



ÖZEL
ÖRTADOĐU
HASTANESİ

ACIL

ÖZEL ÖRTADOĐU HASTANESİ

Sağlıklı insan, sağlıklı toplum

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

EDİTÖR/EDITOR

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR YARDIMCILARI/CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Mehmet KAYA

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Akın KAYA

Dr. Mitat KOZ

Dr. Metin GÖRGÜ

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. İsmail CEYHAN

Dr. Salih CESUR

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Mustafa Sancar ATAÇ

Dr. Aydın ÇİFCİ

YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Hatice BODUR

İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

adına Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

Grafik Tasarım

Başak AY

Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

GSM: 0554 571 56 52

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

Haziran 2015, Cilt:7 Sayı:2

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 120 TL (4 SAYI)

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

TÜRK TIP DİZİNİ, ULAKBİM ve EBSCO KAPSAMINDADIR.

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Sayın okuyucularımız,

Sağlık alanında belirsizliklerin had safhaya çıktığı 2015 yılında, bu Haziran Sayısında sizlerle buluşabilmekten dolayı mutluyuz. Günümüzde ilaç firmaları giderek küçülmekte, eleman çıkartmakta ve ayakta kalmaya çalışmaktadır. Bir çok jenerik ilaç firması piyasaya çok sayıda eşdeğer ve biyobenzer ilaç çıkarmış durumdadır. Her bir şirket ayakta kalmanın yollarını arar olmuştur. Bu arada ilaç fiyatları oldukça aşağılara inmiştir. İyi olan taraf, hastalar her ilaca ulaşabilir durumdadır. Türkiye’de yerli ilaç üretimi artma eğilimindedir.

Sağlık çalışanları arasında dernekleşerek organize olmak, bir arada bu şekilde kenetlenmek ağırlık kazanmıştır. Onkolojide her bir kanser grubu için yeni dernekler kurulmuştur. Bu dernekler kendi konularında spesifik kongreler, bölge toplantıları, eğitim toplantıları yapmaktadır. Günümüzde bilgiye ve ustaya ulaşmak kolaylaşmıştır. Usta-çırak ilişkisi haliyle yeni bir boyut kazanmıştır. Asistan kendi hocası dışında diğer hocalara da kolay ulaşabilmekte, onların tecrübesinde yararlanabilmekte, zor vakaları tartışabilmekte ve onkoloji nosyonunu bu şekilde daha optimal şartlarda alabilmektedir, eksiklerini hızla tamamlayabilmektedir.

Türkiye’imizde esas sorun bilgi üretme noktasında düğümlenmiş durumdadır. Uzman ve asistanların klinik çalışma yapmasının önündeki engeller hızla kaldırılmalıdır. Yan dallarda tez kaldırıldığında klinik çalışma yapmak daha da önemli hale gelmiştir. Belli merkezlerde faz I çalışma yapılabilir, onkoloji eğitimi verilen kliniklerde faz II-III ve hele faz IV klinik çalışma yapmak kolay hale gelmelidir. Bilgi üretimi başka türlü günümüzün mevcut şartlarında mümkün değildir. Laboratuvar alt yapı eksikliği nedeniyle prelinik çalışma, hücre dizini çalışması ve hayvan çalışmaları yapmak çok zordur. Bu çalışmaların önündeki en büyük engel performans sistemidir. Eğiticiye, çalışma yapana bu alanlardan farklı ve etkili puanlar verilmelidir.

Bu sayıda sizlere 6 makale, 1 derleme ve 5 vaka sunumu yapmaktayız. Yayınladığımız bu çalışmalarını beğeneceğinizi umuyoruz ve tepkilerinizi almak istiyoruz. Editöre mektup şeklinde veya görüş belirtme yolu ile bize yazabilirsiniz.

Dergi kalitesinin artması, daha çok okunur olması, orijinal çalışmaların yayınlanmak üzere bize ulaşması sizlerin sayesinde olabilecektir. Bu konularda her zaman olduğu gibi desteğinizi bekliyoruz. Dergimize abone olarak da yardımcı olabilirsiniz. Arkadaş çevresine sizlerin sayesinde ulaşmayı arzulamaktayız.

Yeni sayılarda buluşmak üzere,

Esen kalın !

Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ
EDİTÖR



DANIŐMA KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr. Cengiz AKALAN	Dr. Ahmet DOSTBİL	Dr. Faruk KÖSE	Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Hüseyin AKAN	Dr. Ayşenur DOSTBİL	Dr. Tankut KÖSEOĞLU	Dr. Ahmet UÇANER
Dr. Hakan AKBULUT	Dr. Emir DÖNDER	Dr. Hakan KULAÇOĞLU	Dr. Engin UÇAR
Dr. İbrahim AKDAĞ	Dr. Murat DURANAY	Dr. Nermin MUTLUER	Dr. Selman ÜNVERDİ
Dr. Ramazan AKDEMİR	Dr. Engin DURSUN	Dr. Aysel MİLANLIOĞLU	Dr. Kemal ÜRETEN
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Şamil ECİRLİ	Dr. Öner ODABAŞ	Dr. Berkant ÖZPOLAT
Dr. Mehmet Ali AKKUŐ	Dr. Behzat Rüchan ERGÜN	Dr. Abdurrahman OĞUZHAN	Dr. Yaprak ÜSTÜN
Dr. Duygu AKSOY	Dr. Fikret ERGÜNGÖR	Dr. Harika OKUTAN	Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. Murat ALPER	Dr. Salim ERKAYA	Dr. Metin ORHAN	Dr. Vasfi ULUSOY
Dr. Mehmet Akif ALTINBAŞ	Dr. Kuddusi ERKILIÇ	Dr. İlker ÖKTEN	Dr. Hakan YAKUPOĞLU
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŞ	Dr. Hamit ERSOY	Dr. İbrahim ÖZCAN	Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Ömer ANLAR	Dr. Gülfem ERSÖZ	Dr. Kürşat Murat ÖZCAN	Dr. Samet YALÇIN
Dr. Levent ARAL	Dr. Ertuğrul ERTAŞ	Dr. Ali ÖZDEK	Dr. Elif Gül YAPAR EYİ
Dr. Sadık ARDIÇ	Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH	Dr. Arif ÖZDEMİR	Dr. Ayşe Filiz YAVUZ
Dr. Ferda ARTÜZ	Dr. Ethem GELİR	Dr. Ahmet ÖZENÇ	Dr. Ekrem YETER
Dr. Ali ATAN	Dr. Faysal GÖK	Dr. Onur ÖZLÜ	Dr. Metin YILDIRIMKAYA
Dr. Doğan ATLIHAN	Dr. Erol GÖKA	Dr. Cihan ÖZTOPÇU	Dr. Derviş YILMAZ
Dr. Metin AYDIN	Dr. Ülker GÜL	Dr. Adnan ÖZTÜRK	Dr. Nezih YILMAZ
Dr. Nursel AYDIN	Dr. Mustafa GÜLŞEN	Dr. Faruk ÖZTÜRK	Dr. Ömer YILMAZ
Dr. Mehmet Deniz AYLI	Dr. Mehmet GÜMÜŐ	Dr. Figen ÖZTÜRK	Dr. Özcan YILMAZ
Dr. Ömer BAŞAR	Dr. Hamit HANCI	Dr. Gülay ÖZTÜRK	Dr. Sinan YOL
Dr. Murat BAVBEK	Dr. Hikmet HASIRİPİ	Dr. Ayşenur PAÇ	Dr. Tahir YOLDAŞ
Dr. Fahri BAYRAM	Dr. Şamil HIZLI	Dr. Yavuz PEKSARI	Dr. Fulden YUMUK
Dr. Ünal BAYIZ	Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU	Dr. Ömer Faruk RECEP	Dr. Yüksel YUTTAŞ
Dr. Aydın BİLGİN	Dr. Levent İNAN	Dr. Remzi SAĞLAM	Dr. İlhami YÜKSEL
Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER	Dr. İsmail İŐLEK	Dr. Sinan SARICAOĞLU	Dr. Osman YÜKSEL
Dr. Mustafa CENGİZ	Dr. Defne KALAYCI	Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU	Dr. Maral SAYGUN
Dr. Mehmet CITIRIK	Dr. Süleyman KALMAN	Dr. İbrahim Serdar SERİN	Dr. Nazmi ZENGİN
Dr. Abdurrahman COŐKUN	Dr. Sefa KAPICIOĞLU	Dr. Birgül Asuman SEVİN	Dr. Nurullah ZENGİN
Dr. Harika OKUTAN	Dr. Yaşar KARAASLAN	Dr. Tezcan SEZGİN	Dr. Füsun ÖZMEN
Dr. Mustafa ÇETİN	Dr. Alp KARADEMİR	Dr. Ömer ŞAKRAK	Dr. Rajae El AOUAD
Dr. Aydın ÇİFTÇİ	Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU	Dr. Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT	Dr. Mikhail EROPKIN
Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU	Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU	Dr. Mustafa ŞAHİN	Dr. Lanfranco FATTORINI
Dr. Nevzat DABAK	Dr. Erkan KAPTANOĞLU	Dr. Şaziye ŞAHİN	Dr. Seyed Mohammad JAZAYERİ
Dr. Tuncay DELİBAŐI	Dr. M. Evvah KARAKILIÇ	Dr. İrfan ŞENCAN	Dr. Muhammad Amanullah KHAN
Dr. Bülent DEMİRBEK	Dr. Oskay KAYA	Dr. Dilek ŞENEN	Dr. Sayoki G. MFINANGA
Dr. Birol DEMİREL	Dr. Fahrettin KELEŐTEMUR	Dr. İrfan TAŐTEPE	Dr. Jamal MUSAYEV
Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ	Dr. Muzaffer KIRIŐ	Dr. Oğuz TEKİN	Dr. Janusz Tadeusz PAWESKA
Dr. Özgür DEREN	Dr. İlhami KİKİ	Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU	Dr. Pathom SAWANPANYALERT
Dr. Nesrin DİLBAZ	Dr. Eyüp KOÇ	Dr. Ahmet TOLU	Dr. Murat SÖNMEZER
Dr. Osman Nuri DİLEK	Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Sualp TURAN	Dr. Necla TÜLEK
		Dr. Sualp TURGUT	

İÇİNDEKİLER

INDEX

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

HEMODİYALİZ HASTALARINDA REKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU	56
BETALAKTAMAZ TAŞIYICILIĞI ORANLARININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ DETERMINATION OF RISK FACTORS RELATED TO THE FREQUENCY AND CARRIAGE OF EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE (ESBL) IN THE RECTAL SWAP SAMPLES AMONG HEMODIALYSIS PATIENTS Aydın ÇİFCİ, İsmail TOSUN, Özlem EROL, Ebru KILIÇARSLAN ERGEN, Salih CESUR	
GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ SAPTANMASINDA CHROM ID	60
ESBL AGAR KROMOJENİK BESİYERİNİN PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ EVALUATION OF CHROM ID ESBL AGAR CHROMOGENIC MEDIA PERFORMANCE FOR DETECTION OF EXTENDED SPECTRUM BETALACTAMASE Salih CESUR, Serhat BİRENGEL, Hasan IRMAK, Kamer KOLDAŞ, Ali Pekcan DEMİRÖZ	
TİROFİBANIN ST ELEVASYONSUZ MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA QT DİSPERSİYONU VE ARİTMİ ÜZERİNE ETKİSİ	65
THE EFFECT OF TIROFIBAN ON QT DISPERSION AND ARRHYTHMIA IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION Taner SARAĞ, Adem İlçay DİKEN, Lütfü BEKAR	
LEVELS OF SERUM - ACTIVATED OXIDATION PROTEIN PRODUCTS (AOPP) IN PATIENTS WITH ASTHMA	71
ASTİM'Lİ HASTALARDA SERUM AKTİF OKSİDASYON PROTEİN ÜRÜNLERİ Didem KATAR, Hülya KÖKSAL, Aydın ÇİFCİ, Salih CESUR, Yasemin FİDAN, Sami KINIKLI, Meral SAYGUN, Emel BULCUN, Zeynep GENÇTÜRK	
MEME BOYUTU, ANNE YAŞI VE DOĞUM SAYILARININ EMZİRME SÜRESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	76
EFFECTS OF BREAST SIZE, MATERNAL AGE AND PARITY ON LASTING TIME OF BREASTFEEDING PERIOD Rahime BEDİR FINDIK, Selen TAFLAN, Ebe Huriye KAAAN GÜVEN, Esin Merve EROL KOÇ, Ebe Sinem CEYLAN, Özlem MORALIOĞLU, Jale KARAKAYA	
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİLİ HASTALARDA İNTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	79
EVALUATION OF INTRAVENOUS IRON THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA Mustafa ALTINBAŞ, İnanç İMAMOĞLU, Murat ALBAYRAK, Uğur ERSOY, İlhan HACİBEKİROĞLU, Dilşen ÇOLAK	
Derleme (Review)	
ÇOK İLACA VE YAYGIN İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ İÇİN HIZLI TANI YÖNTEMLERİ	85
RAPID DIAGNOSTIC METHODS FOR MULTIDRUG- AND EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS Salih CESUR, Hülya ŞİMŞEK	
FİBROMİYALJİ VE TİROİD DİSFONKSİYONU	91
FIBROMYALGIA AND THYROID DYSFUNCTION Turgut KÜLTÜR, Şenay ARIKAN DURMAZ	
Vaka Sunumu (Case Report)	
AĞIZ TABANI DEFEKTİ İLE BİRLİKTE DEV SUBMANDİBÜLAR SİYALOLİTİAZİS	95
GIANT SUBMANDIBULAR SIALOLITHIASIS WITH FLOOR OF MOUTH DEFECT Serdar ENSARİ, Mehmet Ali ÇETİN, Doğan ATAN, Sema BATUR DURAL	
YAYGIN ERÜPTİF KSANTOMLAR İLE SEYREDEN BİR HİPERLİPİDEMİ OLGUSU	98
THE CASE OF HYPERLIPIDEMIA IS ASSOCIATED WITH WIDESPREAD ERUPTIVE XANTHOMA Aydın ÇİFCİ, Engin Eren KAVAK, Hüseyin DEMİRCİ, Özlem Ürpek ÇİFCİ, Şenay ARIKAN DURMAZ	
ALLERJİ BELİRTİLERİYLE TAKİP EDİLEN OLGUNUN PANDAS TANISI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	102
THE ASSESSMENT OF A CASE, THAT OBSERVED DUE TO ALLERGY SYMPTOMS, FROM THE POINT OF PANDAS Esra YÜRÜMEZ	
POSTPARTUM TÜBERKÜLOZ MENENJİT: OLGU SUNUMU	107
POSTPARTUM TUBERCULOUS MENINGITIS: CASE REPORT Meliha Çağla SÖNMEZER, Şeref ÖZKARA, Fatma Şebnem ERDİNÇ, Meltem Arzu YETKİN, Günay ERTEM, Ferah BÖLÜKBAŞIOĞLU, Behiç ORAL	

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

1 YILLIK ABONELİK 120 TL

Ortadoğu Tıp Dergisi'ni edinebilmek için Aşağıdaki ödeme seçeneklerinden uygun olanı tercih ederek bu formu dnt.ortadoguyayin@gmail.com yada İvedik Caddesi No:324/3 Yenimahalle-ANKARA adresine göndermeniz yeterlidir.

NAKİT ÖDEME:

Abone Adı:

Kurumu:

Görevi:

Tel:

E-mail:

Kargo bedeli tarafımda ödenmek üzere "ORTADOĞU TIP DERGİSİ" nin adresime gönderilmesini istiyorum. ORTADOĞU TIP DERGİSİ bedeli: 120 TL dir.

1.SEÇENEK

Kredi kartı ile ödemek istiyorum.

Kart No:

Son Kullanma Tarihi

Güvenlik No

Tarih ve İmza

2.SEÇENEK

Garanti Bankası Yenimahalle Şubesi DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş.
Hesap No: IBAN-TR 22 000 62 000 59 70 000 62 99 430 no'lu hesabınıza 120 TL yatırdım.
Dekont fotokopisi ilişiktedir.

Adı-Soyadı:.....Görevi:.....

Adresi:.....

Tel:.....Faks:e-mail:.....

Hemodiyaliz Hastalarında Rektal Sürüntü Örneklerinde Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Taşıyıcılığı Oranlarının ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Determination of Risk Factors Related To The Frequency and Carriage of Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) In The Rectal Swap Samples Among Hemodialysis Patients

Aydın ÇİFCİ¹, İsmail TOSUN², Özlem EROL², Ebru KILIÇARSLAN ERGEN³, Salih CESUR⁴

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kırıkkale-TÜRKİYE

²Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kırıkkale-TÜRKİYE

³Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Kırıkkale-TÜRKİYE

⁴Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 22.02.2015

Kabul Tarihi : 30.03.2015

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz tedavisi gören hastalarında rektal sürüntü örneklerinde genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) üreten Enterobacteriaceae sıklığı ve GSBL taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi idi.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören 78 hasta (43 kadın (yaş ortalaması 46± 3,6) 35 erkek (yaş ortalaması 55± 4.3) dahil edildi. Hastalarda GSBL rektal taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörleri (cinsiyet, yaş ortalaması, hemodiyaliz süresi ve son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı) araştırıldı. P≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 78 hastanın 30 (%38)'unda çift disk sinerji testi ile GSBL pozitif (üreten) Enterobacteriaceae türleri (spp.) rektal taşıyıcılığı saptanırken, ESBL kromojenik agar besiyeri ile 26 (%33.3)'ında GSBL pozitifliği saptandı. Hemodiyaliz hastalarının rektal sürüntü örneğinde üreyen Enterobacteriaceae spp.'nin 20'si (%66.6) GSBL pozitif E.coli, 7'si (%23.3) GSBL pozitif Klebsiella spp., 3'ü (%10) GSBL pozitif Proteus spp. olarak belirlendi.

Hemodiyaliz hastalarında GSBL Enterobacteriaceae spp. rektal taşıyıcılığı ile son 6 ayda antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (P<0.001)

Sonuç: Hemodiyaliz hastalarında GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp. rektal taşıyıcılığı için son 6 ayda antibiyotik kullanımı önemli bir risk faktörü olup, taşıyıcılık riskini yaklaşık 17 kat arttırmaktadır. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarında GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp.'e türlerine bağlı olarak gelişebilecek enfeksiyonları önleme açısından gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Enterobacteriaceae, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, rektal taşıyıcılık, hemodiyaliz hastaları, risk faktörleri.

