BACOP (Bleomisin, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon) standart olarak kullanılmasının uygun bir yaklaşım olduğunu düşündürmektedir. Mevcut veriler ileri evre olgularda orşiektomiye ek olarak kemoterapi, radyoterapi ve intratekal kemoterapinin uygun bir yaklaşım olduğunu göstermektedir (12-14). Bizim olgumuzun tedavisinde de yukarıda bahsedilen tedaviye benzer tedavi uygulanmıştır ve hastada herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Sonuç olarak inguinal herni nedeniyle başvuran hastalarda dikkatli bir skrotum muayenesi yapılmalıdır. Bilhassa ileri yaşta skrotuma uzanan herni tespit edilen hastalarda, skrotumda kitle oluşturan patolojiler ayırıcı tanıda düşünülmesi ve ileri değerlendirme yapılmalıdır.

## Kaynaklar

- 1.Duncan PR, Checa F, Gowing NF, McElwain TJ, Peckham MJ. Extranodalnon-Hodgkin's lymphoma presenting in the testicle: a clinical andpathologic study of 24 cases. *Cancer* 1980;45:1578-84.
- 2.Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodalnon-Hodgkin's lymphomas. Part 1. Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:727-37.
- 3.Tondini C, Ferreri AJ, Siracusano L, et al. Diffuse large-cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol* 1999;17:2854-8.
- 4.Osman R, Morrow JW. Reticulum cell sarcoma with primary manifestation in the testicle: three case reports. *J Urol* 1969;102:230-2.
- 5.Sussman EB, Hajdu SI, Lieberman PH, Whitmore WF. Malignant lymphoma of the testis: a clinicopathologic study of 37 cases. *J Urol* 1977;118:1004-7.
- 6.Talerman A. Primary malignant lymphoma of the testis. *J Urol* 1977;118:783-6.
- 7.Tiemstra JD.Kapoor S: Evaluation Of Scrotal Masses. *Am Fam Physician* 2008; Nov 15:78 (10): 1165-70.
- 8.Kim BM, Lee JY, Han YH, Kim SY, Seo JW, Kim YH, Cha SJ, Hur

G, Joo M, Lee ES. Abdominal wall ectopic testis mimicking spigelian hernia. *Korean J Radiol.* 2010 May-Jun;11(3):364-7.

9.Pandey A, Rawat J, Pandey J, Singh S, Gopal SC. Mesothelial cyst of the round ligament mimicking a metastasis: a case report. *J Pediatr Surg.* 2011 Feb;46(2):415-6.

10.H. Fuji, T. Mori, D. Itoh, K. Furumoto and M. Kogire. An abscess mimicking a left incarcerated groin hernia R. Mizuno, M. Okuno, H. Kojima, *Hernia* 2011, Vol 15;1007-9.

11.Shahab N, Doll DC: Testicular Lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(3):259-266.

12.Connors JM, Klimo P, Voss N, Fairey RN, Jackson S. Testicular lymphoma: Improved outcome with early brief chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:776-781.

13.Zietman AL, Coen JJ, Ferry JA, Scully RE, Kaufman DS, McGovern FG. The management and outcome of stage IAE non-Hodgkin's lymphoma of the testis. *J Urol* 1996; 155: 943-946.

14.Tourotoglou N, Dimopoulos MA, Younes A, et al. Testicular lymphoma: Late relapses and poor outcome despite doxorubicin based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1361-1367

Sorumlu Yazar: Dr. Hakan BULUŞ  
Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi  
Genel Cerrahi Kliniği, Keçiören /ANKARA  
Gsm: 0 532 408 27 31  
E-mail: hakan\_bulus6@hotmail.com

## Ertapenem Tedavisine Bağlı Epileptik Nöbet Gelişen, Santral Sinir Sistemi Hastalığı Olmayan Kronik Böbrek Yetmezliği Hastası

*Seizures In A Patient With Chronic Renal Failure Without Central Neural System Disorder Due To Ertapenem Treatment*

Burak UFLAZ<sup>1</sup>, Bahar BEKTAN<sup>1</sup>, Salih CESUR<sup>2</sup>, Nilgün ALTIN<sup>2</sup>, Mehmet DENİZ AYLI<sup>1</sup>, İrfan ŞENCAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> S.B. Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

<sup>2</sup> S.B. Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Ankara-TÜRKİYE

<sup>3</sup> S.B.Dışkapı Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H., Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:30.03.2011

Kabul Tarihi:21.12.2011

### Özet

Karbapenem grubu antibiyotikler (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) diğer beta-laktam antibiyotikler gibi örotoksik potansiyele sahiptir. Tüm beta-laktam antibiyotikler yüksek konsantrasyonda nöbet gelişimine neden olabilir. Karbapenem grubu antibiyotiklerin nörotoksik yan etkilerinin gamma amino bütirik asit (GABA) reseptörleri ile etkileşim sonucu geliştiği sanılmaktadır.

Bu makalede, kronik böbrek yetmezliği olan, santral sinir sistemi hastalığı olmayan, ertapenem tedavisi esnasında epileptik nöbet gelişen 61 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Literatürdeki benzer olgular tartışıldı.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ertapenem tedavisi başlanırken, klinisyen ertapenem tedavisine bağlı epileptik nöbet gelişebileceğini akılda tutmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ertapenem, epileptik nöbet, kronik böbrek yetmezliği.

### Abstract

Carbapenem group antibiotics (imipenem, meropenem, ertapenem and doripenem) have a neurotoxic potential such as other beta-lactam antibiotics. All beta-lactam antibiotics in high concentration can causes seizures. Neurotoxicity of carbapenem group antibiotics seems to be caused by an interaction of gammaamino butyric acid (GABA) receptors. In this article, a 61 years old male patient with chronic renal failure and without central nervous system disease in whom seizure developed during ertapenem treatment was presented. Similar cases in the literature were discussed. Clinicians should bear in mind the fact that epileptic seizure associated with ertapenem treatment may develop when initiating ertapenem treatment.

**Keywords:** Ertapenem, seizure, chronic renal failure.

### Olgu

On yıldan beri kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen 61 yaşında erkek hasta ateş halsizlik, dizüri yakınmaları ile kliniğimize müracaat etti. Özgeçmişinde hastanın herhangi bir santral sinir sistemi hastalığı, diyabeti yoktu. Hipertansiyonu mevcuttu.

Hastanın fizik muayenesinde, ateş: 36.5 °C, kan basıncı: 140/80 mmHg idi. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayenesi doğaldı. Laboratuvar bulgularında; lökosit sayısı: 8100 /mm<sup>3</sup>, Hb:7,9 g/dl, trombosit sayısı:224.000/mm<sup>3</sup>, üre:153 mg/dl, kreatinin:4,3 mg/dl, Na:140 mmol/l, K:4,3 mmol/l idi.

İdrar tetkikinde; nitrit:negatif, lökosit:402 /HPF, eritrosit:7 idi. İdrar kültüründe genişlemiş spektrumlu beta-

laktamaz (ESBL,GSBL) pozitif E.coli üredi. Antibiyogram sonucunda izolat imipenem, meropenem, ertapenem ve piperasilin-tazobaktam duyarlı idi. ESBL üreten E.coli ve Klebsiella türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda karbapenem grubu antibiyotikler ilk tercih antibiyotiklerden olduğundan, ertapenemin tek doz uygulama kolaylığı olması nedeniyle ertapenem tedavisi başlandı.Hastaya antibiyogram sonucuna göre böbrek yetmezliği dozunda ertapenem 24 saatte bir 0.5 gram i.v. başlandı. Tedavinin üçüncü günü hastada tonik-klonik tarzda, 10-15 dakika süren epileptik nöbet gelişti. Nöroloji bölümüne konsülte edilen hastada anamnez, nörolojik muayene, beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve elektroensefalografi (EEG) bulguları ile nöbeti açıklayabilecek santral sinir sistemi patolojisi sap-



tanmadı. Beyin BT'si nde kanama alanı, kitle görünümü ya da kitle etkisi saptanmadı olarak rapor edildi. Elektroensefalografisi ise, zemin aktivitesi iyi gelişmiş ve düzenlenmiş olup, 11/12 cyc/sec beta ritminden oluşmuştur. Gözlerin açılmasıyla bu ritim kısmen bloke olmuştur, EEG normal sınırlardadır şeklinde rapor edildi. Hastada epileptik nöbete neden olabilecek ertapenem dışında ilaç kullanımı yoktu, anamnez, klinik ve laboratuvar bulgularıyla nöbetin ertapeneme bağlı yan etki olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü. Enfeksiyon hastalıklarına konsülte edilen hastanın ertapenem tedavisi kesilerek piperasilin-tazobaktam tedavisine geçildi. Ertapenem tedavisi kesildikten sonra hastanın tekrardan nöbeti olmadı. Hastanın komplike üriner sistem enfeksiyonu olması nedeniyle piperasilin-tazobaktam tedavisi 3x2.25 mg (kronik böbrek yetmezliği dozunda) i.v. yolla 10 gün süreyle uygulandı. Tedavi bitiminde hastanın yakınmaları tamamen düzeldi, tam idrar tetkikinde 5 lökosit mevcuttu,

### Tartışma

Beta-laktam grubu antibiyotikler içerisinde yer alan karbapenemler yan etki olarak alerjik reaksiyon, hipersensitivite, hematolojik (nötrojeni, eoinofili, trombositopeni), gas trointestinal sistem (bulantı, kusma, diyare, psödomebranoz enterokolit ), hepatik (transaminazlarda yükseklik) ve renal bozukluk (kreatinin ve BUN değerlerinde artış) yanı sıra konvülzyon (epileptik atak), baş ağrısı, konfüzyon gibi santral sinir sistemi yan etkilerine neden olabilir (1).