ABSTRACT

Aim: The aim of the current study is to determine the incidence of extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBL) in rectal swab samples of patients who are under hemodialysis treatment and to determine the risk factors related to ESBL carrier state.

Material and Methods: Seventy-eight patients (43 female (mean age: 46± 3.6 years) and 35 male (mean age: 55± 4.3 years) who are under hemodialysis treatment due to chronic renal failure were included to the study. The risk factors related to the ESBL rectal carriage in the patients (gender, mean age, duration of hemodialysis, and antibiotic use during last 6 months) were investigated.

P≤ 0.05 was accepted as statistically significant.

Results: While rectal carriage of ESBL-positive (producing) Enterobacteriaceae species was detected by double disc synergy test in 30 (38%) of a total of 78 patients included in the study, ESBL positivity was found in 26 (33.3%) of patients with ESBL chromogenic agar medium. ESBL-positive E.coli was isolated in 20 (66.6%) of the hemodialysis patients and ESBL positive Klebsiella species was isolated in seven (23.3%) cases, and ESBL-positive Proteus species was isolated in three (10%) cases.

While there was a history of antibiotic use within last six months in 20 (66.7%) of the patients in which ESBL-positive Enterobacteriaceae spp. was detected, there was a history of antibiotic use within last six months in five (10.4%) ESBL-negative patients.

A statistically significant correlation was found between rectal carriage of ESBL positive Enterobacteriaceae spp. and antibiotic use within last six months in hemodialysis patients (p<0.001).

Conclusion: Antibiotic use within the last six months is an important risk factor for rectal carrier of ESBL-positive Enterobacteriaceae spp. in hemodialysis patients and it increases the risk of carrier state approximately 17-fold. Therefore, unnecessary antibiotic use should be avoided in hemodialysis patients for the prevention of infections caused by ESBL-positive Enterobacteriaceae spp.

Keywords: Enterobacteriaceae, extended spectrum beta-lactamase, rectal carriage, hemodialysis patients, risk factors

Giriş

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) salgılayan Enterobacteriaceae ailesi üyeleri tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir hastane kaynaklı enfeksiyon etkenidir. Türkiye'nin de yer aldığı 2007 yılında yapılan MYSTIC çalışmasında K. pneumoniae suşlarında %40.5, E.coli suşlarında ise %15 oranında GSBL pozitifliği saptanmıştır. Ülkemizde yapılan HİTİT çalışmasında E.coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında GSBL oranları %42 ve %41 olarak bildirilmiştir. Ülkemiz Avrupa ülkeleri içerisinde E.coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında GSBL enziminin en fazla bildirildiği ülkeler arasında yer almaktadır.

Ülkemizde E.coli izolatlarında GSBL oranı %18-34, Klebsiella pneumoniae izolatlarında ise %24-49 arasında bildirilmektedir (1-2).

Yakın zamanlarda GSBL üreten Enterobacteriaceae ailesi üyelerine (E.coli, Klebsiella spp., Proteus spp. vb) bağlı toplum kaynaklı enfeksiyonların sıklığında artış bildirilmektedir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Enterobacteriaceae ailesi üyeleri için belirlenmiş risk faktörleri arasında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı,

uzun süreli hastanede yatış, invaziv girişimler (kateter, şant vb.), parenteral beslenme, altta yatan ciddi hastalıklar, uygunsuz cerrahi profilaksi, cerrahi girişim, dekübitis ülserleri, hastane florası (GSBL varlığı) ve fekal (rektal) taşıyıcılık yer almaktadır (3).

Hemodiyaliz hastaları immünyetmezlik, invaziv girişimlerin uygulanması ve gereksiz antibiyotik kullanımı, hastanede yatış gibi genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Enterobacteriaceae ailesi üyeleri açısından tanımlanmış bazı risk faktörlerine sahiptir.

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında rektal sürüntü örneklerinde genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) üreten Enterobacteriaceae sıklığı ve GSBL taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi idi.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören 78 hasta (43 kadın (yaş ortalaması 46± 3,6) 35 erkek (yaş ortalaması 55± 4.3) dahil edildi. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul onayı ve hastalardan olur formu alındı.

Hastalardan GSBL rektal taşıyıcılığı için alınan rektal sürüntü örnekleri eş zamanlı olarak Eozin Metilen Blue (EMB) agar ve kromojenik ESBL agar besiyeri (Oxoid, UK)'ne ekildi. Kromojenik ESBL agarda pozitif çıkan sonuçlar çift disk sinerji testi referans yöntem kabul edilerekten doğrulandı. Kromojenik ESBL agar besiyeri: Hastalardan alınan rektal sürüntü örnekleri kromojenik Brilliance ESBL agar besiyeri (Oxoid, UK)'ne ekildikten sonra kültür plakları 37 °C'de etüvde 24 ve 48 saatlerde üreme yönünden değerlendirildi. Besiyerinde mavi veya pembe renkte üreyen koloniler olası GSBL pozitif E.coli, yeşil renkte üreyen koloniler ise GSBL pozitif Klebsiella, Enterobacter, Serratia ve Citrobacter (KESC) olarak değerlendirmeye alındı. Tüm suşların tanımlanması konvansiyonel yöntemlerle yapıldı.

Çift disk sinerji testi: Test için 0.5 Mc Farland standardında hazırlanan bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton agar besiyerine ekildi. Merkeze amoksisilinklavulonik asit (10+20 µg) diski yerleştirilerek, çevresine merkezden merkeze uzaklığı 25 mm olacak şekilde aztreonam (30 µg), seftazidim (30 µg) ve sefotaksim (30 µg) diskleri yerleştirildi, 35 °C'de 18–24 saat inkübe edildikten sonra sonuçlar değerlendirildi. Antibiyotiklere ait inhibisyon zonlarının klavulonik asit diskine doğru genişlemesi veya iki inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üremenin olmadığı bir bölgenin görülmesi GSBL pozitifliği olarak değerlendirildi (4).

Hastalarda GSBL rektal taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörleri (cinsiyet, yaş ortalaması, hemodiyaliz süresi ve son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı) araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde Pearson Ki-kare testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

$P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 78 hastanın 30 (%38)'unda çift disk sinerji testi ile GSBL pozitif (üreten) Enterobacteriaceae spp. rektal taşıyıcılığı saptanırken, ESBL kromojenik agar besiyeri ile 26 (%33.3)'unda GSBL pozitifliği saptandı. ESBL agar besiyerinin 24. saatteki sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla; % 86.6, %96 olarak belirlendi. ESBL kromojenik agar besiyerinin performansının konvansiyonel yöntemlerle oldukça uyumlu olduğu gözlemlendi.

Hemodiyaliz hastalarının rektal sürüntü örneğinde üreyen Enterobacteriaceae spp'nin 20'si (%66.6) GSBL pozitif E.coli, 7'si (%23.3) GSBL pozitif Klebsiella spp., 3'ü (%10) GSBL pozitif Proteus spp. olarak belirlendi.

GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp. saptanan hastaların

14'ü (%46.6) kadın, 16'sı (%53.3) erkekti. GSBL negatif saptanan hastaların 29'u kadın, 19'u erkekti.

GSBL üreten (pozitif) Enterobacteriaceae spp. saptanan hastaların yaş ortalaması 60 (median 61, maksimum:78, minimum 36) GSBL negatif saptanan hastaların yaş ortalaması ise 58.7 (median 61, maksimum 78, minimum 35).

GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp. saptanan hastalarda ortalama hemodiyaliz süresi 97.6 ay (median 108, maksimum 204, minimum 1 ay) GSBL negatif hastalarda ise ortalama hemodiyaliz süresi 97.3 ay (median 96, maksimum 240, minimum 12 ay) idi.

GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp. saptanan hastaların 20'sinde (%66.7) son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı öyküsü varken, GSBL negatif Enterobacteriaceae spp. saptanan hastaların 5'inde (%10.4) son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı öyküsü vardı.

Tartışma

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) enzimi ilk kez 1983 yılında tanımlanmıştır. Bu enzim sefamisinler (sefoksitin ve sefotetan) dışındaki sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize edebilen, karbapenemleri hidrolize edemeyen bir enzimdir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz enzimleri Enterobacteriaceae üyelerinden Pseudomonas türlerine kadar farklı bakterilerden izole edilmesine rağmen en fazla Klebsiella pneumoniae ve E.coli'den izole edilir (5).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten E.coli ve Klebsiella pneumoniae enfeksiyonları için belirlenmiş başlıca risk faktörleri; hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, antibiyotik kullanımı, invaziv alet (kateter, sonda) kullanımı, cerrahi girişim, hemodiyaliz ve GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp. rektal taşıyıcılığıdır (5-9).

Çin'de 270 yaşlı bireyde yapılan bir çalışmada toplam 19 kişide (%7) ESBL üreten E.coli rektal taşıyıcılığı saptanmıştır. Çalışmada son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımının ESBL rektal taşıyıcılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6).

Yatan hastalar, poliklinik hastaları ve asemptomatik sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada 271 yatan hastanın 71'inde (%26.1), 162 poliklinik hastasının 25'inde (%15.4) ve 462 sağlıklı bireyin 56'sında (%13.1) dışkıda ESBL üreten E.coli rektal taşıyıcılığı saptanmıştır. Bu çalışma toplumun ESBL üreten mikroorganizmalar açısından rezervuar olabileceğini düşündürmüştür (109).

İspanya'da yapılan bir çalışmada ESBL pozitif

Enterobacteriaceae sıklığı yatan hastalarda %11.8, ayakta hastalarda ise %5.5 olarak bildirilmiştir (11).

Jimenez ve ark.(12) Kolombiya’da yaptıkları çalışmada kronik böbrek yetmezliği,ürolojik cerrahi, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı ve daha önceden hastanede yatış öyküsü GSBL üreten E.coli ve Klebsiella spp. enfeksiyonları için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Kruse ve ark.(8) mobil bir diyaliz ünitesinde GSBL üreten Enterobacter cloacae enfeksiyonu ve kolonizasyonu için risk faktörlerini araştırdıkları vaka-kontrol çalışmasında çok sayıda invaziv alet kullanımı ve çok sayıda farklı antibiyotik kullanımını risk faktörü olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda antibiyotik kullanımı istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptanmazken, diyaliz sıklığı istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Yip ve ark.(9) periton diyalizi hastalarında GSBL üreten E.coli’ye bağlı risk faktörleri olarak sefalosporin grubu antibiyotiklerin ve gastrik asit inhibitörlerinin kullanımı olduğunu bildirmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada bu çalışmanın aksine hemodiyaliz süresi risk faktörü olarak belirlenmezken, başka çalışmalarda da daha önce belirlendiği gibi hemodiyaliz hastalarında son 6 ayda antibiyotik kullanımı risk faktörü olarak belirlenmiştir. Son 6 ayda antibiyotik kullanan hastalarda GSBL üreten Enterobacteriaceae kolonizasyonu oranı, antibiyotik kullanmayanlara oranla 17 kat daha fazla olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında gereksiz antibiyotik kullanımı GSBL üreten Enterobacteriaceae kolonizasyonu ve bu etkene bağlı enfeksiyonlara neden olabileceğinden hemodiyaliz hastalarında gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Yılmaz N, Ağuş N, Köse Ş, Yurtsever SG, Öner Ö. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi; 2009; 39: 80-84.
2. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulusoy S, Yaman A, Yuce A. Turkish MYSTIC Study Group Susceptibility of bacterial isolates from Turkey- a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. J Chemother. 2007; 19:650-7.
3. Schwaber MJ1, Cosgrove SE, Gold HS, Kaye KS, Carmeli Y. Fluoroquinolones protective against cephalosporin resistance in gram-negative nosocomial pathogens. Emerg Infect Dis. 2004 ;10(1):94-9.
4. Yurtman AN, Hoşgör-Limoncu M, Ermertcan Ş, Eraç B. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların saptanmasında fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2009; 23 (1): 5-8
5. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. J Antimicrob Chemother. 2005 ; 56(1):52-9.
6. Tian SF, Chen BY, Chu YZ, Wang S. Prevalence of rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli among elderly people in community settings in China. Can J Microbiol. 2008 Sep;54(9):781-5.
7. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum Beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. Clin Infect Dis. 2012 ; 55(11):1505-11.
8. Kruse EB, Conrad A, Wenzler-Röttele S, Jonas D, Dettenkofer M, Wolkewitz M, Meyer E, Serr A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacter cloacae in mobile dialysis units in the medical and surgical departments of a university hospital: a case-control study. J Hosp Infect. 2010; 75(1):33-6.
9. Yip T, Tse KC, Lam MF, Tang S, Li FK, Choy BY, Lui SL, Chan TM, Lai KN, Lo WK. Risk factors and outcomes of extended-spectrum beta-lactamase-producing E. coli peritonitis in CAPD patients. Perit Dial Int. 2006; 26(2):191-7.
10. Kader AA, Kumar A, Kamath KA. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in patients and asymptomatic healthy individuals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 ; 28(9):1114-6.
11. Castillo García FJ, Seral García C, Pardos De la Gandara M, Millán Lou MI, Pitart Ferré C. Prevalence of fecal carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in hospitalized and ambulatory patients during two non-outbreak periods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 ; 26(1):77-8.
12. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Risk factors associated with the isolation of extended spectrum betalactamases producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae in a tertiary care hospital in Colombia. Biomedica. 2014 ;34 Suppl 1:16-22.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih CESUR

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Cebeci,

Ankara- TÜRKİYE

Tel: 0 312 595 30 00

E-posta: scesur89@yahoo.com

Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Saptanmasında Chrom ID Agar ESBL Agar Kromojenik Besiyerinin Performansının Değerlendirilmesi

Evaluation of Chrom ID ESBL Agar Chromogenic Media Performance For Detection of Extended Spectrum Betalactamase

Salih CESUR¹, Serhat BİRENGEL², Hasan IRMAK³, Kamer KOLDAŞ⁴, Ali Pekcan DEMİRÖZ¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

³Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı, Ankara-TÜRKİYE

⁴Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 27.02.2015

Kabul Tarihi : 15.05.2015

Özet

Amaç: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL; extended-spectrum beta-lactamases : ESBL) enzimlerinin saptanmasında en çok kullanılan fenotipik yöntemler arasında çift disk sinerji testi (ÇDS) testi, E-test üç boyutlu test, dilüsyon yöntemleri ve otomatize sistemler (VITEK 2, Phoenix) ve kromojenik besiyerleri (Chromagar ESBL, Brilliance ESBL agar vb.) bulunmaktadır.

Bu çalışmada, GSBL üreten E.coli izolatlarının tanımlanmasında ChromID ESBL bioMérieux, Fransa) agar kromojenik besiyerinin performansının (duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyici değer, negatif belirleyici değer) ÇDS ve VITEK 2 otomatize sistemle karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya ÇDS ve VİTEK-2 yöntemleriyle GSBL üreten (GSBL pozitif) 154, GSBL üretmeyen (GSBL negatif) 34 izolat olmak üzere toplam 188 E.coli suşu dahil edildi. ChromID ESBL agar (bioMérieux, Fransa) besiyerinin 24. ve 48. saatlerdeki duyarlılık ve özgüllükleri çift disk sinerji ve VİTEK-2 yöntemleri referans alınarak hesaplandı.

Bulgular: ChromID ESBL agar besiyerinin 24 saat inkübasyon sonrasında duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %86.7, %79, %94.3, %59.6;

48 saat inkübasyondan sonra ise sırasıyla %87, %73.9, %92.7 ve %59.6 idi.

Sonuç: Çalışmada kromojenik ChromID ESBL agar besiyerinin GSBL üreten E.coli suşlarının tanısında pozitif prediktif değerinin 24. ve 48. saatlerde yüksek olduğu belirlendi. Bu besiyerleri mikrobiyoloji laboratuvarlarında hızlı tanı amacıyla kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL), E.coli, kromojenik GSBL agar, VITEK-2, çift disk sinerji testi

ABSTRACT

Aim: Double disk synergy test (DDST), Etest, 3D test, diluton methods, automated systems (VITEK 2, Phoenix) and chromogenic growth media (ChromAGAR ESBL, Brilliance ESBL agar etc.) are among the frequently used phenotypic methods used to identify Extended spectrum beta lactamases ESBL s. Treatment and control of infection caused by these ESBL forming bacteria is still an important issue. In this study, it was aimed to compare the performance (sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value) of chromID ESBL chromogenic agar with double disk synergy and VITEK 2 automated system .

Material and Methods: A total of 188 E. coli strains, 154 producing ESBL (ESBL positive) and 34 not producing ESBL (ESBL negative) with double disk synergy and VITEK 2 methods were included in the study. Specificity and sensitivity of ChromID ESBL agar (bioMérieux, France) in 24th and 48th hours were calculated based on double disk synergy and VITEK-2 methods.

Results: Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of ChromID ESBL agar were 86.7%, 79%, 94.3%, 59.6% respectively after 24 hours of incubation, and 87%, 73.9%, 92.7%, 59.6% after 48 hours of incubation.

Conclusion: It was determined that positive predictive values of ChromID ESBL agar in identification ESBL forming E. coli strains were high in 24th and 48th hours. This growth media can be used for rapid diagnosis in microbiology laboratories.

Keywords: Extended spectrum beta-lactamases (ESBL), chromogenic ESBL agar, VITEK 2, double disk synergy testi

Giriş

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) sıklıkla Enterobacteriaceae ailesi üyeleri içerisinde yer alan E.coli ve Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) türleri tarafından salgılanan, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler ve aztreonamı hidrolize eden ve plazmidler aracılığıyla aktarılan enzimlerdir (1).

GSBL enzimlerinin saptanmasında fenotipik ve genotipik yöntemler kullanılabilir. Fenotipik yöntemlerden içerisinde çift disk sinerji testi, E-test ve otomatize sistemler (VITEK-2, Phoenix vb.) yer almaktadır. Son zamanlarda kromojenik besiyerleri de bu amaçla kullanılabilir (1-8).

GSBL üreten E.coli ve K. pneumoniae türlerine bağlı hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilmeleri, tedavilerinin güç , tedavi maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle önemli bir endişe kaynağıdır. Yüksek riskli hastaların hedefe yönelik sürveyansı bu bakterilere bağlı hastane kaynaklı salgınların önlenmesi için gereklidir (6-8).