Karbapenem grubu antibiyotikler içerisinde imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem yer almakta olup, bu grup antibiyotikler bilinen en geniş tedavi spektrumuna sahip antibiyotiklerdir (2).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) enzimleri başta E.coli ve Klebsiella türleri olmak üzere Gram negatif bakteriler tarafından üretilir. ESBL üreten bakteriler penisilin türevleri, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere ve aztreonama dirençli olup, nozokomiyal enfeksiyonlara ve hastanelerde salgınlara neden olabilir. ESBL üreten E.coli ve Klebsiella enfeksiyonlarının tedavisinde birinci seçenek antibiyotikler karbapenem grubu antibiyotiklerdir (2,3).

Karbapenem grubu antibiyotiklere bağlı bildirilen santral sinir sistemi yan etkilerinden başlıcaları; nöbet gelişimi, baş ağrısı, konfüzyon, tremor, psikişik bozukluk gibi yan etkilerdir (1,4,5).

Klinik uygulamada karbapenem grubu antibiyotiklere bağlı santral sinir sistemi yan etkilerinin sıklığı farklı oranlarda bildirilmektedir. Örneğin baş ağrısı sıklığı doripenemde %4-16 oranında, ertapenemde %2, meropenemde %3 oranında görülebildiği bildirilirken, konvülzyon gelişim sıklığına ilişkin yeterli sayıda veri yoktur. Bütün beta-laktam grubu antibiyotikler ve karbapenemler yüksek dozda epileptik nöbete neden olabilir (1,6).

İmipenem başta olmak üzere meropenem dışındaki karbapenem grubu antibiyotiklere bağlı epileptik nöbet gelişebilir. Nöbet gelişiminin mekanizması bu grup antibiyotiklerin santral sinir sistemindeki gamma amino butirik asit-A

(GABA- A) reseptörlerine bağlanmasıdır. Meropenem de bu bağlanma olmadığından veya çok az olduğundan epileptik nöbet gelişmediği bildirilmiştir (1,4-6).

Özellikle imipenem potansiyel olarak nörotoksik olup, renal fonksiyon ve vücut ağırlığına göre nispeten yüksek dozda kullanıldığında nöbete neden olabilir. İmipeneme bağlı diğer santral sinir sistemi yan etkileri baş dönmesi (%0.3), uykuya eğilim (%0.2), ensefalopati, tremor, konfüzyon, myoklonus, parestezi, baş ağrısı, halüsinasyonu içine alan psikişik bozukluklar olup bunların sıklığı %0.2'den daha az bildirilmiştir (1,4).

İmipeneme bağlı epileptik nöbet sıklıkla daha önceden santral sinir sistemi hastalığı olanlarda (örneğin nöbet öyküsü, beyinde lezyon, yakın zamanda kafa travması) veya böbrek fonksiyonu veya vücut ağırlığına göre nispeten yüksek dozda i.v tedavi alanlarda (örneğin geriatrik hastalarda) görülebilir. Ancak, altta yatan tanımlanmış santral sinir sistemi hastalığı olmayanlarda i.v. imipenem tedavisi esnasında nöbet görüldüğü de bildirilmiştir (4,5).

Meningit tedavisi nedeniyle imipenem tedavisi alan 25 pediatrik hastanın 7' sinde (%28) nöbet gelişimi nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Bu nedenle hastane kaynaklı santral sinir sistemi enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde nöbet gelişimine neden olabileceğinden imipenem yerine meropenem tercih edilmelidir (6).

Sunduğumuz olguda, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen 61 yaşında bir erkek hastada ESBL üreten E.coli'ye bağlı üriner sistem enfeksiyonu ertapenemle tedavi edilirken üçüncü gün nöbet gelişti. Hastanın anamnez, nörolojik muayene bulguları ve kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde; ertapenem dışında epileptik nöbete neden olabilecek ilaç kullanımı yoktu. Ertapenem tedavisi kesildikten sonra hastanın epileptik nöbeti olmadı.

Yapılan değişik çalışmalarda karbapenemlere bağlı konvülzyon (epileptik nöbet) sıklığı %0.5-1 arasında bildirilmektedir (1,4,6).

Literatür PUBMED'den tarandığında ertapenem kullanımına bağlı nöbet gelişiminin bildirildiği yaklaşık sekiz adet İngilizce makale mevcuttur (7-9,11-15).

Duquane ve ark.(7) daha önceden herhangi bir santral sinir sistemi hastalığı olmayan yetmiş yaşından büyük iki hastada ertapenem tedavisi esnasında nadir görülen mental durum değişiklikleri (kafa karıştırıcı konuşma, deliryum ve progresif seyirli içe kapanma ) bildirmişlerdir. Olgularda ertapenem tedavisi kesildikten sonra bu bulgular düzelmiştir. Yazarlar, ertapenemin özellikle yaşlı hastalarda santral sinir sistemi toksitesine neden olabileceğinden, klinisyenlerin bu hasta grubunda ertapenem tedavisi sırasında bilinç değişiklikleri açısından dikkatli olunması gerektiğini vurgulamışlardır (7).

Liao ve ark.(8) valproik asit ile ertapenem kullanan iki olguda ilaç etkileşimi sonucunda serum valproik asit düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir.

Klinik çalışmalarda, karbapenem grubu antibiyotikler içerisinde doripenemin nöbet riskinin imipenem ve ertape-

nemden daha düşük olduğu bildirilmiştir (9). Meropenem de nöbete neden olabilmekle birlikte nöbete neden olma sıklığı imipenem ve ertapenemden daha düşüktür. Febril nötropenik kanser hastalarında imipenemle ilişkili nöbet sıklığı %2 oranında bildirilmiştir (16). Geniş kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında ise imipeneme bağlı epileptik nöbet gelişme sıklığı %3-33 arasında bildirilirken, bu oran meropenem, doripenem ve ertapenem için %1'den daha az oranda bildirilmiştir. Bu meta-analizde nöbet geçirme olasılığının, yüksek doz tedavilerde özellikle önceden santral sinir sistemi hastalığı, epilepsi anamnezi ve böbrek yetmezliği olan olgularda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (17). Tobin ve ark.(11) valproik asit tedavisi ile eş zamanlı karbapenem tedavisi alan 6 hastanın 5'inde (%83) ilaç etkileşimi sonucunda nöbet geliştiğini ve plazma valproik asit düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir. Lunde ve ark.(13) epileptik nöbet nedeniyle valproik asit tedavisi alan bir hastada eş zamanlı ertapenem tedavisi alırken epileptik atak gelişimi bildirmişlerdir. Ertapenem serum valproik asit düzeylerini azaltır (18). Ertapenem tedavisi kesildikten sonra hastanın serum valproik asit düzeyleri normal seviyelere geldiği bildirilmiştir. Çalışmada valproik asit ile eş zamanlı ertapenem uygulanmasının epileptik nöbete neden olabileceği ve valproik asit serum düzeyinin izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Fica ve ark. (12) ertapenem tedavisi sırasında nöbet gelişen üç olgu bildirmişlerdir. Olgularda daha önceden santral sinir sistemi bozukluğu ve böbrek yetmezliği olduğu, nöbetin tedaviden bir hafta sonra geliştiği rapor edilmiştir. Sunduğumuz olguda kronik böbrek yetmezliği olmasına rağmen, santral sinir sistemi hastalığı mevcut değildi. Seto ve ark.(15) 56 yaşında, kronik böbrek yetmezliği olan, santral sinir sistemi hastalığı olmayan ve sürekli ayakta periton diyalizine giren bir hastada iki doz ertapenem tedavisini takiben ilki jeneralize tonik –klonik tarzda olmak üzere beş nöbet epizodu bildirmişlerdir. Bu olgu ayakta periton diyalizi hastalarında nörotoksitenin bildirildiği ilk olgudur. Sunduğumuz olgu altta yatan nörolojik bir hastalığı olmayan, kronik böbrek yetmezlikli bir hastada ertapenem tedavisine bağlı epileptik nöbet gelişmesi nedeniyle Seto ve ark. (15) sunduğu olguyla benzerlik göstermektedir. Santral sinir sistemi hastalığı anamnezi imipenem tedavisinde olduğu gibi ertapenem tedavisi içinde kısmi kontrendikasyon nedenidir. Karbapenem tedavisiyle ilişkili basit parsiyel, kompleks parsiyel ve jeneralize tonik-klonik tarzda nöbetler görülebilir. Bunlardan en sık görüleni jeneralize tonik-klonik nöbettir. Yayınlanmış yedi klinik çalışmada ertapenemle ilişkili nöbet sıklığı %0.18 oranında bildirilmiştir (15). Sonuç olarak, kronik böbrek yetmezliği hastalarında ertapenem tedavisi başlanırken dikkatli olunmalı ve tedaviye bağlı olarak epileptik nöbet gibi santral sinir sistemi yan etkilerinin gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. The Sanford guide to Antimicrobial Therapy . Gilbert DN, moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS (eds),USA. 2010, p: 84-91.
2. Şenol E. Karbapenemlerin yeni açılımları. ANKEM Dergisi 2009; 23 (Ek 2):14-16.
3. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen Klebsiella pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları. Mikrobiyol Bül., 2008; 42:131-136.
4. Norrby SR. Carbapenems in serious infections: a risk-benefit assessment. Drug Saf. 2000; 22:191-4.
5. Calandra GB, Wang c, aziz M, Brown KR. The safety profile of imipenem/silastatin: worldwide clinical experience based on 3470 patients. J Antimicrobial Chemother 1986; 18 Suppl E:193-202.
6. Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. J Antimicrobial Chemotherapy; 2000; 45:5-7.
7. Duquaine S, Kitchell E, Tate T, Tannen RC, Wickremasinghe IM. Central Nervous System Toxicity Associated with Ertapenem Use. Ann Pharmacother. 2010. (Epub ahead of print).(Abstract).
8. Liao FF, Huang YB, Chen CY. Decrease in serum valproic acid levels during treatment with ertapenem. Am J Health Syst Pharm. 2010; 67:1260-4.
9. Paterson DL, Depistel DD. Doripenem. Clin Infect Dis. 2009; 49 : 291-8.
10. Ong C, Chua AC, Tambyah PA, Fei YS. Seizerius associated with ertapenem. In j Antimicrobial Agents. 2008;31:290.
11. Tobin JK, Golightly LK, Kick SD, Jones MA. Valproic acid-carbapenem interaction: report of six cases and a review of the literature. Drug Metabol Drug Interact. 2009; 24 :153-82.
12. Fica AE, Abusada NJ. Seizures associated with ertapenem use in patients with CNS disorders and renal insufficiency. Scand J Infect Dis. 2008;40: 983-5.
13. Lunde JL, Nelson RE, Storandt HF. Acute seizures in a patient receiving divalproex sodium after starting ertapenem therapy. Pharmacotherapy. 2007 ;27 :1202-5.
14. Saidel-Odes L, Borer A, Riesenberk K, Smolyakov R, Schlaeffer F. History of cerebrovascular events: a relative contraindication to ertapenem treatment. Clin Infect Dis. 2006; 15;43 :262-3.
15. Seto AH, Song JC, Guest SS. Ertapenem-associated seizures in a peritoneal dialysis patient. Ann Pharmacother. 2005 ;39 :352-6.
16. Winston DJ, Lazarus HM, Beveridge RA, Hathorn JW, Gucalp R, Ramphal R, et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. Clin Infect Dis. 2001 ;32 :381-90.
17. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. Pharmacotherapy. 2011;31:408-23.
18. Ertapenem (İnvanz® ) ilaç prospektüs bilgileri.www.iegm.gov.tr/Folders.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih CESUR  
Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Komitesi, Etlik-Ankara-TÜRKİYE  
Tel:567 20 00 E-mail: scesur89@yahoo.com.



# Somatuline® autogel®

lanreotide

60 mg, 90 mg, 120 mg

NET Hastalarında

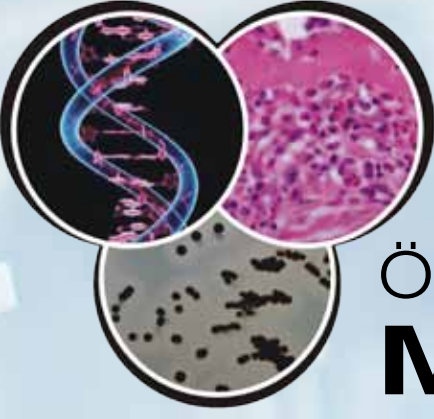
## İYİ BAŞLANGIÇ İYİ KONTROL

Somatuline® autogel®'in benzersiz formülasyonunun sağladığı avantajlar;

- Hızlı tedavi yanıtı<sup>1</sup>
- Kalıcı ve uzun dönem kontrol<sup>1</sup>
- Kullanım kolaylığı<sup>2</sup>

**SOMATULİNE® AUTOGEL®** 60 mg, 90 mg ve 120 mg Enjektabl Solüsyon **Etkin madde:** 60, 90 ve 120 mg'lık her bir kullanıma hazır dolu enjektör, solüsyonun her miligramında 0.246 mg baz lanreotide karşılık gelen süper doyumlanmış lanreotid asetat solüsyonu içermektedir. **Endikasyonları:** SOMATULİNE® AUTOGEL®, ameliyat ve/veya radyoterapi sonrasında dolaşımdaki büyüme hormonu (GH) ve/veya insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyeleri anormal devam ettiği durumlarda veya başka nedenlerle medikal tedaviye ihtiyaç duyan akromegali hastalarının uzun dönem tedavisinde ve akromegali semptomlarının giderilmesinde endikedir. SOMATULİNE® AUTOGEL® ayrıca, nöroendokrin tümörlerin (özellikle karsinoid) semptomatik tedavisinde endikedir. **Kullanım şekli ve dozu:** Her 28 günde bir 60, 90 veya 120 mg derin subkütan yolla uygulanır. **Akromegali:** Önerilen başlangıç dozu her 28 gün boyunca uygulanan 60- 120 mg' dir. SOMATULİNE® AUTOGEL® ile tedaviye iyi yanıt veren kontrollü hastalarda 42-56 günde bir SOMATULİNE® AUTOGEL® 120 mg ile tedavi edilebilir. Semptomların uzun dönem gözlemlenmesinde, GH ve IGF1 düzeyleri klinik gösterge olarak göz önünde tutulmalıdır. **Nöroendokrin tümörler:** Önerilen başlangıç dozu 28 gün boyunca 60- 120 mg' dir. Doz, elde edilen semptomatik iyileşme derecesine göre ayarlanmalıdır. **Hepatik/Renal yetmezlik:** Ciddi böbrek yetmezliği bulunan vakalar toplam lanreotid serum klerensinin yaklaşık olarak 2 kat azalma göstermiş ve akabinde ise, yarılama ömrü ve AUC değerleri artmıştır. Karaciğer yetmezliğinde, ortalama kalış süresi ve dağılım hacminde artış gözlemlenmiştir ancak, total klerens veya AUC' de farklılık gözlemlenmemiştir. Yaşlı vakalar, sağlıklı genç kişilerle kıyaslandığında ortalama kalış süresi ve yarılama ömründe bir artış göstermişlerdir. Lanreotidin geniş terapötik penceresi nedeniyle, bu durumlarda dozun değiştirilmesi gerekli değildir. **İstenmeyen etkiler:** Diyare, karın ağrısı ve bulantı, kabızlık, gaz, kolelitiaz, safra kesesinde tortu, asteni, yorgunluk, bilirubin artışı, deri nodülü, sıcak basması, bacak ağrısı, kırıklık, baş ağrısı, tenezm, kusma, anormal glikoz toleransı, hiperglisemi, libidoda azalma, somnolans, pruritus, terlemede artış, deri bozukluğu (belirlenmemiş). Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, kaşıntı, sertleşme. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** SOMATULİNE® AUTOGEL®'in gastrointestinal etkileri, beraber alınan ilaçların intestinal emilimini azaltabilir. Siklosporinle lanreotid enjeksiyonunun beraber uygulanması siklosporinin kan seviyelerini azaltabilir, bu nedenle siklosporin kan seviyeleri izlenmelidir. **Kontrendikasyonları:** SOMATULİNE® AUTOGEL® lanreotid veya benzer peptidlere karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir. **Gebelik ve laktasyonda kullanımı:** Gebelikte kullanım kategorisi C'dir. SOMATULİNE® AUTOGEL® tedavisi alan hastalar bebeklerini emzirmemelidir. **Uyarılar/önlemler:** Hayvan ve insanlardaki farmakolojik çalışmalar lanreotidin somatuline ve analogları gibi insülin ile glukagon sekresyonlarını geçici olarak inhibe edebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, SOMATULİNE® AUTOGEL® ile tedavi gören diyabetli hastalarda kan glukoz düzeylerinde geçici ve hafif değişiklikler görülebilir. Kan glukoz düzeyleri, antidiyabetik tedavinin yeniden ayarlanıp ayarlanmaması hususunu tesbit etmek için kontrol edilmelidir. Her ne kadar klinik hipotiroidizm nadirse (< % 1) tiroid fonksiyonlarında hafif azalmalar akromegali olan hastaların tedavisi sırasında görülmüştür. Klinik olarak gerektiğinde tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Lanreotid safra kesesi motilitesini azaltır ve bu nedenle, safra taşı ekografisinin tedavinin başlangıcında ve klinik olarak gerektiğinde daha sonradan yapılması önerilir. Eğer, safra taşı oluşursa bunlar genelde asemptomatiktir. Semptomatik taşlar tıbben gösterildiği şekilde tedavi edilmelidir. **Doz Aşımı ve Tedavisi:** Klinik çalışmalarda, lanreotid tedavisi ilişkin ciddi yan etkiler olmaksızın günde 15 mg dozuna kadar uygulanmıştır. Eğer, aşırı dozaj oluşursa, semptomatik tedavi yapılmalıdır. **Saklama koşulları:** Orijinal ambalajı içinde 2°C-8°C (buzdolabında) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** SOMATULİNE® AUTOGEL®, paslanmaz çelik iğneli, opak, polipropilen önceden doldurulmuş şırınga içinde temin edilir. Her önceden doldurulmuş şırınga bir naylon/ polietilen/ alüminyum laminatlı kutular içinde ambalajlanmıştır. Kullanıma hazır, önceden doldurulmuş şırınga içinde beyaz, saydam ve viskoz süper doyumlanmış solüsyon. **Ticari takdim şekli ve (KDV dahil) perakende satış fiyatı:** SOMATULİNE® AUTOGEL® 60 mg Enjektabl Solüsyon 1,381.31 TL, SOMATULİNE® AUTOGEL® 90 mg Enjektabl Solüsyon 1,679.53 TL, SOMATULİNE® AUTOGEL® 120 mg Enjektabl Solüsyon 1,679.53 TL (03.12.2009). Sosyal Güvenlik Kurumlarına geri ödemesi yapılmaktadır. **Ruhsat sahibi:** GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş., Mustafa Kemal Mah. 2119. Sokak No:3 D.2-3 Bilkent 06520 Çankaya Ankara Tel: (0312) 219 62 19 - Faks: (0312) 219 60 10 **Üretici Firma :** Ipsen Biopharm Ltd. Ash Road, Wrexham Industrial Estate, Wrexham CLYWD LL 13 9U UF, İngiltere. **Ruhsat tarihi: 13/09/2005** **Ruhsat no: 118/41** Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. [www.genilac.com.tr](http://www.genilac.com.tr)