Çeşitli antibiyotikleri katkı maddesi olarak içeren (örneğin seftoksım, seftodoksım ve /veya seftazidim) içeren Mac Conkey agar, Drigalski agar gibi selektif besiyerleri GSBL üreten E.coli ve Klebsiella pneumoniae gibi Enterobacteriaceae ailesi üyelerini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu kromojen besiyerlerinden birisi de chrom ID ESBL agardır (5-13).

Bu çalışmanın amacı, hastanemiz kültür koleksiyonunda saklanan ve GSBL ürettiği VITEK 2 ve çift disk sinerji

(ÇDS) yöntemleriyle gösterilen GSBL üreten (GSBL pozitif) E.coli ve GSBL üretmeyen (GSBL negatif) E.coli izolatlarında chrom ID ESBL agar besiyerinin 24 ve 48 saat inkübasyondan sonra duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

İzolatlar: Çalışmaya, kültür stoğumuzda saklanan VİTEK-2 (Biomerio, Fransa) ve çift disk sinerji testiyle GSBL pozitif olduğu saptanan, yatan hastalardan izole edilen ve nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan 154 GSBL pozitif E.coli izolatı ile 34 nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan, GSBL negatif E.coli olmak üzere toplam 188 izolat dahil edildi. Çalışmada GSBL negatif kontrol kökeni olarak E. coli ATCC 25922 suşu kullanıldı. Pozitif kontrol olarak ise PZR ile bla CTX-M enzimi pozitif saptanan bir E. coli suşu alındı.

Stokta saklanan GSBL pozitif 154 E.coli suşu ile 34 GSBL negatif E.coli suşu EMB besiyerine ekildi. Yirmi dört saatlik inkübasyondan sonra besiyerinde üreyen kolonilerden tek koloni alınarak chrom ID ESBL agar besiyerine ekildi. Plaklar 37 °C de, aerobik koşullarda inkübe edildikten sonra 24. ve 48 .saatlerde değerlendirildi.

Chrom ID ESBL agar besiyeri: Gram pozitif bakteri ve mantarların üremesini engelleyecek şekilde antibiyotik karışımı ve zengin besiyeri içerir. Besiyerinin içerdiği seftodoksım antibiyotiği GSBL direnç mekanizmasının tanımlanmasında kullanılan göstergedir.

Chrom ID ESBL agar besiyerinde GSBL pozitif E.coli

suşları pembe veya vişne çürüğü renginde ürerken, GSBL negatif E.coli izolatları şeffaf,beyaz renkte ürerler.

GSBL üretiminin tanımlanması: GSBL üretimi VITEK 2 otomatize sistemi (Biomerio, Fransa) ile Gram negatif kartlar kullanılarak tanımlandı. GSBL üretimi eş zamanlı olarak ÇDS yöntemiyle araştırıldı. Bu amaçla Mueller-Hinton besiyerine ortaya amoksisilin-klavunat diski (Oxoid, UK) ,ile bu diskten 25 mm uzakta olacak şekilde sefotaksim (Oxoid, UK), aztreonam (Oxoid, UK) ve seftriakson (Oxoid, UK) diskleri yerleştirildi.

Sefotaksim, aztreonam ve seftriaksona ait inhibisyon zonlarının klavulonik asit diskine doğru genişlemesi veya iki inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üremenin olmadığı bir bölgenin görülmesi GSBL olumluluğu olarak değerlendirildi (2).

Besiyerinin 24. ve 48. saatteki duyarlılık ve özgüllükleri VITEK 2 ve ÇDS testleri referans alınarak hesaplandı. Chrom ID ESBL agar besiyerinde pembe veya vişne çürüğü renginde refle vererek üreyen E.coli izolatları GSBL pozitif, besiyerinde refle vermeyen beyaz renk koloniler ise negatif olarak değerlendirildi.

Duyarlılık= Gerçek pozitif (GP)/ Gerçek pozitif+Yalancı negatif (YN)X100

Özgüllük= Gerçek negatif (GN) / Gerçek negatif+Yalancı pozitif (YP)X100

Pozitif Prediktif Değer (PPD)= GP/ GP+YP

Negatif Prediktif Değer (NPD)= GN/GN+YN olacak şekilde hesaplandı.

Bulgular

Besiyerine ekilen izolatların ortalama 10-12 saat sonra ürediği ve renk vermeye başladığı gözlemlendi. Chrom ID ESBL agar besiyerinin 24. ve 48. saatlerdeki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri Tablo1'de gösterildi.

ESBL saptanmasında referans yöntem olarak kullanılan çift disk sinerji yöntemi ile VITEK 2 yöntemi birbiriyle %100 uyumluydu.

Tablo 1. ESBL Chrom ID besiyerinin toplam 188 E.coli izolatında (154 GSBL pozitif, 34 GSBL negatif E.coli) 24. ve 48.saatlerde ESBL üreten E.coli saptama oranları

İnkübasyon süresi (saat)	Gerçek pozitif	Yalancı pozitif	Gerçek negatif	Yalancı negatif	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
24	135	7	27	19	87	79	95	59
48	135	9	25	19	87	74	94	57

Tartışma

Gram negatif basillerden E.coli ve Klebsiella türlerinde en önemli antibiyotiklere direnç mekanizması bu bakterilerin plazmid kaynaklı GSBL üretmeleridir. GSBL üreten suşların erken saptanması ve neden olduğu enfeksiyonların tedavisi, bu dirençli suşların hastane ortamında yayılımını sınırlandırması açısından önemlidir (1,4,7,8).

Günümüzde GSBL enziminin saptanmasında kullanılan fenotipik testler ÇDS testi, E-test, otomatize sistemler ve kromojenik besiyerleridir. Bu testlerden ÇDS testi laboratuvarlarda ucuz olması ve duyarlı bir test olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (2,4) . Abacıoğlu ve ark. (2) 24 K. pneumoniae kökeninde GSBL varlığını E- test ve ÇDS yöntemlerini kullanarak araştırmış ve ÇDS yöntemiyle kökenlerin %60'ında, E-test yöntemiyle %50'sinde GSBL varlığı saptamışlardır ve ÇDS yönteminin E-test yöntemine göre daha ucuz, duyarlı ve uygulanabilir olduğu sonucuna varmışlardır.

Aktaş ve ark.(3) Gram-negatif bakterilerde GSBL varlığını E-test ve ÇDS yöntemleriyle karşılaştırmışlar, iki yöntem arasında GSBL saptamada anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. ÇDS yönteminin daha ucuz olması nedeniyle rutin laboratuvar uygulamaları için daha uygun olduğu sonucuna varmışlardır.

GSBL üreten izolatların klinik örneklerden veya izole edilen suşlardan duyarlı ve özgül yöntemlerle erkenden saptanması hem iş yükünü azaltır hem de gereksiz doğrulama testlerinin yapılmasını azaltır. Bu amaçla geliştirilmiş ticari kromojen besiyerleri mevcuttur. Bu kromojenik besiyerleri Drigalski agar ve MacConkey agarın sefotaksim ve/veya seftazidim gibi antibiyotikler ilave edilmiş formülasyonlarıdır. Bu amaçla kullanılan kromojen besiyerlerinden birisi de chrom ID ESBL agar (bioMerieux, France) besiyeridir (5-7,9).

Sunduğumuz çalışmada chromID ESBL agar besiyerinin 24 saat inkübasyon sonrasında duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %86.7, %79, %94.3, %59.6 ; 48 saat inkübasyondan sonra ise sırasıyla; %87, %73.9, %92.7 ve %59.6 idi.

Réglier-Poupet ve ark. (10) 765 klinik örnekte yaptıkları çalışmada 24 ve 48 saatlik inkübasyondan sonra Chrom ID ESBL agar, ve BLSE agar kromojen besiyerlerinin duyarlılıklarını sırasıyla %88,%85 ve %94, %85 olarak

belirlemişlerdir. Sunduğumuz çalışmada elde ettiğimiz duyarlılık ve özgüllük oranları Poupet ve ark (11) çalışma sonuçları ile benzerdir.

Paniaqua ve ark. (11) 462 hastanın 500 dışkı örneğinde GSBL üreten Enterobacteriaceae sıklığını seftazidim ve sefotaksim içeren MacConkey agar ve chromID ESBL agar besiyerlerinde moleküler yöntemler referans alınarak araştırmışlardır. Çalışmada dışkıda GSBL üreten Enterobacteriaceae taşıyıcılarının oranı %8.2 olarak belirlenmiştir (Yatan hastalarda %8.9, ayakta hastalarda %7.9 oranında). Bu çalışmada chromID ESBL agar besiyerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %100, %94.8, %63 ve %100 olarak; seftazidim ve sefotaksim içeren MacConkey agar için aynı değerler sırasıyla %87.8, %89.8, %43.4 ve %98.9 olarak belirlenmiş; ChromID ESBL agar besiyerinin GSBL rektal taşıyıcılarını taramada güvenilir bir yöntem olduğu ve laboratuvar iş yükünü azalttığı bildirilmiştir.

Bayındır ve ark. (9) çeşitli klinik örneklerden GSBL üreten E.coli ve Klebsiella türlerini saptamada iki farklı kromojenik besiyerinin performansını değerlendirmişlerdir. Çalışmaya toplam 255 E.coli ve 110 Klebsiella türü olmak üzere toplam 365 suş (ÇDS ile GSBL pozitif 251 suş, 114 GSBL negatif suş) çalışmaya alınmıştır. Tüm izolatlar Drigalski agar ve chromID ESBL agar besiyerine ekildikten sonra 4. ve 24. saatte GSBL pozitifliği yönünden değerlendirilmiştir. ÇDS ve kromojenik besiyerinde çelişkili sonuç veren suşlarda GSBL enzimleri genleri (TEM, SHV and CTX-M genleri) polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) referans alınarak araştırılmıştır. Drigalski agar besiyerinde GSBL pozitif suş sayısı 4. saatte 238, 24. saatte 235 olarak belirlenirken, chromID ESBL agar besiyerinde 259 suşun pozitif olduğu saptanmıştır. GSBL pozitif E.coli suşunun hepsi (%100) ÇDS testi ve chromID ESBL agar besiyerinde de pozitif saptanırken, 150 (%94.3)'ü Drigalski agarda pozitif olarak saptanmıştır. GSBL pozitif 92 Klebsiella suşu için chromID ESBL agar besiyerinde saptama oranı %100 (92/92), Drigalski agar içinse %92.3 (85/92) olarak belirlenmiştir. Sekiz suş (2 E.coli, 6 Klebsiella türü) ÇDS'de negatif sonuç verirken, chromID ESBL agar besiyerinde pozitif olarak saptanmıştır.

Dağlar D ve ark. (1) GSBL üretimi doğrulanmış 90 E.coli ve 25 Klebsiella pneumoniae izolatı olmak üzere toplam 115 izolatta yaptıkları çalışmada ChromID ESBL agar besiyerinin duyarlılık ve özgüllüklerini araştırmışlardır. Bu çalışmada E.coli izolatlarında besiyerinin duyarlılığı %92.2, K.pneumoniae izolatlarında ise %96 olarak belirlenmiştir.

Overdest ve ark (8) 642 Enterobacteriaceae ailesi üyesinde yaptıkları çalışmada GSBL agar pleyt (EbSA) ve Chrom ID ESBL agar kromejenik besiyerlerinin duyarlılık oranlarını EbSA besiyeri için , 96.6%; ChromID besiyeri içinse 97.3%;spesifitelerini içinse her iki besiyerinin özgüllüklerini ise 93.9 olarak bildirmişlerdir.

Montgomery ve ark. (14) yaptıkları çalışmada ChromID ESBL agar besiyerinin duyarlılığını %95 olarak bildirmişlerdir. Huang ve ark GSBL üreten Enterobacteriaceae ailesi üyelerinde ChromID ESBL agar besiyerinin duyarlılığını %94.9, özgüllüğünü ise %95.5 olarak bildirmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada ChromID ESBL agar besiyeri için belirlediğimiz duyarlılık ve özgüllük oranları literatürde bildirilen oranlara göre biraz daha düşük saptanmakla birlikte tanılal testler için istenen düzeyin üzerinde idi.

Sonuç

Sonuç olarak kromojenik ChromID ESBL agar besiyeri pozitif belirleyici değerinin (%94, %95) yüksek olması nedeniyle GSBL üreten E.coli suşlarının hızlı tanımlanması amacıyla mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Dağlar D, Sarıtış ZE, Baysan BÖ, Öngüt G, Ögünç D, Çolak D. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae İzolatlarının tanımlanmasında ChromID ESBL agar besiyerinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2012, 42 (1):39-42.
2. Abacıoğlu YH, Yücesoy M, Gülay Z, Yuluğ N. "Extended spectrum beta-lactamase" saptanmasında E testi ile çift disk sinerji yöntemlerinin karşılaştırılması. İnfeks Derg 1995; 9: 93-5.
3. Aktaş AE, Altoprak Şahin Ü, Yiğit N, Doğruman Al F, Tuncel E. Gram -negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların çift disk sinerji ve E-test yöntemleriyle araştırılması. İnfek Derg 2001; 15: 325-8.
4. Yurtman AN, Limoncu MH, Ermertcan Ş, Eraç B. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların saptanmasında fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması. infeksiyon dergisi (turkish journal of infection) 2009; 23 (1): 5-8.
5. Alışkan HE, Colakoğlu S, Turunç T, Demiroğlu YZ. Evaluation of the ChromID ESBL agar for the detection of ESBL-positive Enterobacteriaceae and vancomycin-resistant nterococcus isolates from urine cultures. Mikrobiyol Bul. 2012; 46(1):17-25.
6. Färber J, Moder KA, Layer F, Tammer I, König W, König B. Extended-spectrum Beta-lactamase detection with different panels for automated susceptibility testing and with a chromogenic medium. J Clin Microbiol. 2008 ; 46 (11): 3721-7.

7. Willems E, Cartuyvels R, Magerman K, Verhaegen J. Evaluation of 3 different agar media for rapid detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae from surveillance samples. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 76(1):16-9.
8. Overdeest IT, Willemsen I, Elberts S, Verhulst C, Kluytmans JA. Laboratory detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: evaluation of two screening agar plates and two confirmation techniques. *J Clin Microbiol.* 2011 ; 49 (2) :519-22.
9. Bayindir Bilman F, Can F, Colakoğlu S, Dolapçı I, Demirbilek M, Kaya M, Arslan H. The performance of two different chromogenic media for the diagnosis of extended spectrum beta-lactamase producing strains. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(1) :105-10.
10. Réglier-Poupet H, Naas T, Carrer A, et al. Performance of ChromID ESBL, a chromogenic medium for detection of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *J Med Microbiol* 2008; 57:310-5.
11. Paniagua R, Valverde A, Coque TM, Baquero F, Cantón R. Assessment of prevalence and changing epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae fecal carriers using a chromogenic medium. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 ; 67 :376-9.
12. Saito R, Koyano S, Nagai R, Okamura N, Moriya K, Koike K. Evaluation of a chromogenic agar medium for the detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Lett Appl Microbiol.* 2010 ; 51 (6) :704-6.
13. Huang TD, Bogaerts P, Berhin C, Guisset A, Glupczynski Y. Evaluation of Brilliance ESBL agar, a novel chromogenic medium for detection of extended-spectrum-beta- lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2010 ; 48 (6) :2091-6.
14. Montgomery J, Wang J, Nakos J, Gurtler V. ChromID ESBL agar for the detection of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl 7):S233.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih Cesur,

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Caddesi, Cebeci-Ankara-TÜRKİYE

Tel: 0312-5954011

E-posta: scesur89@yahoo.com

Tirofibanın ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsülü Hastalarda QT Dispersiyonu ve Aritmi Üzerine Etkisi

The Effect of Tirofiban on QT Dispersion and Arrhythmia in Patients With Non-ST Elevation Myocardial Infarction

Taner SARAĞ¹, Adem İlkay Diken², Lütfü Bekar¹

¹Hittit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çorum-TÜRKİYE

²Hittit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Çorum-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 01.03.2015

Kabul Tarihi : 10.04.2015

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı NSTEMİ 'li hastalarda standart tedaviye ek olarak verilen tirofibanın QT dispersiyonu ve aritmi sıklığı üzerindeki etkisini ortaya koymaktır.

Giriş: QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyon heterojenitesini yansıtan noninvaziv bir göstergedir. NSTEMİ'nde tirofibanın mortaliteyi azaltmadaki etkisinin aritmi ile ilgisi açıklığa kavuşmuş değildir. Bu etkinin trombusun erimesine mi bağlı olduğu, yoksa aritmeye bağlı komplikasyonların engellenerek mi oluştuğunu açıklayabilmek üzere iki ayrı grup karşılaştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Altmış altı NSTEMİ tanılı hasta, tirofiban ve standart tedavi verilen 32 hasta Grup 1, sadece standart tedaviyi alan 34 hasta Grup 2 olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Tüm hastalardan hastaneye kabul edildikleri 1. gün ve 7. günde 50 mm/sn hız ve 20 mm/mV amplitüdünde EKG kaydı alındı. Yoğun bakım takibi süresince telemetri ile aritmi takibi uygulandı.

Sonuçlar: Her iki grupta da major yada minor kanamaya rastlanmadı. Grup 1 ile grup 2 arasında 1. gün (tedavi öncesi) QT, QTc, QTd ve QTcd değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. 1. ve 7. gündeki QT, QTc, QTd değerlerindeki değişim miktarlarında anlamlı fark saptanmazken ortalama QTcd değerindeki azalma Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$) Grup 1 ve grup 2'deki parametreler birbirleriyle karşılaştırıldığında QT, QTc değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, QTd ve QTcd değerleri Grup 1'de anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,001$). Sürekli VT, süreksiz VT ve ventriküler fibrilasyon atağı birlikte değerlendirildiğinde grup 1'de ciddi ventriküler aritmi oranı grup 2'ye göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p=0,04$).

Tartışma: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsünün medikal tedavisinde tirofiban kullanımının QT dispersiyonu ve hastane içi ciddi ventriküler aritmi gelişimi üzerine olumlu etkisi olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Tirofiban, aritmi, QT dispersiyonu

Abstract

Background: The aim of the study is to reveal the efficacy of additional tirofiban therapy over QT dispersion and arrhythmia frequency on patients with NSTEMI.

Introduction: QT dispersion is a noninvasive predictor of ventricular repolarisation heterogeneity. The effect of tirofiban on mortality rate of patients with NSTEMI could not be clarified. It is unknown whether this effect is by the clearance of the thrombus or reduction of the arrhythmia related complications.