ÖZEL  
**MEGA**  
TIBBİ LABORATUVARI

Biz, test sonuçlarımızın insan sağlığını doğrudan etkilediğinin bilinciyle **kalite ve güvenilir çalışmayı "olmazsa olmaz"** koşul olarak benimsedik.

Sancak Mah. Konrad Adeneur Cad 23/9 Sancak, Çankaya - ANKARA  
Tel: (0312) 440 63 65 - Faks: (0312) 440 35 20 (pbx)  
E-mail: mega\_lab@hotmail.com Web: www.megalab.com.tr  
GSM: 0 542 209 08 64





## YAZI DİZİNİ - ARTICEL INDEX

### **SAYI: 2011-1 / NUMBER: 2011-1**

KOLOREKTAL KANSERLERDE SEMPTOMLARIN DAĞILIMI VE SAĞ KALIM .....	3(1): 1-7
YAŞLI KADINLARDAKİ ÜROLOJİK SORUNLAR.....	3(1): 8-10
MENİSKÜS LEZYONLARINDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN ETKİNLİĞİ.....	3(1):11-15
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ORAL KALSİTRİOL TEDAVİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİ.....	3(1):16-21
KONJENİTAL BAŞ VE BOYUN KİTLELERİ.....	3(1):22-26
METABOLİK SENDROMLU KADIN HASTALAR VE P DALGA DİSPERSİYONU.....	3(1):27-31
OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE SİSTEMİK HASTALIKLARIN BİRLİKTELİĞİ: NEDEN Mİ? YOKSA SONUÇ MU?.....	3(1):32-36
HUZURSUZ BACAĞ SENDROMU.....	3(1):37-40
FAMILIAL MYELOPROLİFERATİVE DISEASES AND JAK2 MUTATION: TWO CASE REPORTS AND REVIEW OF LITERATURE.....	3(1):41-44
A CASE OF ANOMALOUS ORIGIN OF CIRCUMFLEX CORONARY ARTERY AND SLOW CORONARY FLOW MIMICKING .....	3(1):45-48
ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION	
BOYUNDA ATİPİK YERLEŞİMLİ KAVERNÖZ HEMANJİYOM: OLGU SUNUMU.....	3(1):49-52

### **SAYI: 2011-1 / NUMBER: 2011-1**

MEME KANSERLİ HASTALARIMIZIN BEYİN METASTAZI AÇISINDAN RETROSPEKTİF GÖZDEN GEÇİRİLMESİ.....	3(2):54-60
YAŞLILIĞIN ROKURONYUM İLE SAĞLANAN NÖROMÜSKÜLER BLOĞA ETKİSİNİN TRAIN OF.....	3(2):61-65
FOUR (TOF) VE POSTTETANİK COUNT (PTC) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ	
SAĞLIKLI ERKEKLERDE POST-EJAKÜLATUVAR İLK MİKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	3(2):66-70
GEBELERDE GRUP B STREPTOKOK KOLONİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI.....	3(2):71-76
PANDEMİK İNFLUENZA A (H1N1) HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	3(2):77-81
HORLAMALI HASTALARIN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	3(2):82-87
KALBİN DİYASTOLİK FONKSİYONLARI VE DİYASTOLİK DİSFONKSİYON.....	3(2):88-91
ENDOVASKÜLER ANEVİZMA ONARIMI: ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI.....	3(2):92-96
KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE .....	3(2):97-99
30 YILDIR SÜREGELEN BİR LUPUS VULGARİS OLGUSU.....	3(2):100-102
MOXIFLOXACIN-ASSOCIATED NEUTROPENIA IN A CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENT.....	3(2):103-104
DIYABETİK HASTALARIN ALT EKSTREMİTELERİNDE GELİŞEN NEKROTİZAN FASİİT: DERLEME VE İKİ OLGU SUNUMU.....	3(2):105-108

### **SAYI: 2011-3 / NUMBER: 2011-3**

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA KESİTSEL ÇALIŞMA: TROMBOSİTOPENİ SIKLIĞI.....	3(3):109-113
RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DİABETİK RETİNOPATİDEKİ HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ.....	3(3):114-122
PANKREAS ADENOKARSİNOMUNDA HEPATİT PREVELANSI.....	3(3):123-125
BEYİN CERRAHİ SERVİSİNDE HASTA MEMNUNİYETİ ANKETLERİ VE HİZMET KALİTESİNE ETKİLERİ.....	3(3):126-129
KLOZAPİN KULLANAN HİPERSALİVASYONLU HASTALARDA SUBMANDİBULER GLANDA BOTULİNÜM NÖROTOKSİN UYGULAMASI.....	3(3):130-133
MİDE KANSERİNDE HELİCOBACTER PYLORİ İNFEKSİYONU İLE SAĞKALIM ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	3(3):134-137
PALLIATIVE SPLENIC IRRADIATION IN CHRONIC MYELOPROLİFERATİVE DISEASES.....	3(3):138-142
REKTUM KANSERİNDE TOTAL MEZOREKTAL EKZİZYONUN LOKAL NÜKS ÜZERİNE ETKİSİ.....	3(3):143-148
İNKARSERE PARAÖZEFAGİAL HİATAL HERNİ İÇİNDE MİDE PERFORASYONUNA BAĞLI PERİTONİT: OLGU SUNUMU.....	3(3):149-151
PRIMARY CARCINOSARCOMA OF THE SKIN: A CASE REPORT.....	3(3):152-155
A RARE CASE: DIFFUSION MRI FINDINGS OF UTERINE MULLERIAN ADENOSARCOMA.....	3(3):156-158
NADİR GÖRÜLEN BİR KULAK LEZYONU: KONDRODERMATİTİS NODULARİS KRONİKA HELİSİS.....	3(3):159-161

### **SAYI: 2011-4 / NUMBER: 2011-4**

METASTATİK MEME KANSERİ HASTALARINDA, PRİMER TÜMÖR VE METASTAZDA.....	3(4):162-167
HORMON RESEPTÖR VE HER-2 EKSPRESYON DEĞİŞİKLİKLERİ	
OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN KAROTİD ARTERLER ÜZERİNE ETKİSİ.....	3(4):168-172
PERCUTANEOUS CLOSURE OF SMALL TO MODERATE VENTRICULAR SEPTAL DEFECTS.....	3(4):173-176
EARLY CLİNICAL AND PROCEDURAL RESULTS	
BEYİN CERRAHİSİNDE GÜNÜBİRLİK CERRAHİ UYGULAMALAR VE SONUÇLARIMIZ.....	3(4):177-180
OFTALMİK PATOLOJİ İSTATİSTİĞİ.....	3(4):180-185
DEVELOPING COMPREHENSİVE CARDİAC REHABİLİTATION PROGRAMS-REVIEW.....	3(4):186-190
BEHÇET HASTALIĞINDA OKÜLER BULGULAR VE TEDAVİDE YENİLİKLER.....	3(4):191-198
İNGUİNAL HERNİ İLE EŞ ZAMANLI PRİMER TESTİKÜLER LENFOMA:OLGU SUNUMU.....	3(4):198-200
ERTAPENEM TEDAVİSİNE BAĞLI EPİLEPTİK NÖBET GELİŞEN, SANTRAL SİNİR.....	3(4):201-203
SİSTEMİ HASTALIĞI OLMAYAN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTASI	