Material And Methods: 66 patients with NSTEMI were divided into two groups 32 patients were labeled as Group 1 who received tirofiban while other 34 patients (Group 2) received standard therapy only. ECG records (50mm/sn

rate, 20mm/mV amplitude) were obtained during the first day of submission and at the 7th day. Arrhythmia analysis were performed during intensive care unit follow up via telemetric monitoring system.

Results: Any major or minor bleeding no observed . Pre-treatment QT, QTc, QTd ve QTcd values were similar between two groups. The difference on QT, QTc, QTd was insignificant between first and 7th day in both groups while difference on QTcd value was significant in Group 1 (p=0,001). When inter-group values were compared; QT and QTc difference were not significant, however; QTd and QTcd difference were significant only in Group 1 (p<0,001 and p=0,001, respectively). Total ventricular arrhythmia rate was significantly lower in Group 1 (p=0.04).

Conclusion: Additional tirofiban therapy to conventional medication regime in patients with NSTEMI resulted in reduction on QT dispersion and in-hospital severe ventricular arrhythmia rate.

Keywords: tirofiban, arrhythmia, QT dispersion

Giriş

ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMİ) ile ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü (NSTEMİ) ve kararsız anjina pectoris (KAP) temelde aynı patofizyolojik mekanizmayı paylaşırlar da; oluşan trombüsün sıklığı, yapısı ve enfarktüsten sorumlu arterin açıklık oranı gibi bir takım farklılıklar içerirler. STEMI'li hastalarda oluşan trombüs trombositten fakir, fibrinden zengin ve tam tıkaçıcı iken (1), KAP ve NSTEMİ'li hastalarda oluşan trombüs fibrinden fakir, trombositten zengin ve daha az tıkaçıcıdır (2). Bu sebeple STEMI medikal tedavisinde çığır açan trombolitik tedavi NSTEMİ'de faydalı olmayıp, hatta olumsuz etkileri ortaya çıkmıştır (3). Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda KAP'li hastalarda miyokard enfarktüsüne progresyonun (4,5,6), özellikle yüksek riskli NSTEMİ'li hastalarda yaşamı tehdit edici komplikasyonların (7,8,9) perkütan girişim uygulanan hastalarda trombotik komplikasyonların azaldığı (8,9,10), ST elevasyonlu hastalarda trombolitik ajanlarla birlikte verildiğinde(11) ve bunlardan yüksek riskli olup PTCA planlanan hastalara hastane öncesi uygulanınca reperfüzyona katkıda buldukları(12) ve reperfüzyon aritmilerini azalttıkları (13) tespit edilmiştir. Tüm bunlara bağlı olarak da mortalite üzerine olumlu etki göstermişlerdir.

QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyon heterojenitesini yansıtan noninvaziv bir göstergedir. Miyokard enfarktüsü sırasında QT dispersiyonunun arttığı (14,15,16) ve bu artışın malign ventriküler aritmi ve ani ölüm riskinde artış ile birlikte olduğu (17-18) daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Trombolitik tedavi ve primer PTCA uygulanan STEMI'li hastalarda, uygulanmayan hastalara oranla QT dispersiyonunun, buna bağlı olarak da malign ventriküler aritmi ve ani ölüm olaylarının azaltılabileceği gösterilmiştir (19,20). NSTEMİ'nde tirofibanın mortaliteyi azaltmadaki etkisinin aritmi ile ilgisi açıklığa kavuşmuş

değildir. Bu amaçla, çalışmamızda standart tedaviye ek olarak verilen tirofibanın QT dispersiyonu ve aritmi sıklığı üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır.

Yöntem ve Gereç

Çalışmamıza hastanemiz acil servisine başvuran NSTEMI olan hastalar rastgele seçilerek dahil edildi. Çalışmamız yaş ortalaması $56,2 \pm 9,4$ olan toplam 66 hastadan (%25,8'i kadın) oluşmaktadır. Hastalar tirofiban+ heparin+asetil salisilik asit (ASA) verilen 32 hasta Grup 1; heparin+ASA verilen 34 hasta ise Grup 2 olarak adlandırılmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, verilen ek tedavi ve risk faktörleri açısından benzer özellikte idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalar ait demografik ve klinik veriler

	Grup 1	Grup2
Yaş (yıl)	56,1±8,5	56,4±11,7
Risk faktörleri		
DM	%18,7(6)	%20,5(7)
Hipertansiyon	%43,7(14)	%41,1(14)
Sigara	%75,0(24)	%73,5 (25)
Hiperkolesterolemi	%28,1 (9)	%29,4(10)
Geçirilmiş Mİ	%25 (8)	%26,4 (9)
Bypass operasyonu	%9,3(3)	%8,8 (3)
Perkutanrevaskülarizasyon	%12,5 (4)	%14,7 (5)
Ek Tedavi		
Aspirin	%100 (32)	%100 (34)
B bloker	%56,2 (18)	%58,8(20)
Statin	%87,5(28)	%85,2(29)
Nitrat	%78,1 (25)	%79,4 (27)
ACE inhibitörü	%56,2 (18)	% 52,9(18)
Kalp hızı/ dakika	91±15	89±14
Ejeksiyon fraksiyonu	54,5±4,5	55,1±3,8
WMi	1,5±0,3	1,4 ± 0,4
Hastanede kalış süresi	8,5±1,4	9,0±1,7

Acil servise başvuran, son 12 saat içerisinde 20 dakikadan uzun süren iskemik tipte istirahat göğüs ağrısı, EKG'sinde geçici veya kalıcı 1mm'den fazla ST segment depresyonu, 3 mm'den fazla T dalga inversiyonu, ST segment elevasyonu olmaksızın herhangi bir T dalga değişikliği ve çalışma esnasında hastanemizde Troponin bakılmadığı için kreatin kinaz MB enzim yüksekliği olan (normalin 2 katından daha fazla) hastalar çalışmaya dahil edildi. ST segment elevasyonu olan, son 48 saat içerisinde trombolitik tedavi alan, son 6 ayda koroner anjiyoplasti uygulanan, son bir ayda koroner bypass ameliyatı, son 6 haftada major cerrahi girişim geçiren, son 1 yılda hemorajik olmayan veya herhangi bir zamanda hemorajik inme geçiren, bilinen intrakraniyal tümörü olan, aktif kanaması veya öyküsünde bilinen kanama diyatezi, son 30 günde gastrointestinal veya genito üriner kanaması olan, sistolik kan basıncı 200 mmHg, diastolik kan basıncı 110 mmHg'nin üzerinde olan, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği olanlar (kreatinin >2.5), hamile olanlar, protez kapağı, hipertansiyon ve diyabetes mellitus dışında sistemik hastalığı olanlar, trombosit sayısı 150 000/mm³'den az olan, EKG'sinde sol ventrikül hipertrofisi, sol dal bloğu veya sağ dal bloğu, 2. veya 3. Derecede AV bloğu ve atrial fibrilasyonu olan, hastaneye kabulde digoksin, kalsiyum kanal blokeri, Klas I veya Klass III antiaritmik ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tedavi Protokolü

Grup 1'e 0,4ugr/kg/dak (30 dakika boyunca) tirofiban yükleme dozunu takiben, 72 saat boyunca 0,1 ugr/kg/dak tirofiban infüzyonu + 60 U/kg i.v. bolus ve 12 U/kg/saat infüzyon şeklinde heparin tedavisi (aPTT 50-70 sn olacak şekilde) verildi. Grup 2'deki hastalara ise sadece aynı dozda heparin tedavisi uygulandı. Tüm hastalara hastaneye kabulden itibaren 300 mg/gün ASA verildi.

Kontrendikasyon bulunmayan hastalara 5 dakika aralıklarla kalp hızı 55-60/dak olacak şekilde 5 mgr (toplam 15 mgr geçmeyecek şekilde) i.v. metoprolol, 12 saat sonra oral metoprolol, gereken hastalarda nitrat ve sedatif tedavi uygulandı. Klinik izlem ve laboratuvar sonuçlarına göre gereken hastalara oral statin, ACE inhibitörü verildi.

Her hastada günlük tam idrar tahlili ve tam kan sayımı yapılarak hastalar kanama ve trombositopeni açısından yakın takibe alındı. Major kanama; hemoglobin seviyesinde 5,0 gr/dl azalma, 2 veya daha fazla kan transfüzyon ihtiyacı, intrakraniyal veya retroperitoneal kanama veya kardiyak tamponad gelişimi, minor kanama ise hematüri, hematemez, melena veya hemoptizi gibi tespit edilebilen

bir kanamaya bağlı olarak hemoglobin seviyesinde 3,0 gr/dl azalma veya kanama yeri tespit edilemediğinde hemoglobin seviyesinde 4,0gr/dl azalma olarak kabul edildi. Trombositopeni; 90 000/mm³ altındaki trombosit sayıları veya trombosit sayısının başlangıç değerinin % 50' sinden daha azına inmesi olarak kabul edildi. 50 000/mm³ altındaki değerler ciddi, 20 000/mm³ altındaki değerler derin trombositopeni olarak kabul edildi.

Tüm hastalardan aPTT için ilk 3 gün boyunca 6 saat aralıklarla ve tepe enzim seviyesini tespit edebilmek için ilk 24 saatte 4 saat, ikinci gün 6 saat, üçüncü gün 12 saat aralıklarla, dördüncü günden itibaren de günde bir kez kan örnekleri alındı. Heparin infüzyon dozu bir nomograma uygun olarak ayarlandı. Tirofiban ve standart heparin infüzyonuna 72 saat boyunca devam edildi. Tüm hastalara 4. Günden itibaren standart heparin tedavisi kesilerek taburcu olana dek düşük molekül ağırlıklı heparin olan enoxaparin (12 saat aralıklarla 1 mg/kg) verildi.

EKG Analizleri

Tüm hastalardan hastaneye kabul edildikleri 1.gün (tedavi öncesi) ve 7. günde 50 mm/sn hız ve 20 mm/mV amplitüdünde EKG kaydı alındı. Bu kayıtlardan QT intervali, QRS kompleksinin ilk defleksiyonundan T dalgasının sonuna dek geçen süre ile işaretlenerek ölçüldü. Terminal defleksiyonun izoelektrik hatta dönüş noktası T dalgasının sonu olarak kabul edildi. U dalgası varlığında QT intervali, T ve U dalgalarının birleşme kısmının en alt noktası baz alınarak hesaplandı. Bifazik T dalgalarının U dalgasından ayırımı komşu derivasyonlardaki benzer kompleksler değerlendirilerek yapıldı. Her bir derivasyon için ardışık 3 siklus ölçüldü ve her bir derivasyon için bu 3 ölçümün ortalaması alındı. Sonunun tam tespit edilemediği T dalgası bulunan ve T dalgasının izoelektrik olduğu ya da düşük amplitüdü olduğu derivasyonlar değerlendirilmeye alınmadı. Çalışmaya almak için her bir EKG kaydında, 3 tanesi göğüs derivasyonunda olmak üzere en az 7 derivasyonda QT intervalinin sağlıklı ölçülebilme koşulu arandı. Ölçülebilen tüm QT intervallerinden Bazett formülü ile hız ayarlı değerler (QTc) hesaplandı. Hız ayarlaması yapılmaksızın her bir EKG için en uzun QT intervalinden en kısa QT intervali çıkartılarak QT dispersiyonu hesaplandı. Hız ayarlaması yapıldıktan sonra her bir EKG'deki en yüksek QTc değerinden en düşük QTc değeri çıkartılarak QTc dispersiyonu hesaplandı.

Aritmi Takibi

Ritim takibi; hastalar koroner yoğun bakımda kaldıkları 72 saat boyunca Hewlett Packard analizli merkezi

monitor ile, daha sonra klinikteki ilk 4 gününde hastanın mobilizasyonuna engel olmayan Hewlett Packard analizli telemetre sistemi ile sürekli monitorize edilerek yapıldı. Ritim takibine toplam 7 gün devam edildi ve oluşan anormal ritimler merkezi monitorde otomatik olarak yazıldı. Klinik seyir sırasında ciddi ventriküler aritmi olarak; sürekli ventriküler taşikardi (VT) (30 saniyeden uzun süren veya hemodinamik bozukluğa yol açan, müdahale gerektiren), süresiz VT (30 saniyeden daha kısa süren ve kendiliğinden sonlanan) ve ventriküler fibrilasyon (değişen kontur ve amplitudde düzensiz ondülasyonların gözleendiği, P-QRS-T dalgalarının ayırd edilemediği ritim) olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz:

Tüm parametrelerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Grupların ortalamaları T-testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Tirofiban ortalama $71 \pm 1,8$ saat, heparin ortalama $69,5 \pm 1,5$ saat boyunca infüze edildi. Hastaların % 56'sına beta bloker, % 78'ine nitrat tedavisi verildi. Her iki grupta da major yada minor kanamaya rastlanmadı. Tedavi grubunda bir hastada trombosit sayısında % 50'den fazla düşme saptandı (320 000'den 148000'e); infuzyonun kesilmesinden 48 saat sonra trombosit sayısı normal değerlere döndü.

Grup 1 ile grup 2 arasında 1. gün (tedavi öncesi) QT, QTc, QTd ve QTcd değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grup kendi içinde değerlendirildiğinde 1. ve 7. gündeki QT, QTc, QTd değerlerindeki değişim miktarlarında anlamlı fark saptanmazken ortalama QTcd değerindeki azalma Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta Gruplarının 1. ve 7. gündeki QT dispersiyon değerlerinin değişimi

	Grup 1			Grup 2		
	1. Gün	7. Gün	P	1. Gün	7. Gün	P
QT	365,4±47,9	360,8±19,9	0,585	361,2±30,4	362,1±29,1	0,532
QTc	408,9±26,5	403,9±19,7	0,146	402,4±36,8	391,8±45,2	0,343
QTd	58,3±15,9	38,8±9,6	0,006	60,0 ±19,3	63,5±20,3	1,00
QTcd	60,9±18,3	40,7±18,7	0,0010	60,2±24,1	56,5±19,9	0,60

7. günde Grup 1 ve grup 2'deki parametreler birbirleriyle karşılaştırıldığında QT, QTc değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, QTd ve QTcd değerleri Grup 1'de anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p=0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. 7. Günde gruplar arası QT dispersiyon değeri karşılaştırması

	Grup 1	Grup 2	P
QT	360,8 ± 19,9	362,1±29,1	0,08
QTc	403,9 ± 19,7	391,8 ± 45,2	0,06
QTd	38,8 ± 9,6	63,5 ± 20,3	0,0001
QTcd	40,7 ± 18,7	56,5 ± 19,9	0,0016

Grup 1'de tepe CPK ve CK MB değerlerinin (sırasıyla $1293,4 \pm 609,3$ ve $81,1 \pm 34,1$) grup 2'ye göre ($1539,1 \pm 602,1$ ve $102,4 \pm 41,7$) daha düşük olduğu tespit edildi; CK MB için bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P=0,03$)

Yedi günlük izlemde; Grup 1'de hepsi süresiz VT olmak üzere toplam 3 hastada (%9,3), Grup 2'de ise 8 hastada süresiz VT, 1 hastada sürekli VT ve bir hastada da ventriküler fibrilasyon atağı olmak üzere toplam 9 hastada ciddi ventriküler aritmi gözleendi (%29,4) (Tablo 4). Sürekli VT, süresiz VT ve ventriküler fibrilasyon atağı birlikte değerlendirildiğinde Grup 1'de ciddi ventriküler aritmi oranı Grup 2'ye göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p=0,04$).

Tablo 4. Her iki grupta görülen ciddi aritmi sayıları

	Grup 1	Grup 2	P
Süresiz VT	3	8	
Sürekli VT	0	1	
Ventriküler fibrilasyon	0	1	
Toplam	3 (%9,3)	10 (29.4)	0,04

Tartışma

Miyokard infarktüsüne bağlı ölümlerin yaklaşık % 50'sinin ilk bir saat içerisinde ve çoğunlukla da ventriküler fibrilasyon olmak üzere, malign ventriküler aritmilere bağlı olduğu bilinmektedir. Artmış QT dispersiyonunun koroner arter hastalığında aritmiye bağlı ölümlerle yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir (17). Çalışmamızda tirofibanın başlangıç tedavisine eklenmesiyle QTd ve QTcd değerlerinde azalma sağlandığı ve aritmi insidansının belirgin olarak düştüğü ortaya koyulmuştur. Bu sonuçlara istinaden miyokard infarktüsünün aritmiye bağlı ortaya çıkaracağı komplikasyonların önüne geçilmesinde tirofiban kullanımının faydalı olacağı öngörülmektedir.

Miyokard infarktüsünün erken dönemlerinde gözlenen QT dispersiyonundaki uzama, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve ölüm insidansında artışa sebep olmaktadır(21). ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde, trombolitik tedavinin infarktüs başlangıcının erken dönemlerinde kullanımı ile nekroz alanı, kalp yetmezliği ve ölüm oranlarının azaldığı bilinmektedir (22). Trombolitik tedavinin uygulanmasının uygun olmadığı NSTEMİ tablosundaki hastalarda glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda, bu grup ilaçlarla tedavi edilen hastalarda anjiyografik olarak infarktten sorumlu damarda daha az oranda trombüse rastlandığı, oluşan trombüsün daha küçük olduğu, tam tıkanıklığın daha az oranda gözlemlendiği tespit edilmiştir (23). Yine yapılan çalışmalarda tirofiban ve heparin alan hastalarda sadece heparin alan hastalara oranla, infarkt alanının büyüklüğünün bir göstergesi olarak kabul edilebilecek Troponin I seviyeleri daha düşük bulunmuştur (24,25). Çalışmamızda Tirofiban verilen hastalarda tepe CKMB değerlerinin anlamlı olarak düşük tespit edilmesi, QT dispersiyonundaki bu azalmanın infarkt alanında azalma ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan daha önce yapılan çalışmalarda koroner damar içinde gelişen trombüsün bizzat kendisinin (infarkt alanı ve oluşan iskemiden bağımsız olarak) aritmojenik etkisi olduğu gösterilmişti (26). Trombüs oluşumu ve gelişimi sırasında ortaya çıkan, koagülasyon sistemine ve trombositlerden salınan maddelere (özellikle trombine) bağlı olduğu düşünülen bu aritmojenik özellik (27,28,29), pratikte PTCA sırasında damarda aynı oranda oklüzyon yapılmasına rağmen, malign ventriküler aritmilerin daha az ortaya çıkışı gözlemi ile desteklenmektedir. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistlerinin trombosit agregasyonunu engelleyerek trombüse katılan trombosit sayısını azalttığı, dolaylı olarak trombositlerden salınan aktif maddelerin

miktarını azalttığı düşünülürse, bu yolla da anti aritmik bir etki gösterdiği varsayılabilir.