## KONU DİZİNİ - SUBJECT INDEX

- A**  
Adenosarkom ,3 (3)/ 156-158  
Akut solunum yetmezliği sendromu , 3(2)/ 77-81  
Amplatz Septal Okluder, 3 (4)/ 173-176  
Anevrizma , 3(2)/ 92-96  
Artroskopi , 3(1)/ 11-15  
Ateş , 3(2)/ 97-99  
Aurikula, 3 (3)/ 159-161
- B**  
Baş ve boyun , 3(1)/ 49-51  
Baş-boyun kitle, 3(1)/ 22-26  
Behçet Hastalığı , 3 (4)/ 191-198  
Beyin cerrahi, 3 (4)/ 177-180  
Beyin cerrahisi, 3 (3)/ 126-129  
Beyin metastazi, 3(2)/ 54-60  
Botulinum Toxin , 3 (3)/ 130-133  
Brankial kist, 3(1)/ 22-26
- C**  
Clozapine , 3 (3)/ 130-133
- D**  
Debitman , 3(2)/105-108  
Demir, 3(1)/ 37-40  
Deri tüberkülozları, 3(2)/ 100-102  
Deri tümörleri, 3 (3)/ 152-155  
Diabetes mellitus , 3 (3)/ 114-122  
Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme, 3 (3)/ 156-158  
Diskordans , 3 (4)/ 162- 167  
Diyabetik ayak , 3(2)/105-108  
Diyastolik fonksiyonlar, 3(2)/ 88-91  
Dizürü , 3(2)/ 66-70  
Doku doppler, 3(2)/ 88-91  
Dopamin reseptör antagonistleri , 3(1)/37-40
- E**  
Echo-Doppler, 3(2)/ 88-91  
Ejakülasyon, 3(2)/ 66-70  
Ekonomik kazanç , 3 (4)/ 177-180  
Endovasküler, 3(2)/ 92-96  
Enükleasyon, 3 (4)/ 181-185  
Epileptik nöbet, 3 (4)/ 201-203  
ER, 3 (4)/ 162- 167  
Ertapenem, 3 (4)/ 201-203  
Esansiyel trombositoz, 3(1)/ 41-44  
Etyopatogenez, 3 (4)/ 191-198
- F**  
Fasit, 3(2)/ 105-108
- G**  
Gebelik , 3(2)/ 71-76  
Genel sağkalım , 3 (3)/134-137  
Geriatri , 3(1)/ 8-10  
Göz kapağı patolojileri, 3 (4)/ 181-185  
Grup B streptokok , 3(2)/ 71-76  
Günübirlik cerrahi, 3 (4)/ 177-180
- H**  
Hamilelik , 3(2)/77-81  
Hasta memnuniyeti, 3 (4)/ 177-180  
Hasta memnuniyet anketleri, 3 (3)/ 126-129  
Helicobacter pylori, 3 (3)/ 134-137  
Hepatit B, 3 (3)/ 123-125  
Hepatit C, 3 (3)/ 123-125  
Hepatit prevalansı, 3 (3)/ 123-125  
HER-2, 3 (4)/ 162- 167  
Hipersplenizm, 3 (3)/138-142  
Histiyositik nekrotizan lenfadenitis3(2):97-99  
Hizmet kalitesi, 3 (3)/ 126-129  
Horlama, 3(2)/ 82-87  
Huzursuz bacak sendromu, 3(1)/ 37-40  
Hypersalivation , 3 (3)/ 130-133
- İ**  
İmmünohistoloji. 3 (3): 152-155  
İmmünespresif tedavi, 3 (4)/ 191-198  
İnfluenza A(H1N1) virüs , 3(2)/ 77-81  
İnguinal herni, 3 (4)/ 198-200  
İnsülin direnci, 3(1)/ 16-21  
İntestinal metaplazi, 3 (3)/ 134-137  
İstatistik, 3 (4)/ 181-185
- K**  
Kalsitriol, 3(1)/ 16-21  
Kardiyak Rehabilitasyon, 3 (4)/ 186-190  
Karotid arter, 3 (4)/ 168-172  
Karsinosarkom, 3 (3)/ 152-155  
Kavernöz همانjiyom , 3(1)/ 49-51  
Kemoterapi, 3(1)/ 1-7  
Kikuchi-Fujimoto Hastalığı, 3(2)/ 97-99  
Kinolon türevi antibiyotik, 3(2)/ 103-104  
Kolonizasyon, 3(2)/ 71-76  
Kolonorektal kanser , 3(1)/ 1-7  
Kondrodermatitis nodularis kronika helisis, 3 (3)/ 159-161  
Konjenital , 3(1)/ 22-26  
Konjonktiva patolojileri, 3 (4)/ 181-185  
Koroner arter anomalisi, 3(1)/45-48  
Koroner arter hastalığı, 3(1)/ 27-31  
Koroner yavaş akım, 3(1)/ 45-48  
Kronik böbrek yetmezliği, 3(1)/ 16-21 , 3 (4)/ 201-203  
Kronik lenfositler lösemi , 3(2)/ 103-104  
Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar, 3 (3)/ 138-142  
Kronik myeloid lösemi, 3(1)/ 41-44  
Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), 3 (3)/ 109-113
- L**  
Lenfadenopati, 3(2)/ 97-99  
Lenfoproliferatif hastalık , 3(2)/ 97-99  
Lokal nüks, 3 (3)/ 143-148  
Lupus vulgaris, 3(2)/ 100-102
- M**  
Manyetik rezonans görüntüleme, 3(1)/ 11-15  
Meme kanseri , 3(2)/ 54-60, 3 (4)/ 162- 167  
Menisküs tibial, 3(1)/ 11-15  
Metabolik sendrom, 3(1)/ 27-31  
Metastaz, 3 (4)/ 162- 167  
Mide kanseri, 3 (3)/ 134-137  
Miksiyon, 3(2)/ 66-70  
Miyelofibro, 3(1)/41-44  
Miyeloproliferatif hasatlıklar, 3(1)/ 41-44  
Moksifloksazin, 3(2)/ 103-104  
Motivasyon Rehberliği, 3 (4)/ 186-190  
Myelofibro, 3 (3)/ 138-142
- N**  
Nekrotizan, 3(2)/105-108  
Noktüri , 3(1)/8-10  
Nöromüsküler monitorizasyon, 3(2)/ 61-65  
Nötropeni, 3(2)/ 103-104
- O**  
Oküler komplikasyonlar, 3 (4)/ 191-198  
Onarım, 3(2)/ 92-96  
OUAS , Obstrüktif uyku apne sendromu, 3(1):32-36 , 3(2):82-87
- P**  
Pankreas kanseri, 3 (3)/ 123-125  
Paraözefagial herni, 3 (3)/ 149-151  
Patolojik bulgular, 3(1)/ 1-7  
P dalga dispersiyonu , 3(1)/27-31  
Perforasyon, 3 (3)/ 149-151  
Peritonit , 3 (3)/ 149-151  
Perkütan Kapatma, 3 (4)/ 173-176  
Polisitemia vera, 3(1)/ 41-44  
Polisomnografi , 3(2)/ 82-87  
Postetamik count, 3(2)/ 61-65  
Pnömoni, 3(2)/ 77-81  
PR, 3 (4)/ 162- 167
- R**  
Rektum Kanseri, 3 (3)/ 143-148  
Renkli DopplerUSG, 3 (3)/114-122  
Retinopati, 3 (3)/ 114-122  
Risk faktörü, 3(1)/32-36  
Rokuronyum, 3(2)/61-65
- S**  
Sağkalım, 3(1)/1-7  
Sarkomatoid karsinom, 3 (3)/ 152-155  
Semptomlar, 3(1)/1-7 ,3 (3)/ 109-113  
Servikal kitle, 3(1)/49-51  
Sistemik hasatalıklar, 3(1)/32-36  
Splenik Radyoterapi, 3 (3)/138-142
- T**  
Tedavi , 3(2)/ 54-60, 3 (3)/ 159-161  
Testis lenfoması, 3 (4)/ 198-200  
Tiroglossal kist , 3(1)/ 22-26  
Total Mezorektal Eksizyon, 3 (3)/ 143-148  
Trombositopeni, 3 (3)/ 109-113
- U**  
Urgency, 3(1)/8-10  
Uterin servikal tümörler, 3 (3)/ 156-158  
Uyku apnesi, 3 (4)/ 168-172  
Uyku bozukluğu, 3(1)/ 37-40
- Ü**  
Üriner inkontinans , 3(1)/8-10
- V**  
Ventriküler Septal Defekt, 3 (4)/ 173-176
- Y**  
Yaşlı, 3(1)/8-10  
Yaşlı hasta, 3(2)/61-65