Her iki grupta da başlangıç QTd ve QTcd değerleri arasında anlamlı fark olmayışı ve 7. günde bu değerler arasında Grup 1'de, Grup 2'ye göre anlamlı azalma tespit edilmesi, hastaların başlangıç özelliklerinin ve aldıkları ek tedavinin farklı olmayışı (asa, heparin, nitrat, beta bloker v.b) da göz önüne alınırsa, bu azalmanın tirofiban etkisine bağlı olduğunu düşündürebilir.

Çalışmamızda tirofiban grubunda ciddi ventriküler aritmi sıklığı anlamlı olarak az tespit edildi. QT dispersiyonundaki anlamlı düşüş ile ventriküler aritmilerdeki bu azalma arasında ilişki kurabilmek için daha fazla araştırma gerektiği düşünülebilir. QT dispersiyonunda ve aritmide gözlenen bu azalmanın uzun dönemde ani ölüm üzerine etkisi için hastaların daha uzun süre takip edilmesi gerektiği açıktır. Bu çalışmada hastalar sadece hastane içinde gelişen olaylar açısından izlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda ST elevasyonsuz miyokard infarktüsülü hastalarda bu grup ilaçlarla gözlenen mortalitedeki azalmanın aritmi ile ilişkisi belirtilmemiş olsa da, mortalitedeki azalmaya aritmik ölümlerdeki azalmanın katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

Kaynaklar

1. de Peyster PJ, van den Brand M, Serruys PW, Wijns W. Early angiography after myocardial infarction: what have we learned? Am Heart J. 1985;109:194-9.
2. Davies MJ, Thomas A: Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. Br Heart J 53: 363-373, 1985.
3. The TIMI IIIB Investigators: Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI IIIB Trial. Circulation89:1545-1556,1994
4. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. Lancet 1997; 349:1429-1435
5. Inhibition of Platelet Glycoprotein lib/IIIa with Eptifibatide in Patients with Acute Coronary Syndromes:The PURSUIT Trial Investigators. N Engl J Med. 1998, 339:436-443.
6. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein lib/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 338: 1488-97 .

7. Implications of upstream glycoprotein IIB/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a comparison of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 trial. *Circulation*. 2004 Feb 24;109(7):874-80. Epub 2004 Feb 2.
8. Lincoff AM, Tchong JE, Califf RM, et al. Standard versus low dose weight- adjusted heparin in patients treated with the platelet GPIIb/IIIa receptor antibody fragment abciximab (c7E3 Fab) during percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 1997; 79:286-291.
9. Hoenig MR1, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD0048157
10. Zhang Q1, Wang XL, Liao ML, Hu J, Yang ZK, Ding FH, Zhang JS, Du R, Zhu TQ, Shen WF, Zhang RY. Peri-procedural use of tirofiban in elective percutaneous coronary intervention for long coronary lesions with overlapping drug-eluting stents - the PETITION study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Jan 29. doi: 10.1002/ccd.25864.
11. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIB/IIIa integrin receptor blockade with Integrelin in acute myocardial infarction: Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Circulation* 1997; 95:846-854.
12. Zhu J1, Zhang T1, Xie Q1, Zhang J2. Effects of upstream administration of tirofiban before percutaneous coronary intervention on spontaneous reperfusion and clinical outcomes in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2015 Jan;66(1):70-8.
13. Hsin HT, Wu CF, Liao PC, Lin PC, Chen LY. Upstream tirofiban reduces reperfusion cardiac arrhythmias in patients of acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2011 Jan 21;146(2):292-4.
14. Paventi S et al: QT dispersion and early arrhythmic risk during acute myocardial infarction *Angiology* 50: 209-215, 1999
15. Parale GP1, Adnaik AR, Kulkarni PM Dynamics of QT dispersion in acute myocardial infarction.. *Indian Heart J*. 2003 Nov-Dec;55(6):628-31.
16. Mulay DV1, Quadri SM. QT dispersion and early arrhythmic risk in acute myocardial infarction. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(6):450-4.
17. Taylor GJ, Crampton RS, Gibson RS, et al: Prolonged QT interval at onset of acute myocardial infarction in predicting early phase ventricular tachycardia. *Br Hear J* 102:16-24, 1981.
18. Koyak Z1, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, Budts W, Zwinderman AH, Van Gelder IC, Mulder BJ. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation*. 2012 Oct 16;126(16):1944-54.
19. Moreno FL, Villanueva MT, Karagounis LA, et al: Reduction of QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 90:94-100, 1994.
20. Alici G1, Sahin M, Ozkan B, Acar G, Acar RD, Yazicioglu MV, Bulut M, Esen AM. The comparison in reduction of QT dispersion after primary percutaneous coronary intervention according to existence of thrombectomy in ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2013 May;36(5):276-9
21. Yunus A, Gillis AM, Duff HJ, et al: Increased precordial QTcmax dispersion predicts ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 78 :706, 1996.
22. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIB/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable or non-Q-wave myocardial infarction. *Angiographic results from the PRISM-PLUS trial* *Circulation* 100:1609-1615 1999.
23. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIB/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable or non-Q-wave myocardial infarction. *Angiographic results from the PRISM-PLUS trial* *Circulation* 100:1609-1615 1999.
24. Use of a Monoclonal Antibody Directed Against the Platelet Glycoprotein IIB/IIIa Receptor in High-Risk Coronary Angioplasty: The EPIC Investigators *N Engl J Med* 1994; 330:956-961
25. Bonz AW, Lengenfelder B, Strotmann J, Held S, Turschner O, Harre K, Wacker C, Waller C, Kochsiek N, Meesmann M, Neyses L, Schanzenbacher P, Ertl G, Voelker W. Effect of additional temporary glycoprotein IIB/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR trial). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 21;40(4):662-8
26. James A, Michelle C et al: Arrhythmogenic influence of intracoronary thrombosis during acute myocardial infarction. *Circulation* 90: 139-147, 1994
27. Trabattini D1, Bartorelli AL. Recurrent ventricular fibrillation in acute myocardial infarct treated successfully by coronary angioplasty: a clinical case in favor of the hypothesis of the arrhythmogenicity of the coronary thrombus?. *Cardiologia*. 1998 Oct;43(10)
28. Flores NA, Botchway AN, Stavrou BM, Sheridan DJ. Cardiac electrophysiological effects of platelet-derived substances. *Exp Physiol* 84:253-74, 1999
29. Spronk HM1, de Jong AM, Crijns HJ, Schotten U, Van Gelder IC, Ten Cate H. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res*. 2014 Mar 1;101(3):344-51

Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Taner SARAÇ

Adres: Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Çorum- TÜRKİYE

GSM: 0505 258 45 72

E-posta: tansara@ttmail.com

Levels of Serum - Activated Oxidation Protein Products (AOPP) in Patients With Asthma

Astım'lı Hastalarda Serum Aktif Oksidasyon Protein Ürünleri (AOPP Düzeyleri)

Didem KATAR¹, Hülya KÖKSAL², Aydın ÇİFCİ³, Salih CESUR⁴, Yasemin FİDAN⁵, Sami KINIKLI⁴, Meral SAYGUN⁶, Emel BULCUN⁷, Zeynep GENÇTÜRK⁸

¹Yenimahalle State Hospital, Chest Disease's Polyclinics, Ankara-TURKEY

²Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Turkey, Ankara

³Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Kırıkkale-TURKEY

⁴Ankara Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara-TURKEY

⁵Ankara Training and Research Hospital, Clinic of Biochemistry and Clinical Biochemistry, Ankara-TURKEY

⁶Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Kırıkkale-TURKEY

⁷Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Kırıkkale-TURKEY

⁸Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biostatistic, Ankara-TURKEY

Geliş Tarihi : 20.03.2015

Kabul Tarihi : 20.05.2015

ABSTRACT

Aim: This study aims to compare the levels of serum activated oxidation protein products (AOPP) between patients with asthma and healthy controls and to investigate a possible relationship between AOPP levels and disease duration and laboratory results.

Material and Method: Total of 54 subjects including 34 asthma patients and 20 healthy controls who were admitted to Kırıkkale Yüksek İhtisas Hospital Chest Disease Polyclinic and Yenimahalle State Hospital Chest Disease Outpatient Clinic were included. The levels of serum AOPP were compared between the groups. A statistically significant relationship between AOPP levels and comorbidities (hypertension, diabetes, etc), leukocyte counts, sedimentation rates, C-reactive protein levels, and hemoglobin levels were investigated.

Results: There was no statistically significant difference in serum AOPP levels between the patient group and controls ($75.61 \pm 32.22 \mu\text{M}$ and $73.23 \pm 20.87 \mu\text{M}$). No statistically significant relationship was observed between serum AOPP levels and duration of asthma, the presence of comorbidities, leukocyte counts, sedimentation rates, C - reactive protein, and hemoglobin levels among the patients with asthma and healthy controls.

Conclusion: We conclude that further large-scale controlled studies are required to establish the definite role of serum AOPP levels, a novel indicator of oxidative stress, in patients with asthma.

Keywords: Asthma, activated oxidation protein products, inflammation, clinical importance

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı astımlı ve sağlıklı kontrol grubu bireyler arasında serum aktif oksidasyon protein ürünlerini (AOPP) karşılaştırmak ve AOPP düzeyleri ve hastalık süresi ve laboratuvar parametreleri arasındaki muhtemel ilişkileri incelemektir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine ve Yenimahalle Semt Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine gelen toplam 54 astımlı hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu birey alındı. Serum AOPP düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Serum AOPP düzeyleri ve komorbiditeler (hipertansiyon, diyabet vs), lökosit miktarı, sedimentasyon oranı, C-reaktif protein ve hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ilişki araştırıldı.

Bulgular: AOPÜ düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu ($75.61 \pm 32.22 \mu\text{M}$ and $73.23 \pm 20.87 \mu\text{M}$). Astımlı hasta ve sağlıklı kontrol grubu bireyler arasında serum AOPÜ düzeyleri ile astım süresi, komorbidite varlığı, lökosit miktarı, sedimentasyon oranı, C-reaktif protein ve hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli ilişki yoktu.

Sonuç: Astımlı hastalarda oksidatif stresin yeni bir göstergesi olan serum AOPP düzeylerinin kesin rolünün saptanması için daha geniş kapsamlı kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Astım, aktif oksidasyon protein ürünleri, inflamasyon, klinik önemi.

Introduction

Free oxygen radicals (FOR) have been reported to play roles in tissue injury and the etiopathogenesis of several diseases in recent years. Inflammatory cells, mediators, oxidative stress, and oxidation proteins have been demonstrated to contribute in the pathogenesis of asthma, which is a chronic inflammatory disease of the airway (1-6). The anti-oxidative capacity becomes inadequate in the case of excessive production of free oxygen radicals in the lungs, resulting in oxidative injury. Eosinophils, alveolar macrophages, and neutrophils secrete abundant FOR in patients with asthma. Free oxygen radicals cause smooth muscle contraction in the airways, tissue injury, bronchiolar hypersensitivity, and release histamine and other mediators (4-8). Asthma is a disease characterized with the inflammation of chronic airways (7). FOR might play a role in the pathogenesis of asthma because they are secreted by the inflammatory cells (6-8).

The objective of this study was to compare serum activated oxidation protein product (AOPP) levels in patients with asthma and healthy controls, and determine the relationship between serum AOPP levels and the duration of asthma, and laboratory results (leukocyte count, sedimentation rate, and C - reactive protein (CRP)).

Materials and Method

Participants: 34 patients with asthma (25 females, 9 males; mean age: 49.38 ± 14.68 years) and 20 healthy controls (11 females, 9 males; mean age: 35.9 ± 9.94 years) presenting to the Thoracic Medicine Outpatients' Clinic of Kırıkkale

Specialty Hospital were included in the study.

Procedures: The diagnosis of asthma was established based on the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines (9). Pulmonary function test, physical examination and postero-anterior X rays radiography of all subjects were performed. Pulmonary function tests (PFT) were performed with flow sensitive spirometer according to American Thoracic Society (ATS) guidelines (10).

Exclusion criteria were: asthma exacerbation, other respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, obstructive sleep apnea, acute infections and uncontrolled comorbidities such as malignancy, severe hepatic failure.

Blood samples were drawn from patients to determine serum AOPP levels before therapy was initiated. The duration of time after the establishment of asthma diagnosis, concomitant diseases (hypertension, diabetes, etc.), leukocyte count, sedimentation rate, CRP, and hemoglobin levels were also recorded. Serum AOPP levels were determined with the ELISA method as instructed by the manufacturer.

Serum AOPP levels were compared between patients and controls. The relationship between serum AOPP levels and the duration of time after the establishment of diagnosis, concomitant diseases (hypertension, diabetes, etc.) leukocyte count, sedimentation rate, CRP, and hemoglobin levels was statistically determined. Serum AOPP levels were examined by the instructions of the manufacturer.

Ethical consideration: The study protocol was approved by

Introduction

Free oxygen radicals (FOR) have been reported to play roles in tissue injury and the etiopathogenesis of several diseases in recent years. Inflammatory cells, mediators, oxidative stress, and oxidation proteins have been demonstrated to contribute in the pathogenesis of asthma, which is a chronic inflammatory disease of the airway (1-6). The anti-oxidative capacity becomes inadequate in the case of excessive production of free oxygen radicals in the lungs, resulting in oxidative injury. Eosinophils, alveolar macrophages, and neutrophils secrete abundant FOR in patients with asthma. Free oxygen radicals cause smooth muscle contraction in the airways, tissue injury, bronchiolar hypersensitivity, and release histamine and other mediators (4-8). Asthma is a disease characterized with the inflammation of chronic airways (7). FOR might play a role in the pathogenesis of asthma because they are secreted by the inflammatory cells (6-8).

The objective of this study was to compare serum activated oxidation protein product (AOPP) levels in patients with asthma and healthy controls, and determine the relationship between serum AOPP levels and the duration of asthma, and laboratory results (leukocyte count, sedimentation rate, and C - reactive protein (CRP)).

Materials and Method

Participants: 34 patients with asthma (25 females, 9 males; mean age: 49.38 ± 14.68 years) and 20 healthy controls (11 females, 9 males; mean age: 35.9 ± 9.94 years) presenting to the Thoracic Medicine Outpatients' Clinic of Kırıkkale Specialty Hospital were included in the study.

Procedures: The diagnosis of asthma was established based on the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines (9). Pulmonary function test, physical examination and postero-anterior X rays radiography of all subjects were performed. Pulmonary function tests (PFT) were performed with flow sensitive spirometer according to

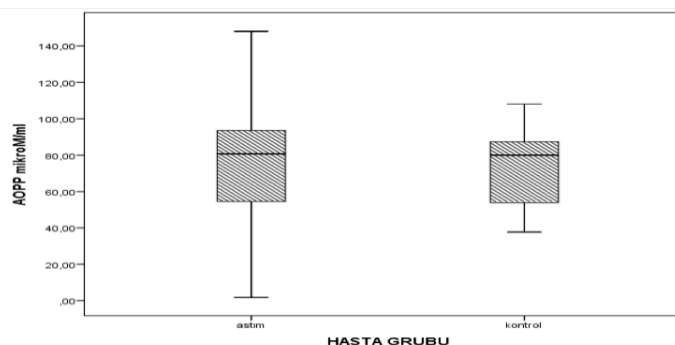


Figure: Serum AOPP levels of patients with asthma and controls are demonstrated.

American Thoracic Society (ATS) guidelines (10).

Exclusion criteria were: asthma exacerbation, other

	AOPP mikroM/ml	
	r values	p values
Duration of asthma	-0,140	0,429
Diabetes mellitus	-0,135	0,446
Hypertension	-0,087	0,625
Leucocyte	0,076	0,669
Sedimentation	-0,030	0,865
CRP	-0,256	0,143
Haemoglobin	-0,103	0,561

respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, obstructive sleep apnea, acute infections and uncontrolled comorbidities such as malignancy, severe hepatic failure.

Blood samples were drawn from patients to determine serum AOPP levels before therapy was initiated. The duration of time after the establishment of asthma diagnosis, concomitant diseases (hypertension, diabetes, etc.), leukocyte count, sedimentation rate, CRP, and hemoglobin levels were also recorded. Serum AOPP levels were determined with the ELISA method as instructed by the manufacturer.

Serum AOPP levels were compared between patients and controls. The relationship between serum AOPP levels and the duration of time after the establishment of diagnosis, concomitant diseases (hypertension, diabetes, etc.) leukocyte count, sedimentation rate, CRP, and hemoglobin levels was statistically determined. Serum AOPP levels were examined by the instructions of the manufacturer.

Ethical consideration: The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Kırıkkale University Faculty of Medicine.

The groups (patients and controls) introduced themselves before applying the questionnaire, giving information on the subject and duration of the procedure. The subjects were informed that they were included in the study on voluntary basis.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using Windows SPSS 15 software.

Data analysis was performed with the help of SPSS for Windows 15 program. For the variables whose descriptive statistical distribution is normal, mean \pm standard deviation is found and for the variables whose descriptive statistical

distribution is not normal, median (min. – max) is found; and nominal variables are displayed as number of case and (%). Significantly difference in terms of means is tested with “ t test ” and significantly difference in terms of median is tested with “ Mann Whitney test ”. Nominal variables were tested with Pearson Chi – Square and Fisher Exact test. While searching the correlation between continuous variables, Spearman correlation test was used if the distribution was not normal; however Pearson correlation test was used if the distribution was normal. A P value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

No significant difference was determined between patients with asthma and healthy controls in terms of sex and mean age. No statistically significant difference was determined between patients with asthma and the control group in terms of mean serum AOPP levels ($75.61 \pm 32.22 \mu\text{M}$ and $73.23 \pm 20.87 \mu\text{M}$, respectively) (Figure). No statistically significant relationship was determined between serum AOPP levels and duration of asthma, concomitant diseases, leukocyte count, sedimentation rate, CRP, and hemoglobin levels in patients with asthma (Table)

Table The correlation between serum AOPP level and clinical and laboratory findings.