## YAZAR DİZİNİ - AUTOR İNDEX

- A**
- ACAR Z. 3(4):173-176 2011  
AÇIKEL S. 3(1):45-48 2011  
ADSAN Ö. 3(2): 66-70 2011  
AĞAÇ M.T. 3(4):173-176 2011  
AKALAN C. 3(4):186-190 2011  
AKÇAY A.B. 3(2): 77-81 2011  
AKDEMİR R. 3(1):45-48 2011  
AKDUR HASA S. 3(1):27-31 2011  
AKINCI M. 3(3): 149-151 2011  
AKKOCA M. 3(3): 143-148 2011  
AKŞAHİN A. 3(1):1-7 2011,  
AKTAŞ B.K. 3(2): 66-70 2011  
ALBAYRAK M. 3(1):16-21 2011,  
ALKIŞ N. 3(3): 123-125 2011  
ALLI N. 3(2): 100-102 2011  
ALTIN N. 3(4):201-203 2011  
ALTINBAŞ M. 3(1):1-7 2011  
ANDIÇ N. 3(2):103-104 2011  
ARIKAN M. 3(2): 61-65 2011  
ARIKÖK A.T. 3(4):162-167 2011  
ARPAÇI E. 3(3): 123-125 2011  
ARSLAN Ü.Y. 3(3): 123-125 2011  
ARTÜZ R.F. 3(2): 100-102 2011  
AY B. 3(3): 109-113 2011  
AY B. 3(3): 109-113 2011  
AYDOĞMUŞ S. 3(1):8-10 2011  
AYLI M.D. 3(4):201-203 2011  
AZAP Ö. 3(2): 97-99 2011
- B**
- BABAYİĞİT C. 3(2):77-81 2011  
BALAM Y. 3(1): 8-10 2011  
BAYRAM M. 3(3):123-125 2011  
BERKTAN B. 3(4):201-203 2011  
BERKTAŞ M. 3(2):71-76 2011  
BOYNUEĞRİ S. 3(1): 22-26 2011  
BULUŞ H. 3(2):92-96 2011  
BULUT H. 3(3):126-129 2011  
BULUT O. 3(4):173-176 2011
- C**
- CENGİZ Z. 3(2):61-65 2011  
CERAN F. 3(1):41-44 2011  
CESUR S. 3(4):201-203 2011  
ÇOŞKUN A. 3(3):143-148 2011
- Ç**
- ÇADALLI TATAR E. 3(1): 32-36 2011  
ÇAĞLAR Ş. 3(4):177-180 2011  
ÇAKAR M.A. 3(4):173-176 2011  
ÇİM N. 3(2):71-76 2011  
ÇOLAK D. 3(1): 1-7 2011,
- D**
- DAĞDAŞ S. 3(1):41-44 2011  
DEMİRALP C. 3(3): 152-155 2011  
DOĞAN L. 3(3): 123-125 2011  
DOĞAN M. 3(3):123-125 2011  
DOĞAN M. 3(4):173-176 2011  
DOLGUN H. 3(3): 126-129 2011  
DOSTBİL A.B. 3(4):168-172 2011  
DURGUN M. 3(2):105-108 2011,  
DURGUN S.Ö. 3(2):105-108 2011,  
DURMAZ E. 3(1): 22-26 2011  
DURSUN E. 3(1): 22-26 2011,
- E**
- EKMEKÇİ Y. 3(1):8-10 2011  
ELDEMİR Y.Ö. 3(3):109-113 2011  
ENSARİ S. 3(1):49-52 2011  
ERBAŞ Y.C. 3(4):177-180 2011  
ERDEM G. 3(3):156-158 2011  
ERDOĞAN A.S. 3(3):134-137 2011  
ERDOĞAN E. 3(2):103-104 2011  
ERKOÇ M. F. 3(4):168-172 2011  
ERSOY U. 3(1):1-7 2011,  
ERSÖZ ÜNLÜ C. 3(1):32-36 2011  
ERTUĞRUL E. 3(2):100-102 2011  
ERYILMAZ A. 3(1):22-26 2011  
ERYILMAZ A.A.T. 3(2):105-108 2011,  
EVİRGEN Ö. 3(2):77-81 2011
- G**
- GÖÇER C. 3(1):22-26 2011  
GÖKÇE C. 3(1):11-15 2011  
GÖKKAYA C.S. 3(2):66-70 2011  
GULTAN S. 3(3):152-155 2011  
GÜDÜCÜOĞLU H. 3(2):74-76 2011  
GÜLTEPE B. 3(2):71-76 2011  
GÜNDÜZ H. 3(4):173-176 2011  
GÜNERİ G. 3(3):149-151 2011  
GÜNEY E. 3(4):168-172 2011  
GÜREL D. 3(1):8-10 2011  
GÜRER B. 3(3):126-129 2011  
GÜVEN S.F. 3(2):82-87 2011
- H**
- HACIBEKİROĞLU İ. 3(3):134-137 2011  
HAN Ö. 3(2):100-102 2011
- İ**
- İLERİ M. 3(4):186-190 2011  
İLHAN G. 3(2): 103-104 2011  
İMAMOĞLU H. 3(4):168-172 2011  
İMAMOĞLU İ. 3(1): 1-7 2011,  
İRİZ A. 3(1): 22-26 2011
- K**
- KALAYCI Ö.T. 3(3):156-158 2011  
KANKAYA D.E. 3(3):152-155 2011  
KARAKUŞ S. 3(2): 103-104 2011  
KAŞKARI D. 3(2): 97-99 2011  
KAYA C. 3(2): 100-102 2011  
KAYA E. 3(2): 97-99 2011,  
KAYA O. 3(3):149-151 2011  
KAYA Y. 3(4):173-176 2011  
KELEŞ H. 3(3): 130-133 2011  
KERTMEN H. 3(3): 126-129 2011  
KILIÇ H. 3(1): 45-48 2011,  
KILIÇ R. 3(2): 66-70 2011  
KOCAYİĞİT İ. 3(4):173-176 2011  
KONT M.D. 3(3): 114-122 2011  
KORKMAZ H. 3(2): 82-87 2011



## YAZAR DİZİNİ - AUTOR İNDEX

KOYUNCU A.M. 3(4):198-200 2011  
KOZ M. 3(4):186-190 2011  
KÖKSALDI MOTOR V. 3(2): 77-81 2011  
KÖKSOY C. 3(2): 92-96 2011  
KULAÇOĞLU H. 3(3):149-151 2011  
KURAL G. 3(4):191-197 2011

### M

MİLANLIOĞLU A. 3(1): 37-40 2011  
MURAT S. 3(4):173-176 2011

### O

OK ATILGAN A. 3(2): 97-99 2011

### Ö

ÖKTEM H.F. 3(2): 105-108 2011,  
ÖNAL B. 3(3): 134-137 2011  
ÖNLEN Y. 3(2): 77-81 2011  
ÖZAKPINAR H.R. 3(2): 105-108 2011,  
ÖZCAN K.M. 3(1): 49-52 2011  
ÖZÇAMUR N. 3(4):177-180 2011  
ÖZDAŞ T. 3(1): 49-52 2011  
ÖZDEM C. 3(3): 130-133 2011  
ÖZDEMİR Y. 3(4):191-197 2011  
ÖZDOĞAN F. 3(1): 49-52 2011  
ÖZET G. 3(1): 41-44 2011  
ÖZKAÇMAZ A. 3(2): 71-76 2011

### P

PEHLİVANOĞLU P. 3(2): 61-65 2011  
POLAT M. 3(2): 100-102 2011

### R

RECEP Ö. F. 3(4):181-185 2011

### S

SAĞLAM H.S. 3(2): 66-70 2011  
SARBAÇAK CAN E. 3(3): 138-142 2011  
SARI M. 3(1): 44-48 2011  
SAYIN S. 3(3): 156-158 2011  
SAYLAM G. 3(1): 22-26 2011,  
SAZAK H. 3(2): 61-65 2011  
SCALES R. 3(4):186-190 2011  
SENNAROĞLU E. 3(1): 27-31 2011  
SEREL S. 3(3): 152-155 2011  
SÖNMEZ B. 3(1): 1-7 2011,

### Ş

ŞAHİN BALÇIK Ö. 3(1): 27-31 2011,  
ŞAHİN Ö. 3(1): 11-15 2011  
ŞAHİN Ş. 3(2): 77-81 2011  
ŞAMDANCI E.T. 3(3): 156-158 2011  
ŞANLI A.M. 3(3): 126-129 2011  
ŞAVKIOĞLU E. 3(2): 61-65 2011  
ŞEKERCİ Z. 3(3): 126-129 2011  
ŞENCAN İ. 3(4):201-203 2011