Statistical significance $p < 0.05$

AOPP: Activated oxidation protein product

CRP: C - reactive protein

Discussion

Oxidative stress is the disequilibrium between the cellular free radical production and the body's anti-oxidative defense (3). Oxidative stress is also defined as the damage caused by reactive oxygen species (ROS) on cells, tissues and organs. Intracellular and extracellular circumstances resulting in the chemical or metabolic formation of ROS are termed oxidative stress (1, 3). Most ROS are endogens and secreted during the energy production in mitochondria. Free radicals and reactive non-radical types are found at low levels in cells and tissues. The secretion and clearance of free oxygen radicals maintain balance by various anti - oxidative compounds and enzymes. AOPP are recently defined markers of oxidative stress. AOPP were first found in patients with chronic renal failure by Witko - Sarsat et al. in 1996 (2, 3).

Oxidative stress has been reported to participate in the pathogenesis of several diseases including atherosclerosis,

chronic obstructive lung disease (COPD), and rheumatoid arthritis (3, 8).

It is associated with levels of free oxygen radicals, malondialdehyde (MDA), and AOPP. It has been reported that free oxygen radicals increase the transcription of inflammatory genes. Lipid peroxidation of membrane lipids is also an important mechanism in the formation of tissue injury secondary to free oxygen radicals. In patients with asthma, FOR activity has been reported to be increased and anti-oxidative capacity has been reported to be either increased or decreased (6,7,8,11).

Tekin et al. (8) reported that super oxide dismutase (SOD) activity decreased in patients with asthma compared to controls. Kurusawa et al. (12) reported that SOD levels are higher in patients with asthma compared to healthy individuals. Moreover, Mihmanli et al. (11) reported that oxidative and anti - oxidative substances increased in asthmatic cases compared to controls. Serum catalase enzyme was a marker of the anti-oxidative system and MDA was a marker of the oxidative system in the latter study. Malondialdehyde (MDA) and catalase levels were higher in patients compared to controls.

Markers of oxidative stress and inflammation were investigated in patients with exacerbation of chronic obstructive lung disease (COPD) in the study of Stanojković et al. (13) MDA, AOPP and total oxidative capacity measured at the time of hospitalization and discharge were significantly higher in patients with asthma compared to controls and admission values. Serum AOPP levels at hospital admission and discharge were found to be significantly higher in patients compared to controls. Serum superoxide dismutase level, a marker of anti - oxidative capacity, was significantly lower in patients compared to controls at both admission and discharge. Serum AOPP concentration was comparable with MDA concentration. A significant relationship was determined between the CRP level as a marker of inflammation and the markers of oxidative stress.

Although levels of serum AOPP, a novel marker of oxidative stress, were mildly elevated in patients with asthma compared to controls, no statistically significant relationship was determined between the two groups.

Consequently, we believe, further controlled studies with greater sample sizes should be performed to determine the importance of serum AOPP levels as a novel marker of oxidative stress.

REFERENCES

1. Sirmatel F, Duygu F, Celik H, Selek Ş, Sirmatel Ö, Gürsoy B, Eriş FN. Kronik viral hepatit olgularında total oksidatif seviye ve total antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2009; 22: 92-96 (Article in Turkish).
2. Liu H, Han T, Tian J, Zhu ZY, Liu Y, Li Y, Xiao SX, Li Y, Feng YY. Monitoring oxidative stress in acute - on - chronic liver failure by advanced oxidation protein products. *Hepato Res.* 2012; 42: 171-180.
3. Ozenirler S, Erkan G, Gülbahar O, Bostankolu Ö, Demirel ÖÖ, Bilgihan A, Akyol G. Serum levels of advanced oxidation protein products, malonyldialdehyde, and total radical trapping antioxidant parameter in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol.* 2011; 22: 47-53.
4. Bateman ED. Severity and control of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 519-521.
5. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32: 545-554.
6. Vural H, Uzun K, Erel U. Antioxidant status and lipid peroxidation in asthma. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10: 77-83.
7. Türk Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Derg* 2000; Ek 1.
8. Tekin D, Sin BA, Mungan D, Misirligil Z, Yavuzer S. The antioxidative defense in asthma. *J Asthma.* 2000; 37: 59-63.
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2012. <http://www.ginasthma.org/>. Accessed 1/28/14.
10. Standardization of spirometry. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-1298.
11. Mihmanlı A, Guneylioğlu D, Ozseker F, Arslan S, Özgel M, Akkaya E. Astımlı Hastalarda Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanların Aktiviteleri. *Toraks Dergisi* 2003; 4: 264-268.
12. Kurosawa M, Kobayashi H, Nakano M. Cu-Zn superoxide dismutase activities in platelets from stable bronchial asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993; 101: 61-65.
13. Stanojkovic I, Stevuljevic JK, Milenkovic B, Spasic S, Vujic T, Stefanovic A, Llic A, Ivanisevic J. Pulmonary Function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respiratory Medicine* 2011, 105; 31-37.

Corresponding Author: Emel BULCUN, M.D.

Address: Department of Pulmonary Medicine, University of Kirikkale, Faculty of Medicine, 71100/ Kirikkale, TURKEY

Phone: (+90) 318 2252485 /2188

Fax: (+90) 318 2240786

E-mail: emelbulcun@hotmail.com

Meme Boyutu, Anne Yaşı ve Paritenin Emzirme Süresi Üzerindeki Etkileri

Effects of Breast Size, Maternal Age and Parity on Lasting Time of Breastfeeding Period

Rahime BEDİR FINDIK, Selen TAFLAN, Ebe Huriye KAAAN GÜVEN, Esin Merve EROL KOÇ, Ebe Sinem CEYLAN, Özlem MORALIOĞLU, Jale KARAKAYA

Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş Tarihi :09.04.2015

Kabul Tarihi : 20.05.2015

Özet

Amaç: İnsan laktasyon ve emzirme süresi fiziksel, sosyal ve psikolojik değişkenlerden etkilenmektedir. Meme boyutu ve laktasyon süresi ilişkisine dair yetersiz klinik bilgi mevcuttur. Meme boyutu ve emzirme süresi arasındaki ilişki olup olmadığını tespit etmek için planladığımız çalışmamızda ayrıca anne yaşı ve doğum sayısının da emzirme süresi ile ilişkisi araştırıldı.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamıza 943 hasta dâhil edildi. Bu bilgilere göre 275 hasta 75 numara ve daha küçük göğüs bedenine sahip (%29,2); 524 hasta 80-85 göğüs bedenine sahip (%55,6) ve 144 ü de 90 ve üzeri göğüs bedenine (%15,3) sahip olarak tespit edildi. 193 hastanın emzirme süresi ile ilgili net bilgi elde edilemediği için bu hastalar değerlendirme kapsamı dışında bırakılmıştır.Kalan 750 hastanın ortalama emzirme süresi (Mean \pm SD) ay olarak hesaplandı.

Bulgular: 750 hastanın ortalama emzirme süresi (Mean \pm SD) 13,8 \pm 8,4 ay olarak bulundu. Üç beden grubu arasında karşılaştırma yapıldığında emzirme süreleri açısından istatistiksel fark tespit edilmedi (p=0,698). Doğum sayıları, annelerin yaşları ve emzirme süreleri arasında karşılaştırma yapıldığında her ikisinin de emzirme süresi ile arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,094; p=0,070).

Sonuç: Sonuç olarak meme boyutu, annenin genç olması ve ilk kez anne olması gibi faktörler annenin bebeğini emzirme süresinde olumsuz etkiye sahip değildir.

ABSTRACT

Aim: Based on the belief that women with small sized breast produce inadequate amount of milk and have short lasting breastfeeding period, we sought whether there has been any relationship between the size of breast and lasting time of breastfeeding period. Additionally we investigated the effects of maternal age and parity of patients on lasting breastfeeding period.

Material and Methods: Nine hundred-forty three patients were included in this study. Two hundred-seventy five of the patients had 75 unit or less sized (29.2%), 524 had 80-85 unit sized (55.6%) and 144 had 90 unit or over sized (15.3%) breasts. 193 of the patients have been excluded from the study due to lack of the data on these patients' lasting time of breastfeeding period. Mean lasting time of breastfeeding period of remaining 750 patients was calculated as (mean \pm SD) months.

Results: Mean lasting time of breastfeeding period of remaining 750 patients was calculated as (mean \pm SD) 3.8 \pm 8.4 months. When lasting time of breastfeeding period in 3 groups of patients according to unit breast size were compared, difference was not statistically significant (p=0,698). Also it was shown that maternal age and parity of patients had no statistically significant effect on lasting time of breastfeeding period (p=0,094; p=0,070).

Conclusion: As a result, we demonstrated that factors such as breast size, young maternal age and primiparity have no unfavourable effect on lasting time of breastfeeding period.

Keywords: lactation, breast size, breastfeeding,

Giriş

Emzirme hiç şüphesiz yeni doğan beslenmesi ve refahı için çok önemlidir. Bu nedenle başlıca beslenme yolu olarak tavsiye edilmektedir. Emzirmeyi etkileyen birçok faktör vardır. Örneğin; emzirmenin sıklığı, ten teması, öğretiler, sosyal sınıf ve eylem uzunluğu gibi. Birçok anne emzirme konusunda problem yaşamaktadır (1). Birçok yayında annelerin çoğunun bebekleri için yeterli süt salgılarının olduğu gösterilmiştir. Ancak annelerin süt üretimi konusundaki endişeleri ve streslerinin sütün erken kesilmesinin neden olduğu da bilinmektedir (2-4). Ayrıca ilk emzirmeye geç başlanması yetersiz süt salgılanmasına katkıda bulunmaktadır (2,5). İlk emzirmeye erken başlamak emzirmede ne kadar önemli ise emzirmenin yeterli süre devam etmesi de bebek sağlığı açısından bir o kadar önemlidir. Bugün için edinilen bilgilerde emzirmenin en az 6 ay sürdürülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (6).

Emzirme süresi ve meme boyutu ile ilgili insan verisi, bir sonuca ulaşmak için yeterli değildir. Bunun nedeni klinisyenlerin, meme boyutu ve süt üretimi arasında bir ilişki olmadığına dair inançları olabilir. Nitekim, yeterli miktarda süt üretimi için fonksiyonel glandüler dokunun yeterli hacimde olması kafidir. Bu da meme boyutu ile ilişkili bir faktör değildir. Öte yandan ineklerde ise meme boyutu arttıkça süt üretiminin arttığı uzun süre önce gösterilmiştir (7).

İnsan laktasyonu ve emzirme süresinin fiziksel, sosyal ve psikolojik değişkenlerden etkilendiği (1) gerçeğinden ve halk arasında meme boyutu küçük olan annelerin daha az süt ürettiği ve daha kısa süre emzirdiğine dair inanıştan yola çıkarak planladığımız çalışmamızda ilk gebelik öncesi meme boyutu ile emzirme süresi arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Ayrıca anne yaşı ve doğum sayısının emzirme süresi ile ilgisi de araştırıldı.

Yöntem ve Gereçler

Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 'nde Jinekoloj veya Gebe polikliniğine başvuran hastalar içinden daha önce doğum yapan ve en az 1 tane canlı çocuğu olan kadınlar çalışma grubuna dâhil edildi. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup hastalarımızdan etik onay izni alınmıştır. Araştırmaya katılan hastalardan kronik kalp, böbrek, akciğer ve karaciğer hastalığı olanlarla sigara içen kadınlar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Bu gruba 943 hasta dâhil edildi. Katılan hastaların yaşayan çocuk sayıları ve her bir çocuğun anneyi emme süresi ay olarak kaydedildi. Toplam emzirme süresi emzirilen çocuk sayısına bölünerek her bir hasta için ortalama emzirme süresi elde edildi. Hastaların ilk gebeliği öncesi kullandığı iç çamaşırı numarası kaydedildi.

Veriler SPSS program kullanılarak kaydedildi. İstatistiksel olarak Independent Samples Test, ANOVA test kullanıldı.

Bulgular

Bu bilgilere göre 275 hasta 75 ve daha küçük bedene sahip (%29,2); 524 hasta 80-85 bedene sahip (%55,6) ve 144 ü de 90 ve üzeri bedene sahip (%15,3) olarak tespit edildi.

193 hastanın emzirme süresi ile ilgili net bilgi elde edilemediği için bu hastalar değerlendirme kapsamı dışında bırakılmıştır. Üç beden grubu arasında karşılaştırma yapıldığında emzirme süreleri açısından istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0,698$).

Doğum sayıları ve emzirme süreleri arasında karşılaştırma yapıldığında 1 kez doğum yapıp canlı çocuğu olan annelerin ortalama emzirme süreleri ile birden fazla doğum yapan annelerin ortalama emzirme süreleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,094$).

Annelerin yaşları ve ortalama emzirme süreleri incelendiğinde 30 yaş ve altı olan annelerin ortalama emzirme süreleri ile 30 yaş üstü anneler arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,070$), (Tablo I' e bakınız).

Tablo I. Meme boyutu, parite ve anne yaşının emzirme süresi ile ilişkisi

Değişkenler	Değişkenlerin kendi içinde grupları	Emzirme süresi ortalaması (ay) Mean±SD	P DEĞERİ
Meme boyutu (çamaşır beden no)	≤75 80-85 ≥90	14,2±8,7 13,8±8,3 13,4±8,1	0,698
Parite sayısı	1 kere doğum yapanlar 2 ve daha fazla doğum yapan	16±8,3 13,7±8,3	0,094
Yaş (yıl)	30 yaş üzeri 30 yaş ve altı	13,2±8,1 14,3±8,2	0,070

Tartışma

Anne sütünün bebek için önemi bugün için bilinen bir gerçektir. Bu gerçeğin yanında bebeğin anne sütünü yaşama için en az altı ay boyunca alması da önemlidir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, ırk, yaş, eğitim durumu, sosyoekonomik durum, anne-bebeğin birlikte değerlendirilmesi gibi birçok konu incelenmiştir. Ayrıca yetersiz süt üretimi bebeğin sağlıksız olması, maternal obesite ve emzirmeyi fiziksel etkileyen faktörler de araştırılmıştır. (annenin sigara içme durumu ve doğum şekli gibi fiziksel faktörler). Sosyal faktörlerden ise annenin mesleği, aile desteği ve profesyonel destek durumu incelenmiş ve emzirme üzerine etkilerine bakılmıştır. Psikolojik faktörlerden annenin emzirmeye ilgisi, iş yoğunluğu, emzirmenin farkındalığının emzirme üzerine etkili olduğu bulunmuştur. İnsan laktasyonu ve emzirme süresinin karmaşık bir fenomen olduğu, demografik, fiziksel, sosyal ve psikolojik

değişkenlerden etkilendiği tespit edilmiştir (1).

Biz çalışmamızda annenin gebelik öncesi meme boyutunun emzirme süresi üzerinde etkisi olmadığını bulduk. Toplumda sanılanın aksine küçük memenin sütü olmaz inancının doğru olmadığı sonucuna varabiliriz. Zira emzirmede esas olan memenin bez yapısı olup meme boyutu ise daha çok memedeki yağ doku fazlalığı ile ilgilidir. Daha önce yapılan çalışmalarda emzirmenin obezlerde daha zor olduğu bulunmuştur. Sebep olarak ise progesteronun, yağ dokusu fazlalığı nedeniyle obezlerde daha yoğun olması ve progesteron düşmedikçe de prolaktin salgısının başlayamaması nedeniyle emzirme sekteye uğramaktadır (8). Yani obez ve büyük meme varlığında emzirmeyi erken bırakma ihtimali de vardır (9).

Ayrıca çalışmamızda anne yaşı ile emzirme süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Yani genç annelerin emzirme süresi yaşlı annelerin emzirme süresinden istatistiksel olarak farklı olmasa da genç annelerin emzirme süresi ortalaması daha yüksek tespit edildi. 1 tane çocuğu olan annelerin emzirme süresi 2 veya daha fazla çocuğu olan annelerin emzirme süresi ortalamasından farklı değildi. Yani emzirme davranışı ve emzirmeyi sürdürmedeki başarının anne tecrübesi ve anne yaşı ile ilgili olmadığını düşünmekteyiz. Bu da ilk bebeğini dünyaya getiren annelere destekte önemli bir noktadır. Çalışmamız göstermektedir ki emzirme başarısı ve süresinin uzunluğu meme boyutu, anne yaşı ve emzirme süresinden bağımsız olup diğer faktörler daha önemlidir. Zaten insan fizyolojisinin mükemmelliği düşünüldüğünde yeni bir canlının beslenmesi olayı bu kadar basit nedenlerle engellenmiş olamaz diye düşünülebilir. Daha önce yapılan bir çalışmada postpartum ilk 6 ayda yapılan ev ziyaretleri yoluyla yapılan emzirme eğitimlerinin de bebeklerin günlük emzirilme süresini artırdığı tespit edilmiştir (10). Gebelerde daha gebelikten itibaren emzirmenin fizyolojik bir olay olduğu ve her annenin yeterli süt üretme kapasitesine sahip olduğu, ideal emzirme için beslenme pratikleri ile annenin emzirme eğitimi ve çalışan annelerin desteklenmesi, destek programları yürütülmesi ile emzirme olumlu etkilenmektedir (10,11,12).

Sonuç olarak meme boyutu, annenin genç olması ve ilk kez anne olması gibi faktörler annenin bebeğini emzirme süresinde olumsuz etkiye sahip değildir. Her gebe bebeğini anne sütüyle yeterince besleyebileceğini bilmeli, daha gebelik döneminde annenin emzirme ile ilgili düşüncesi kontrol edilerek bu konuda olumsuz algısı veya inancı mevcut ise eğitim verilmelidir. Ülkemizde gittikçe yaygınlaşan gebe sınıfları ile eğitim konusu daha kolay sağlanabilecektir. Böylece annelerin bu çok değerli besini bebeklerine ulaştırmadaki güçlükleri daha kolay aşmaları sağlanmış olur. Konuyla ilgili daha geniş çaplı çalışmalar yapılabilir.

Kaynaklar

1. Rahime Bedir Findik, Busra Demir Cendek, Sebnem Sen Ozyer, Nuray Vuran, Tulay Ogan, Jale Karakaya. Breastfeeding Relationship Between Prolactin, Thyroid Stimulating Hormon Levels and Mode of Delivery (ProlaktinTroid Stimulan Hormon ve Doğum Şeklinin Emzirme İle İlişkisi). Journal of Harran University Medical Faculty Sayfa: 264-270
2. Lin SY, Lee JT, Yang CC, Gau ML. Factors related to milk supply perception in women who underwent cesarean section. J Nurs Res. 2011 Jun;19(2):94-101.
3. Chapman DJ, Pérez-Escamilla R. Does delayed perception of the onset of lactation shorten breastfeeding duration? J Hum Lact. 1999 Jun;15(2):107-11; quiz 137-9.
4. Chapman DJ, Pérez-Escamilla R. Identification of risk factors for delayed onset of lactation. J Am Diet Assoc. 1999 Apr;99(4):450-4; quiz 455-6.
5. Baxter, J. "Women's experience of infant feeding following birth by caesarean section." British Journal of Midwifery . 2006. v. 14 p. 290-295.
6. 30. Wojcicki JM. Maternal prepregnancy body mass index and initiation and duration of breastfeeding: a review of the literature. J Womens Health (Larchmt). 2011 Mar;20(3):341-7.
7. John W. Gowen , Elmer R. Tobey. Udder size in relation to milk secretion .The Journal Of General Phisiology . Published July 20, 1927 // JGP vol. 10 no. 6 949-960.
8. Kathleen M. Rasmussen, ScM, ScD, RD*, Chris L. Kjolhede, MD, MPH‡ Prepregnant Overweight and Obesity Diminish the Prolactin Response to Suckling in the First Week Postpartum. American Academy of Pediatrics 2004:465-71.
9. Kathleen M. Rasmussen, ScM, ScD, RD*, Chris L. Kjolhede, MD, MPH‡ Prepregnant Overweight and Obesity Diminish the Prolactin Response to Suckling in the First Week Postpartum. American Academy of Pediatrics 2004:465-71.
10. Dr. Ayten Şentürk Erenel ,Doç.Dr. Kafiye Eroğlu. Doğum Sonrası İlk Altı Ayda Ev Ziyareti Yoluyla Desteklenen Emzirme Eğitimi Modelinin Etkili Emzirme Davranışı Üzerine Etkisi. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi (2005) 43-54.
11. Sevgi Gökdemirel, Gülçin Bozkurt , Gülbin Gökçay , Ayşe Bulut. Çalışan Annelerin Emzirme Sürecinde Yaşadıkları: Niteliksel Bir Çalışma . Çocuk Dergisi 8(4):221-234, 2008
12. Cindy-Lee Dennis,* Ellen Hodnett, Ruth Gallop, Beverley Chalmers. The effect of peer support on breast-feeding duration among primiparous women: a randomized controlled trial. CMAJ 2002;166(1):21-8

Sorum Yazar: Rahime Bedir FINDIK

Adres: Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğum ve Jinekoloji Bölümü Ankara, TÜRKİYE

GSM:+9050503166532

E-posta: drbedir75@gmail.com

Demir Eksikliği Anemili Hastalarda İntravenöz Demir Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Intravenous Iron Therapy Efficiency in Patients with Iron Deficiency Anemia

Mustafa ALTINBAŞ¹, İnanç İMAMOĞLU¹, Murat ALBAYRAK², Uğur ERSOY¹, İlhan HACİBEKİROĞLU¹, Dilşen ÇOLAK¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği - ANKARA

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği - ANKARA

Geliş Tarihi : 20.05.2015

Kabul Tarihi : 25.05.2015

Özet

Amaç: Parenteral demir tedavisi, oral yolla alınan demirin emiliminin yetersiz olduğu, oral demir tedavisine rağmen aneminin düzelmediği hastalarda veya oral demir tedavisini tolere edemeyen hastalarda tercih edilir. Parenteral demir tedavisinin kısa sürede hemoglobin, demir ve ferritin gibi anemi parametrelerini yükseltmesi ve özellikle semptomatik demir eksikliği anemisi olan hastalarda semptomları kısa sürede düzelterek kan transfüzyonu gereksinimini azaltması ile oral demir tedavisine üstünlüğü bilinmektedir. Biz de çalışmamızda intravenöz demir tedavisinin etkinliğini değerlendirdik.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya demir eksikliği anemisi olan 22 hasta dahil edildi. Hastaların demir açığı (hedef hemoglobin değeri - hasta hemoglobin değeri g/dl) × vücut ağırlığı (kg) × 2,2 formülü ile hesaplandı. Depo demirlerini doldurmak için erkek hastalarda 1000 mg, kadın hastalarda 600 mg eklenerek total doz hesaplandı. İstatistik analizi SPSS versiyon 18 (SPSS inc., Chicago, IL) programında yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 18 (%81.8)'i kadın, 4 (%18.2) erkek hasta alındı. Hastaların tedavi öncesi ortanca hemoglobin değeri 8.83 g/dl, serum demir düzeyi 22.8 mg/dl, ferritin düzeyi 6.07 ng/ml idi. Hastalara ortalama 1200 mg demir dekstran tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası 1. haftadaki ortalama hemoglobin değeri 11.5 g/dl, serum demir düzeyi 58.8 mg/dl ve ferritin düzeyi 142.5 ng/ml olarak tespit edildi.

Sonuç: İntravenöz demir tedavisi bir hafta gibi kısa bir sürede hastanın anemi değerlerini düzeltmekte, semptomları gidermekte ve kan transfüzyonlarını gereksiz kılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, demir eksikliği, intravenöz tedavi, kan transfüzyonu

ABSTRACT

Aim: Parenteral iron therapy is preferred in patients with impaired gastrointestinal iron absorption, in failure of oral iron therapy and in patients who can not tolerate oral iron therapy. Parenteral iron therapy is known superior to oral iron therapy due to some clinical benefits such as upgrading rapidly anemia parameters including hemoglobin, iron and ferritin, particularly improving symptoms as soon as in symptomatic patients with iron deficiency and reducing the need for blood transfusions. We aimed to investigate the efficacy of intravenous iron therapy in our study.

Materials and Methods: 22 patients with iron deficiency anemia were included in the study. Patients' iron deficiency was calculated by the formula of (target hemoglobin value – patient's hemoglobin value gr / dL) × body weight (kg) × 2,2. The total dose was calculated by adding 1000 mg of iron in male patients and 600 mg of iron in female patients to fill iron storage. Statistical analysis was performed by SPSS version 18 programme (SPSS inc., Chicago, IL).

Results: 18 (81.8%) patients were female and 4 (18.2%) were male patients. Mean hemoglobin value, serum iron and serum ferritin level of the patients before treatment was 8.83 g / dL, 22.8 mg / dL and 6:07 ng / ml, respectively. Patients were administered an average dose of 1200 mg iron dextran. After the first week of treatment; mean hemoglobin value, serum iron and serum ferritin level was 11.5 g / dL, 58.8 mg / dL and 142.5 ng / ml, respectively.

Conclusion: Intravenous iron therapy corrects the patient's anemia values and symptoms in a short period of a week and makes the blood transfusions unnecessary.

Keywords: Anemia, iron deficiency, intravenous therapy, blood transfusion

Giriş

Demir eksikliği anemisi (DEA) toplumumuzda gelişme çağındaki çocuklarda ve erişkinlerde en sık rastlanılan anemi türüdür. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (1-3). Erişkinlerde anemi, Dünya Sağlık Örgütü tarafından hemoglobinin (Hb) değerinin gebe kadınlarda 11 gr/dl, gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl ve erkeklerde 13 gr/dl altında olması olarak tanımlanmaktadır. DEA'de tedavi alttaki etyolojik nedene göre planlanır. Oral demir replasman tedavisi DEA'nın etkili, iyi tolere edilebilen ve ucuz bir tedavi şeklidir. Tedavide erişkinlerde optimal günlük alınması gereken elemental demir miktarı 150-200 mg/gündür (4). Oral demir tuzlarının ferröz (Fe+2) ve ferik (Fe+3) olmak üzere iki formu vardır. Demir tuzları asidik ortamda daha iyi emilirler, askorbik asit emilimini artırır. Portakal suyu ve kırmızı et gibi gıdalarla alınması emilimin artırır (5). Demir preparatlarının aç karnına alınması önerilmektedir. Çeşitli gıdalar (çay gibi tein içeren içecekler, tahıllar) ve gastrik pH'yı arttıran ilaçlar demir tuzlarının emilimini azaltır (6). Demir tuzları astrejan etkilidir, gastrik irritasyona yol açabilir. Ferroz tuzları etkili ve ucuz olmalarına rağmen hastaların yaklaşık %10-40'ında bulantı, epigastrik rahatsızlık, diyare ve kabızlık gibi yan etkilere neden olabilir. Doz azaltmak ve tok karnına almak yan etkileri bir miktar azaltsa da gastrointestinal sistemden emilimi de azaltır. Ferrik tuzları, enterik kaplı ve yavaş salınımlı preparatlar daha iyi tolere edilirler, Ancak bunların biyo-yararlılıkları daha düşüktür. Etkili bir demir tedavisi hemoglobinin (Hb) konsantrasyonunu 3-4 hafta sonra 2 gr/dl yükseltmelidir. Hemoglobinin değerinde yükselme 2-3 haftada başlar, normal düzeye 1-2 ayda ulaşır (5). Hemoglobinin konsantrasyonu normal değerlere erişince tedaviye demir depolarını doldurmak için en az 3 ay daha devam edilmelidir (7-8). Tedaviye yanıtın en erken belirtisi tedavinin 5.-10.günlerinde olan retikülositozdur (7-9). Bazen oral demir tedavisine beklenen yanıt alınmayabilir. Böyle durumlarda: 1)Yetersiz tedavi uyumu, 2)Ek bir anemi nedeni (folik asit, vitamin B12 eksikliği, böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı vb.), 3)Absorbe edilen günlük demiri

aşan kanamaların devam etmesi, 4)Yetersiz gastrointestinal sistem emilimi (atrofik gastrit, gastrik cerrahi vb.) araştırılmalıdır (5).

Demir eksikliği anemisinde parenteral demir tedavisi endikasyonları: 1)Atrofik gastrit, gastrik cerrahi ve çölyak hastalığı gibi nedenlere bağlı demir emilim bozukluğu, 2) Oral demir tedavisine intolerans ve/veya uyumsuzluk, 3) Oral demir replasmanının yetersiz kaldığı kronik kanamalar. Ayrıca hemoglobinin 6gr/dl'nin altında olan ve doku perfüzyonu yetersiz demir eksikliği anemi hastalarına şayet kan transfüzyonu kontrendike ise parenteral demir tedavisi önerilmektedir (10). Değişik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda parenteral demir tedavisinin oral tedaviye göre hem hemoglobinin seviyesini daha hızlı yükselttiği hem de demir depolarını daha hızlı doldurduğu bildirilmektedir (11-14). Parenteral demir intravenöz (iv) veya intramusküler (im) olarak uygulanabilir. Verilecek demir dozu (15-hasta hemoglobini g/dl)× vücut ağırlığı (kg) × 2,2 (sabit) formülü ile hesaplanır. Bu değere, demir depolarını doldurmak için kadınlarda 500 mg, erkeklerde 1000 mg eklenilerek tam doz hesaplanır (7,15). İntramusküler uygulama gluteal bölge üst dış kadrana, derine ve önce 0,5 ml test dozu verilerek hipersensitivite değerlendirilmesini takiben 1 saat sonra uygulanır. İnjekte edildikten 72 saat kadar yaklaşık %65'i emilir, %25'i en az 4 hafta injeksiyon bölgesinde kalabilir (7).

Demir dekstran, 100 mg/2 ml demir içerir, iv veya im olarak uygulanır (7). Bu uygulamanın avantajı, bir kerede geniş doz aralığında (200-500 mg) ilaç verme kapasitesi olmasıdır. Ancak en büyük sakıncası ölüm ile sonuçlanabilen anafilaktik reaksiyonlardır (6). Ayrıca ateş, kas- eklem ağrısı ve lenfadenomegali ile birlikte geç reaksiyon görülebilir (5).

Amerika Yiyecek ve İlaç Örgütü (FDA), 1996'da güvenilir parenteral demir olan sodyum ferik glukonatı onaylamıştır. Anafilaksi riski oldukça düşüktür ve test dozu önerilmektedir (6). 2000 yılında onaylanan diğer bir IV preparat demir sukrozdur (Venofer) güvenlik profilleri sodyum ferik glukonat ile benzerdir (6). Demir sukroz 100 mg/ 5 ml demir içerir.

Yöntem ve Gereçler

Tıbbi Onkoloji ve Hematoloji Kliniğinde takip edilen ve demir eksikliği tanısı konmuş olan toplam 22 hasta çalışmaya alındı. Çalışma Ekim 2011 ila Mart 2012 tarihleri arasında yapıldı.

Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden 1 hafta sonra serum demir, ferritin, hemoglobin ve hematokrit düzeylerine bakıldı. Demir eksikliği anemisi tespit edilen hastaların demir gereksinimi (hedef hemoglobin değeri - hasta hemoglobin değeri g/dl) × vücut ağırlığı (kg) x2,2 formülü ile hesaplandı. Depo demirlerini doldurmak için erkek hastalarda 1000 mg, kadın hastalarda 600 mg eklenerek total doz hesaplandı.

İstatistik analizi SPSS versiyon 18 (SPSS inc., Chicago, IL) programında yapıldı. Gruplar arasındaki farklar paired t test ile analiz edildi. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 22 hastanın 18(%81.8)'i kadın, 4'ü(18.2) erkekti.

Hastaların tedavi öncesi ortanca hemoglobin değeri 8.83 g/dl (SD 1.7; 5.60-11.40 aralığında), serum demir düzeyi 22.8

mg/dl (SD 13.6; 6-57 aralığında), ferritin düzeyi 6.07 ng/ml (SD 4.3; 1-18 aralığında) idi. Hastalara ortalama 1200 mg demir dekstran tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası 1. Haftadaki ortalama hemoglobin değeri 11.5 g/dl (SD 1.7), fark 2.7 (SD1.8), p <0.001; serum demir düzeyi 58.8 mg/dl (SD 28.5), fark 36 (23), p <0.001; ferritin düzeyi 142.5 ng/ml (SD 100.5), fark 136.4 (101), p <0.001 olarak tespit edildi.

Hastalara ortalama 9.4 (±2.2) ampul demir-sukroz (1 ampul 100 mg demir III içerir) tedavisi uygulandı. Alerji testinden sonra hastaların tolere etmesine göre genelde gün aşırı olarak 2-3 ampul intravenöz demir preparatı 500 cc SF içinde 3 saatlik infüzyonlar şeklinde verildi. Uygulamada kayda değer bir yan etki saptanmadı.

Bir ünite eritrosit süspansiyonunun alıcının hemoglobin değerini 1 g/dl artırdığı göz önüne alınarak (15), intravenöz demir sukroz tedavisi sonrası hemoglobin değerindeki ortanca 2.7 gr/dl'lik artış, hastaları ortalama 3 (mean 2.7) (Hb değeri 10 gr/dl olması için 0-5 ünite aralığında) ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan kurtarmıştır.

Tablo I'de hastalarımızın laboratuvar değerleri, Tablo II'de tedavi öncesi ve sonrası değerler verilmiştir.

Tablo I: Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Hasta	Tedavi Öncesi Hb	Tedavi Öncesi S-Demir	Tedavi Öncesi Ferritin	Tedavi Sonrası Hb	Tedavi Sonrası S-Demir	Tedavi Sonrası Ferritin	Fe Aldığı Ampül Sayısı
1*	9.60	30	13	12.40	88	88	11
2*	11.40	22	12	12.60	33	66	6
3	10.30	8	4	13.80	44	81	8
4	8.40	11	5	11.00	22	342	10
5	6.00	15	1	13.50	30	102	13
6	10.30	38	8	12.30	77	86	8
7	4.40	11	2	7.90	44	84	8
8	8.00	24	5	11.00	43	30	10
9	8.00	44	1	13.80	97	31	11
10	11.00	57	11	13.90	77	78	8
11	7.70	14	7	10.10	42	152	8
12	9.50	14	18	11	38	76	8
13	10.60	45	8	12.50	75	153	9
14	8.00	12	3	9.20	74	226	6
15	9.70	24	3	9.20	54	74	8
16*	8.90	18	5	9.50	46	84	10
17	11.00	34	8	11.70	126	387	8
18	10.90	22	7	13.40	117	317	15
19	7.20	13	3	10.40	35	224	10
20	7.10	12	4	12.40	36	184	8
21*	5.60	28	1.5	10.20	52	180	12
22	8.70	6	4	12.10	45	90	12

*= Erkek hasta, Hb = Hemoglobin, S = Serum

Tablo 1: Hastaların laboratuvar değerlerindeki değişiklikler

	Tedavi Öncesi Ortalama (SD)	Tedavi Sonrası Ortalama (SD)	Fark Ortalama (SD)	P değeri
Hemoglobin Hb g/dl	8.8 (1.7)	11.5 (1.7)	2.7 (1.8)	<0.001
Serum Demiri mg/dl	22.8 (13.6)	58.8 (28.5)	36 (23)	<0.001
Ferritin ng/dl	6.07 (4.3)	142.5 (100.5)	136.4 (101)	<0.001

g= gram, dl = desilitre, mg = miligram, ng = nanogram, SD= standart deviasyon

Tartışma

Anemi, tanım gereği Hb değerinin kadınlarda < 12 g/dl, erkeklerde < 14 g/dl olmasıdır (16).

Demir eksikliği anemisi toplumda en sık görülen anemi türüdür ve kadınlarda daha sıktır (1-3). Çalışma grubumuzda hastaların %82'ye yakını kadın hastalardan oluşmuştur.

Anemi nedeni genç kadınlarda menstrüel kan kayıplarıdır. Postmenopozal kadınlarda ve tüm erkek hastalarda gizli kan kayıpları da dahil olmak üzere anemiye nedensel olabilecek bütün kan kayıpları ekarte edilmelidir.

Bu aneminin tedavisinde oral demir replasmanı, intravenöz demir replasmanı veya eritrosit süspansiyon transfüzyonu seçenek olabilir. Hastalara kan transfüzyonunu acil şartlar dışında önermeyiz. Grubumuzda hastalarımızın her biri yaklaşık 3 ünite eritrosit süspansiyonu almaktan kurtarılmıştır.