### T

TAMÖZLÜ T. 3(1). 41-44 2011  
TATAR İ.G. 3(3): 149-151 2011  
TEK İ. 3(2): 97-99 2011  
TELLİOĞLU A.T. 3(2): 105-108 2011,  
TOPRAK S.K. 3(2): 97-99 2011,  
TUNA E. 3(3): 130-133 2011  
TUNCA H. 3(1): 27-31 2011  
TURAN S. 3(1): 11-15 2011  
TURGUT S. 3(3): 130-133 2011

### U

UFLAZ B. 3(4):201-203 2011  
ULUKAVAK ÇİFTÇİ T. 3(2):82-87 2011  
ULUS F. 3(2):61-65 2011  
URVAY S. 3(3):134-137 2011  
UTKAN G. 3(3):123-125 2011  
UYSAL O. 3(3):130-133 2011

### Ü

ÜNSAL H. 3(4):162-167 2011  
ÜRÜN Y. 3(3): 123-125 2011

### V

VATAN M. 3(4):173176 2011

### Y

YALÇIN B. 3(3): 123-125 2011  
YAZILITAŞ D. 3(1): 1-7 2011  
YETER E. 3(4):173-176 2011  
YILDIZ A. 3(1): 16-21 2011  
YILMAZ B. 3(1): 27-31 2011  
YILMAZ E.R. 3(3): 126-129 2011  
YOKUŞ O. 3(1): 16-21 2011,



# ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI

## YAZARLARIN DİKKATİNE



**Kapsam:** Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayınlanır. Dergi, tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bilimsel toplantı veya sempozyumlar da duyurulur. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve Yayın Yürütme Kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü alındığında yayınlanmaya hak kazanır. Daha önce Kongrede poster veya sözlü sunumu yapılmış olan bildiriler, belirtilmek kaydıyla Dergide makale veya olgu sunumu olarak yayınlanabilir.

**Yayın Dili:** Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Makalelerin İngilizce yazılmış “özet bölümü” olmalıdır. İngilizce hazırlanmış metinlerin (yabancı uyruklu olanlar hariç) “Türkçe özeti” olmalıdır. Editör, yayınlanmak üzere gönderilmiş ve değerlendirme sürecinin sonunda yayınlanma kararı verilmiş ve Türkçe yazılmış yazıların birebir İngilizce’ye çevrilmesini yazarlardan isteyebilir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, “Yöntem ve Gereçler” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya **çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir ibare yer almalıdır.** Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Yazının içeriğinden tüm yazarlar sorumludur, Ortadoğu Tıp Dergisi yazarlar tarafından iletilen fikirler ve yapılan yorumlarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Yayımlanan yazıların telif hakkı Ortadoğu Tıp Dergisine aittir. Yayınlanmış yazılar, kısmen veya tamamen, Dergi Editörlüğünün yazılı izni olmadan yeniden yayınlanamaz. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir.

**Yazı Metni Düzeni:** Tüm yazı metni “iki aralıklı” olarak ve Times New Roman (TR) yazı tipinde yazılmalıdır. Harf boyutu Başlık için 12 punto, özetler için 9 punto, tablolar için 8 punto ve metnin diğer kısımları için 10 punto olmalıdır. Yazı metni aşağıdaki ana başlıkları sırasıyla içermelidir:

- **Özet:** Yapılandırılmış Özet (araştırman yazıları = makaleler için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Gereç (Hastalar) ve Yöntem [olgu sunumları için: olgu sunumu]:** Klinik ve teknik işlemlerin detaylarını, çalışma planını, örnek büyüklüğünü, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini, kullanılan araçları, verinin nasıl elde edilip analiz edildiğini, kullanılan istatistik yöntemi belirtilir.
- **Bulgular (sadece araştırmalar için):** Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısa, öz ve açık bir şekilde belirtilir.
- **Tartışma:** Elde edilen sonuçlar açıklanır, diğer yazarlar tarafından bulunanlarla ilişkileri ve pratik klinikteki anlamı açıklanır.
- **Sonuç:** Araştırmadan elde edilen sonuç kısaca ve net olarak açıklanır. Araştırmanın literatüre, varsa katkısı varsa belirtilir.
- **Teşekkür (varsa):** Yazının hazırlanmasına veya araştırmaya anlamlı katkıları bulunan kişilere teşekkür edilebilir.
- **Kaynaklar:** Sadece gerekli kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklar metinde yerleşme sırasına göre numaralanmalı ve metin içinde kaynak numarası parantez içinde verilmelidir. Eğer kaynak gösterilen çalışmada 6’dan fazla yazar var ise ilk üç yazardan sonra ‘et al.’ (Türkçe kaynaklar için ‘ve ark’) yazılmalıdır. Dergi isimleri MEDLINE’ a göre kısaltılmalı ([www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals)), eğer Index Medicus tarafından taranmayan bir dergi kaynak gösterilecekse, bu derginin adı tam olarak yazılmalıdır. Kaynak sayısı mümkünse 15 ila 40 arasında olmalıdır.

**Yazar Sıralaması:** Yazıya katkı ölçüsünde yazar isimleri sıralanır. Yazarlar tanımlanırken üst rakam kullanılır (1,2,3..) ve altta açıklanır. Yazarların ünvanları kullanılmaz, yalnızca isimleri yazılır.

### ÖRNEK:

#### KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE VENA KAVA SÜPERİORUN NEDEN OLDUĞU SORUNLAR

Aslı GÜLER<sup>1</sup>, Saniye YURT<sup>2</sup>, Mehmet COŞKUN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

<sup>3</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

**Yapılandırılmış özet ve anahtar kelimeler:** Her yazılı eserde en az 100 en çok 200 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce özet bulunmalıdır. Ancak İngilizce yazılan ve Türkiye dışından gönderilen yazılarda Türkçe özet (ve Türkçe anahtar kelime) şartı aranmaz. Araştırma türü yazılarda özet, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve derlemelerin özetlerinin yapılandırılması gerekli değildir.

Özet bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo olmamalıdır. Özet bölümünden sonra en fazla 5 olmak üzere anahtar kelime verilmelidir. Anahtar kelimeler, Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus’ e göre hazırlanmalıdır.

**Kısaltmalar:** Kısaltma, ilgili sözcüğün metin içinde ilk geçtiği yerde yapılmalı ve parantez içinde kısaltması gösterilmelidir. Başlık veya özetinde kısaltma yapılmamalıdır.

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

İlaçlar – İlaçların jenerik isimleri (ticari isimleri kullanılmamalı), dozu, uygulama yolu ve uygulama sıklığı ile birlikte yazılmalıdır.

Sayılar- 1-10 arasındaki sayılar yazı olarak (örn. beş, altı, yedi..), 10'dan daha büyükleri ise arabik (11, 13, 15...) yazılmalıdır. Cümle başına gelen sayılar yazıyla yazılmalıdır (örn. Onaltı hasta ....).

Bakteri isimleri örnekte olduğu gibi kısaltılmalı: "Eschericia coli" şöyle kısaltılabilir : E. coli.

**Tablolar:** Her tablo, bir başlığa sahip olmalı, ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve Roman rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı, tablonun en üst kısmına yazılmalıdır.

**Şekil ve resimler :** Tüm şekiller yazıda geçiş sırasına göre Arabi harflerle numaralandırılmalı ve bir başlığa sahip olmalıdır. Şekillerin elektronik uyarlamaları, yazı ile birlikte, ama ayrı bir dosya olarak jpg formatında olmalıdır. Sunulan çalışma yayına kabul edildiği zaman tüm şekillerin asılları yazarlardan istenir.

Eğer renkli resim veya şekil içeren bir çalışma yayınlanmak üzere kabul edilirse, yazarlardan renkli basım ücreti istenir. Mikroskop görüntüsü içeren resimlerde boyama tekniği ve kullanılan büyütme resim başlığında belirtilmelidir.

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen "manuscriptcode\_fig1.jpg" gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

**Eserlerin gönderilmesi:** Metinlerin tamamı 3,5 inch'lik diskete ya da CD veya flash diske kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. Yazılar elektronik olarak da web sitemize gönderilebilir.

İlişikteki üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir.

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

**ADRES:** DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.  
Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA  
www.dntortadoguyayincilik.com.tr  
e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com.tr  
Tel: 418 40 77 & Fax: 418 40 67

**İLETİŞİM:** Aslı ÇALIŞKAN  
Tel: (0312) 418 40 77  
e-posta: asliscaliskan@ortadogutipdergisi.com

**KAYNAKLAR:** Kaynak gösterimi, metinde geçtiği sıraya göre parantez içinde Arabi rakamla gösterilir ve metin sonunda geçme sırasına göre dizilir. Kaynak gösterme şekil ve usulü aşağıda örneklerle gösterilmiştir.

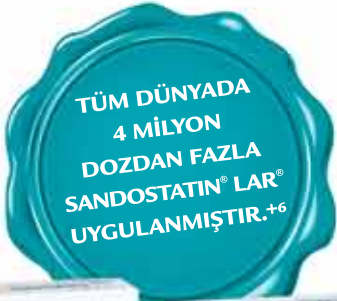
### ÖRNEK

Örnek	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
Yazar, bir kurum ise	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-686.
Suplementli örnek	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-99.
Kitap	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Örnek	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
Editor(ler) yazar ise	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Yazar(lar) ve editor(ler)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
Yazar bir kurum ise	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
Kitaptan bölüm	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Örnek	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Konferans kitabı	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-191.
Baskıda	AU. TA. TP. In press Y.
Örnek	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

# GEP NET SEMPTOMLARININ ALEVLENMESİNDE SANDOSTATIN® LAR® KANITLANMIŞ GÜÇLÜ ETKİNLİK.<sup>1,2</sup>



Sandostatin® LAR® – Fonksiyonel GEP NET'lere bağlı olarak ortaya çıkan semptomların tedavisinde etkinliği tüm dünyada kanıtlanmış önde gelen somatostatin analogu.<sup>3,4</sup>



- Diyare sıklığında %42 azalma<sup>\*2,5</sup>
- Flushing sıklığında %84 azalma<sup>\*2,5</sup>
- 5-HIAA düzeylerinde %50'ye varan azalma<sup>\*5</sup>



KANITA DAYALI GÜÇLÜ ETKİNLİK<sup>1</sup>

**Referanslar:** 1. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Annals of Oncology*. 2004;15: 966-973. 2. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 1999;17:600-606. 3. IMS Health Midas Sales (PADDS). December 2007. 4. Verispan's IMS Data Report to Novartis. 2007. 5. Anthony L, Freda PU. From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2989-2999. 6. Data on file, Novartis Pharma.

\* Karsinoid sendromun tedavisinde + Akromegali ve fonksiyonel GEP NET'ler konusunda devam eden ve tamamlanmış çalışmaları içermektedir.

**Sandostatin® LAR® Takdim Şekli:** Sandostatin® LAR® 10 mg Flakon, 10 mg oktreotid (serbest peptid olarak) içeren 1 flakon + çözücü içeren şırınga + 40 mm'lik 19 numara 2 iğne. Sandostatin® LAR® 20 mg Flakon, 20 mg oktreotid (serbest peptid olarak) içeren 1 flakon + çözücü içeren şırınga + 40 mm'lik 19 numara 2 iğne. Sandostatin® LAR® 30 mg Flakon, 30 mg oktreotid (serbest peptid olarak) içeren 1 flakon + çözücü içeren şırınga + 40 mm'lik 19 numara 2 iğne. **Endikasyonları:** Akromegali: Subkütan Sandostatin® tedavisiyle yeterince kontrol altında tutulan hastalarda; ameliyatın veya radyoterapinin uygun olmadığı ya da etkisiz kaldığı hastalarda veya radyoterapinin tam etkisini göstermesine kadar geçen ara dönemde. Fonksiyonel gastro-entero-pankreatik endokrin tümörlere eşlik eden semptomların giderilmesinde: karsinoid sendrom özelliklerine sahip karsinoid tümörler; VIPomalar; glukagonomalar; gastrinomalar / Zollinger-Ellison sendromunda; insülinomalar; GRFomalar. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Her 4 haftada bir 10-30 mg denin intraglüteal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Ayrıntılı bilgi için prospektüse bakınız. **Kontrendikasyonları:** Oktreotid veya formülasyondaki herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık. **Uyarılar/Önlemler:** İnsülinomalı; diabetes mellitusu olan hastalarda, gebelik ve emzirme durumunda dikkatli olunmalıdır. **Etkileşimler:** Barsaklardaki siklosporin ve simetidin emiliminde azalma; bromokriptin biyoyararlanımında artma. **Yan Etkiler:** Enjeksiyon yerinde reaksiyonlar (ağrı, ender olarak şişme ve deri döküntüsü). Uzun süreli kullanımda safra taşı oluşumu. İştahsızlık, bulantı, kusma, kramp şeklinde karın ağrıları, karında şişkinlik, barsakta aşırı gaz, gevşek dışkı, ishal ve staoetore; ender olarak karında gittikçe fazlaşan şişlik, şiddetli epigastrik ağrı, karında hassasiyet, defans, akut pankreatit. Glukoz toleransında bozukluk; ender olarak, inatçı hiperglisemi. İzole vakalarda, karaciğer fonksiyon bozukluğu. Ayrıntılı bilgi için prospektüse bakınız. **Ruhsat Tarihi ve Ruhsat No:** Sandostatin® LAR® 10 mg: 03.08.2000-108/19 Sandostatin® LAR® 20 mg: 03.08.2000-108/20 Sandostatin® LAR® 30 mg: 02.04.2001-109/74 **Ticari Şekil ve Perakende Satış Fiyatı (KDV dahil):** Sandostatin® LAR® 10 mg 1 Flakon 1.181,09 TL (02.04.2009) Sandostatin® LAR® 20 mg 1 Flakon 1.906,11 TL (09.08.2010) Sandostatin® LAR® 30 mg 1 Flakon 2.609,74 TL (02.04.2009) Reçete ile satılır. **NOVARTIS SAĞLIK, GIDA ve TARIM ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş.** Suryapı ve Akel İş Merkezi Rüzgarlı Bahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6 34805 Kavacak - Beykoz / İstanbul Tel: 0216 681 20 00 Faks: 0216 681 20 77

# Herceptin®

HER2-pozitif meme kanseri tedavisinin

tüm evrelerinde

sağkalımı  
artırır.<sup>1,2</sup>



**Referanslar:** 1. Prospektüs bilgisi 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, Breast Cancer, V.I.2009

**Formülü:** Bir flakon 150 mg trastuzumab içerir. **Endikasyonları:** Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde, metastatik hastalığı için bir veya daha çok kez kemoterapi gören hastaların tedavisinde tek ajan olarak, metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisinde taksanlarla kombine olarak endikedir. Ayrıca Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden erken evre meme kanserli hastalarda, lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvant ve neoadjuvant tedavisinde, lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvant tedavisinde, lenf nodu tutulumu olmayan ancak hormon reseptörlerin negatif olması, tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması, grade 2 veya 3 olması ve yaşı 35'den küçük olması durumlarından birine sahip olan hastaların adjuvant tedavisinde endikedir. **Özellikleri:** Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefleyen rekombinant DNA kökenli IgG yapısında bir insan monoklonal antikorudur. In vitro deneyler ve hayvanlardaki çalışmalar trastuzumabın HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden insan tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca trastuzumab, antikora-bağlı hücre sel sitotoksitesite (ADCC) için güçlü bir araçtır. **Kontrendikasyonları:** Herceptin trastuzumab veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Herceptin tedavisine kanser hastalarının tedavisinde deneyimli doktorun gözetimi altında başlanmalıdır. Kardiyomyopati ve hipersensitivite reaksiyonları gözlemlenebilir. Herceptin tedavisine başlanmadan ve tedavi esnasında sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir. Kardiyak disfonksiyonlu hastaların yaklaşık üçte ikisi kardiyak semptomlar için tedavi görmüş; çoğu tedaviyle iyileşmiştir. **Yan Etkiler:** Enfüzyon reaksiyonu, kardiyovasküler problemler, asteni, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, üşüme, ateş, grip sendromu, baş ağrısı, anoreksi, konstipasyon, diyare, dispepsi, şişkinlik, bulantı ve kusma. **İlaç Etkileşimleri:** İnsanlarda Herceptin ile yapılmış hiçbir formel ilaç etkileşim çalışması yoktur. Klinik çalışmalarda kullanılan başka ilaçlarla klinik açıdan anlamlı etkileşim gözlenmemiştir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Herceptin tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır. Haftalık doz rejiminde başlangıç için önerilen uygulamada, 4 mg/kg (vücut ağırlığı) yükleme dozundaki Herceptin 90 dakikalık intravenöz enfüzyon olarak uygulanır, sonraki dozlar için haftalık Herceptin dozu 2 mg/kg (vücut ağırlığı)'dır. Başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse doz, 30 dakikalık enfüzyon olarak uygulanabilir. Alternatif 3 haftalık doz programında başlangıç için önerilen 8 mg/kg (vücut ağırlığı) yükleme dozu ve 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan 6 mg/kg (vücut ağırlığı) doz, 90 dakika süresince enfüzyon olarak uygulanır. Intravenöz yükleme veya bolus olarak uygulanmamalıdır. **Yasal Kategorisi:** Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güney Plaza, Eski Büyükdere Asfaltı, No: 17/A, 34398 Maslak/İstanbul Tel: [212] 366 90 00, www.roche.com.tr. **Üretim Yeri İsim ve Adresi:** F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre **Ticari Şekli:** Herceptin 150 mg tek dozlu liyofilize toz içeren flakon, 1 adet **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** 01.08.2003-114/34 **Güncel prospektüsün son güncelleme tarihi:** 12.08.2009 **Herceptin 150 mg flakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 1252,72 TL / 29.03.2011



Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.  
Güney Plaza Eski Büyükdere Asfaltı No:17/A  
34398 Maslak-İstanbul [www.roche.com.tr](http://www.roche.com.tr)



Ortak Geleceğimiz İçin Keşfediyoruz



**Herceptin®**  
trastuzumab

Güç • Güven • Gelecek