Oral demir verilmesi anemi tedavisinde diğer bir seçenek olabilirdi. Daha önce yapılmış olan oral demir uygulamasında (17) hastaların Hb ve diğer hematolojik anemi parametreleri 6 haftada anlamlı düzelme sağlamıştır. Oysa intravenöz uygulamada hasta grubumuzda yalnızca 1 haftada Hb değeri ortanca 11.5 gr/dl düzeyine çıkmıştır ve tedavi öncesi değere göre (8.8 gr/dl) istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0.001). Bu sonuç historik gruba göre belirgin anlamlıdır.

Diğer yandan oral demir tedavisinin gastrointestinal bir çok yan etkisi vardır (11,16). İntravenöz demir tedavisi uygulamasında GİS semptomlarından kaçınılmakta ve hasta memnuniyeti üst düzeye çıkmaktadır.

Parenteral demir tedavisinin oral demir tedavisine göre hem Hb seviyesini daha hızlı yükselttiği hem de demir depolarını daha hızlı doldurduğu ve anemi semptomlarını hızla kontrol altına aldığı bilinmektedir (11-14). İntravenöz demir uygulaması yaşam kalitesini hızla yükseltmektedir ve uygulama güvenlidir (6).

Sonuç olarak intravenöz demir uygulaması bir hafta gibi kısa bir sürede anemi değerlerini düzeltmekte, anemi semptomlarını gidermekte, GİS semptomlarına yol açmaktaki ve hasta memnuniyeti üst düzeye çıkarmaktadır.

Kaynaklar

1. Bainton D F, Finch C A. The diagnosis of iron deficiency anemia. Am J Med 1967; 37: 62-69.

2. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. World Health Stat Q 1985;38:302-306.
3. Frewin R, Henson A, Provan D. Iron deficiency anemia. BMJ 1997; 314: 360-363.
4. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Baltimore, Williams Wilkins 1998: 979-1010.
5. Beşişik SK. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.
6. Killip S, Bennet J, Chambers MD. Iron deficiency anemia. American Family Physician 2007; 75(5): 1-10.
7. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri Anemileri Sempozyumu. 2001 19-20 Nisan;Türkiye; 23-32.
8. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for hematological management of iron deficiency anemia. Download from gut . bmj.com 2000; 46: 1-5.
9. Aydın Y. Demir eksikliği anemisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2005; 145-147.
10. Clark SF. Iron deficiency anemia. Nutr Clin Pract. 2008 Apr-May; 23(2): 128-141.
11. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. Curr Opin Gastroenterol. 2009; 25(2): 122-128.
12. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007; 110:267-278.
13. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. Am J Nephrol 2006; 26:445-454.
14. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2007; 13(12): 1545-1553.
15. Kaya H, Kiki İ, Gündoğdu M, Akarsu E. Kan ve Kan komponentleri. Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi 1999; (31): 141-146.
16. Aka H. Tam kan sayımı. İçinde: Karaaslan Y, Kadayıfçı A, Köroğlu E. Klinikyen. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1999; p 55.
17. Çetin M, Eser B, Güven M, Ünal A, Altınbaş M. Oral demir tedavisinde Ferrosülfat ve ferrik polimaltozun etkinliğinin karşılaştırılması. THOD 9(2): 96-100, 1999.

Sorum Yazar: Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

Adres: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği Ankara, TÜRKİYE

GSM: 0532 465 79 32

E-posta: draltinbas@mynet.com

Çoklu İlaça ve Yaygın İlaça Dirençli Tüberküloz İçin Hızlı Tanı Yöntemleri

Rapid Diagnostic Methods For Multidrug- And Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

Salih CESUR¹, Hülya ŞİMŞEK²

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

²Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Tüberküloz Referans Laboratuvarı, Ankara

Geliş Tarihi : 19.09.2014

Kabul Tarihi : 26.02.2015

Özet

Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) *M.tuberculosis complex* (MTBC) izolatlarının birinci seçenek ilaçlardan hem izoniyazid (INH) hem de rifampisine (RIF) dirençli olmasıdır. Yaygın ilaca dirençli tüberküloz (YİD-TB) ise ÇİD-TB'ye ek olarak izolatların herhangi bir kinolon grubu antibiyotiğe ve en az bir parenteral kullanılan ikinci seçenek ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) karşı dirençli olduğu zaman gelişir.

ÇİD- ve YİD-TB tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. MTBC izolatlarının anti-TB ilaç duyarlılıklarının saptanması için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Middlebrook 7H10 ve 7H11 besiyerleri kullanılarak yapılan agar proporsiyon yöntemi, CLSI tarafından önerilen referans bir yöntemdir. Ancak bu yöntem hızlı tanı yöntemi değildir. ÇİD ve YİD olgularının erken tanısı ve sağlıklı bireylere bulaşın engellenmesi için hızlı, güvenilir ve pratik standardize anti-TB ilaç duyarlılık test yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Bu derlemede, ÇİD- ve YİD-TB tanısında kullanılabilen fenotipik testler içerisinde yer alan sıvı kültür yöntemlerinden BACTEC 460 TB, BACTEC MGIT 960 Sistemi, MB/BacT ALERT 3D Sistemi (MB/BacT) (Organon Teknika, Boxtel, Netherlands), Versa TREK (E SP II), katı kültür yöntemlerinden E-test yöntemi ve moleküler direnç yöntemleri (Real time PCR (Gen expert), revers hibridizasyon testi (line probe yöntemi, DNA dizi analizi) gibi hızlı ticari yöntemler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: ÇİD-TB, YİD-TB, anti-tüberküloz ilaç duyarlılık testleri, hızlı tanı yöntemleri

Abstract

Multi drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) means that *M.tuberculosis complex* (MTBC) isolates are resistant to both of the first-line drugs rifampin (RIF) and isoniazid (INH). Extensively drug-resistant TB (XDR-TB) develop when isolates are resistant to an antibiotic of quinolone group and at least one parenterally used second-line drug (capreomycin, kanamycin, amikacin) in addition to MDR-TB.

MDR- and XDR-TB are a major health problem worldwide. It has been developed many methods for detecting anti-TB drug susceptibilities of MTBC isolates. The agar proportion method using Middlebrook 7H10 and 7H11 media is the reference method recommended by CLSI. But, it is not a rapid diagnostic method. The rapid, reliable and practical standardised methods for anti-TB drug susceptibility tests are needed for early diagnosis of MDR and XDR cases and to prevent transmission to healthy individuals.

In this review, it was discussed rapid commercial techniques used in diagnosis of MDR- and XDR-TB that are liquid culture systems such as BACTEC 460TB, BACTEC-MGIT 960 system, MB/BacT ALERT 3D system (MB/BacT) (Organon Teknika, Boxtel, Netherlands), Versa TREK (formerly ESP culture system II), solid culture method such as E-test among phenotypic tests, and molecular tests such as real-time PCR (GeneXpert), reverse-hybridization-based assays (line probe assay, DNA sequence analysis).

Key words: MDR-TB, XDR-TB, anti-tuberculosis drug susceptibility testing, rapid diagnosis methods

Giriş

Dünya nüfusunun 1/3'ü tüberküloz basiliyle enfektedir. Her yıl yaklaşık 9 milyon yeni tüberküloz olgusu görülmektedir (1). Son yıllarda tüberküloz kontrolünde yaşanan iki büyük sorun vardır. Bunlardan biri özellikle Sahra Afrikası gibi belirli coğrafi bölgelerde tüberküloz hastalarında görülen yüksek HIV enfeksiyonu prevalansı, bir diğeri ise antitüberküloz ilaç direncindeki artıştır. Bu durum tüberküloz tedavisizde başarısızlık, artmış mortalite oranı, uzamış tedavi süresi ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olmaktadır. Son yıllarda yaygın ilaca dirençli tüberküloz (YİD-TB) pek çok ülkeden bildirilmiştir ve global bir tehdit oluşturmaktadır. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) olguları uygun şekilde tedavi edilmediğinde veya YİD-TB olgularından bulaş sonrasında hastalık gelişmesi durumunda YİD-TB olguları görülebilir. ÇİD- ve YİD-TB düzensiz ve uygunsuz tedavi sonrası gelişen kazanılmış bir ilaç direncidir (2-4).

ÇİD tanısının konulabilmesi için izole edilen tüberküloz (TB) basilinin birinci seçenek ilaçlardan INH ve RIF'e birlikte direncin saptanması, YİD-TB tanısı içinse ÇİD-TB'ye ilaveten herhangi bir kinolon grubu antibiyotige ve ikinci seçenek parenteral uygulanan ilaçlardan en az birine (kapreomisin, kanamisin ve amikasin) karşı direncinin saptanması gerekir. İkinci seçenek (minör) anti-TB ilaçlar için kullanılan duyarlılık testlerinin uygulanması zor ve pahalıdır. Ayrıca bu testler tam olarak standardize edilmişlerdir. Son yıllarda ÇİD- ve YİD-TB erken tanısında kullanılabilen yeni ve hızlı fenotipik ve genotipik testler geliştirilmiştir (5-33).

ÇİD-TB ve YİD-TB Tanısında Kullanılan Hızlı Tanı Testleri

Bu derlemede, ÇİD/YİD-TB tanısında en çok kullanılan ve çoğu laboratuvar tarafından valide edilmiş fenotipik ve genotipik hızlı tanı testlerine yer verilmiştir. Genel olarak duyarlılık testleri için güncel önerilen metodlar, agar proporsiyon ve BACTEC sıvı sistemleridir. (19)

A. Fenotipik Hızlı Tanı Yöntemleri: Klinik örneklerden izole edilen MTBC izolatlarının antitüberküloz ilaç duyarlılıklarını saptamak için kullanılan testlerdeki besiyerine göre sıvı ve katı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), duyarlılık test sonuçlarının güvenilirliği açısından ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık test yöntemlerinin, birinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testleri açısından deneyimli olan laboratuvarlar tarafından yapılmasını önermektedir. Amerikan Toraks Derneği ise ikinci basamak anti-TB ilaç duyarlılık testlerinin sadece referans laboratuvarlar tarafından yapılması gerektiğini bildirmiştir.(5)

a.Sıvı kültür sistemleri

Mikobakteri çalışan laboratuvarlarda hali hazırda, MTBC duyarlılık testlerini yapabilen otomatize, yarı otomatize, radyometrik ve nonradyometrik pek çok saptama sistemleri mevcuttur. Sıvı besiyerlerinde yapılan duyarlılık testleri, birinci basamak anti-TB ilaçlar için daha güvenilir ve daha hızlıdır (5). Bunlardan bazıları sadece ÇİD-TB, çok azı da hem ÇİD- hemde YİD-TB yi aynı anda saptayabilmektedir.

Son zamanlarda en sık kullanılan FDA tarafından onaylanmış MGIT 960 SIRE antitüberküloz duyarlılık test sistemi, MB/BacT ALERT 3D Sistemi (MB/BacT) (Organon Teknika, Boxtel, Netherlands) ve Versa TREK (Extra Sensing Power II kültür sistemi, Trek Diagnostic) ile FDA tarafından henüz onaylanmamış Sensititre MYCOTB plate (TREK Diagnostics, Cleveland, OH) MIC ticari kit yöntemi antitüberküloz ilaç duyarlılık testlerini yapan hızlı sıvı sistemlerdir. Bu testlerin sonuçlanma süresi 1-3 hafta arasında değişmektedir. Katı besiyerinde duyarlılık testlerinin sonuçlanma süresi Löwenstein Jensen (LJ) besiyerinde agar proporsiyon yöntemi ile yaklaşık 4 hafta sürmektedir.

FDA onaylı diğer bir fenotipik hızlı tanı yöntemi, BACTEC 460 TB radyometrik duyarlılık sistemidir (Becton-Dickinson, USA). Bu sistemin prensibi, bir büyüme endeksi artışı ile kendini gösteren sıvı besiyeri içerisinde mikobakterilerin üremesi sonucu radyoaktif C-14 işaretli CO2 üretimine dayanmaktadır. Birinci ve ikinci seçenek ilaç duyarlılık testlerinin yapıldığı BACTEC 460 TB radyometrik duyarlılık yöntemi ile genellikle sonular 4 -12 gün içinde raporlanabilmektedir. Yarı otomatize bir sistem olan BACTEC 460 TB, radyoaktif atık oluşturduğu ve bu atıkların imhasında karşılaşılan zorluklar nedeniyle bütün dünyada artık kullanılmamaktadır. Günlük iş yükü fazlalığına neden olması bir diğer dezavantajdır (5-8).

BACTEC MGIT 960 sistemi, modifiye Middlebrook 7H9 besiyeri içeren şişeler ve floresan veren indikatörlü tam otomatize kalitatif bir sistemdir. BACTEC 460TB ve agar proporsiyon yöntemiyle uyumludur.

BACTEC MGIT 960 cihazı ilaç içeren tüplerle ilaç içermeyen (üreme kontrolü) tüpteki üremeye bağlı olarak oluşan floresanları otomatik olarak sürekli izler ve karşılaştırarak sonuçları “duyarlı” veya “dirençli” şeklinde 4-13 gün içerisinde rapor eder (7,8). Sürekli izleme ile 960 adet tüpün aynı anda takibini sağlaması ve bilgisayar verileri vermesi nedeniyle iş yükü daha azdır. Kontaminasyon oranları yüksektir (%3-7) . Bazı çalışmalarda etambutol için duyarlılığının düşük olduğu bildirilmiştir. Pirazinamid ve kanamisin için bu yöntem denenmiş ve iyi sonuç-

lar alınmıştır (8). Son zamanlarda ÇİD/YİD-TB’de etkili bir tedavi sağlamak amacıyla BACTEC MGIT 960 sistemi ile artık ikinci seçenek ilaç duyarlılık testleri de yapılmaya başlanmıştır. (20–21). Çoğu laboratuvarında bu testlerin validasyonları yapılmıştır.

Versa TREK (eski adı ESP II), zenginleştirilmiş Middlebrook 7H9 besiyeri kullanılan tam otomatize, radyoaktif madde içermeyen bir sistemdir. Üremeyi saptama teknolojisi, sıvı besiyerindeki organizmaların aktif çoğalması ile oluşan gazı bağılı basınç değişikliklerinin sürekli izlenmesine dayanır. Özellikle, oksijen tüketimi Versa TREK sisteminin üst kısmında ölçülen basıncın azalmasına neden olur. Ekimi yapılan ilaçlı ve boş kontrol şişeleri cihaz içerisine konulduktan sonra, ardışık üç gün boyunca kontrol ekim şişeleri pozitif sinyal verinceye kadar izlenirler. Bu süre içinde pozitiflik saptanması, izolatin test edilen ilaca karşı “dirençli” olduğunu gösterir. Elde edilen sonuçlar agar proporsiyon yöntemi ile uyumludur. Test sonuçlarının raporlanma süresi BACTEC 460 TB’ye yakın olup anlamlı bir fark bulunmamaktadır (7,8).

Versa TREK sisteminin duyarlılık testlerinde kullanılan ilaçlardan INH, RIF ve etambutol (EMB) için FDA onayı vardır, ama streptomisin (SM) ve pirazinamid (PZA) için henüz bulunmamaktadır (22).

MB/BacT ALERT 3D Sistemi (MB/BacT) (Organon Teknika, Boxtel, Netherlands) Modifiye Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri içeren şişelerin kullanıldığı kolorimetrik, bilgisayar destekli kapalı bir ticari sistemdir. Kolorimetrik olarak besiyerinde oluşan CO₂ düzeyini ölçerek mikobakteri üremesini değerlendirir. Radyoizotop içermez. Tam otomatiktir ve bilgisayar desteği mevcuttur. Primer kültür şişesinden ilaç içeren ve içermeyen kontrol şişelerine ekimler yapılır. Sürekli cihaz izleyerek pozitif ve negatif sonuçlar elde edilir. Eğer ilaç içeren şişe negatif bulunmuşsa, o ilaca duyarlı demektir. Aksi durumda, antibiyotik içeren şişede pozitif olması yada kontrol şişesinden daha önce bir pozitifliğin görülmesi durumunda test edilen organizmanın o ilaca karşı dirençli olduğunu gösterir. Duyarlılık testlerinin sonuçlanma süresi BACTEC 460’ dan daha uzundur. EMB için duyarlılığı düşüktür (8). Hiç bir antitüberküloz ilaç için FDA onayı bulunmamaktadır.

b. Katı kültür yöntemleri

E-test yöntemi, nispeten uygulaması kolay olan, pahalı besiyeri ve ekipman gerektirmeyen bu yüzden gelişmekte olan ülkeler için önerilen bir yöntemdir. E-test yönteminin duyarlılık sonuçları BACTEC ile aynıdır ve test süresi yaklaşık bir haftadır. Erken sürede sonuç elde edilmesi,

izolatların Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin belirlenmesi avantajlarıdır. Etest metodu ile kantitatif sonuçlar sağlanır.

E-test ile BACTEC 460 sistemi arasındaki uyum rifampisin için %97, izoniyazid için %96, streptomisin içinse %80 olarak bildirilmiştir (7,9).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada E test ile 7H11 agar proporsiyon metodu arasında uyum isoniazid, rifampisin, streptomisin, etambutol için sırasıyla %83.1, % 78.8, %84.7, % 80.5 olarak saptanmış olup sonuçlandırma süresi E test için 7 gün, agar proporsiyon için 21 gün olarak bulunmuştur (8).

Şimşek ve ark (10) 100 ÇİD-TB izoaltında yaptıkları çalışmada minor ilaçlardan kanamisin etionamid ve ofloksasin için agar proporsiyon yöntemi referans yöntem olarak alındığında bu yöntemle E-test arasındaki korelasyon sırasıyla kanamisin ve etionamid için %98, ofloksasin için %96, linezolid içinse %100 olarak bildirilmiştir.

B.Genotipik yöntemler

İlaç direncini saptamak için geliştirilmiş çeşitli ticari ve in-house yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), hibridizasyon testleri (LPA-line probe assays- vs), real-time PCR ve sekans analizini içermektedir

Bu testlerin sonuçlanma süresi 2-8 saat arasında değişmektedir.(5,23-28)

Antitüberküloz (Anti-TB) ilaç direncine en sık neden olan mutasyonlar artık bilinmektedir (29). Örneğin; mutasyonla ilişkili RIF direncinin %95’i, RIF direncini saptayan gen bölgesi, rpoB geninin 81 bp’lik bir bölgesinde bulunduğu için genotipik olarak RIF direncini saptamaya uygundur (24) TB basilinin rpoB genindeki mutasyonlar, RIF direncinin %95’inden fazlasından sorumludur. Ayrıca, tek başına RIF direnci nadir olduğundan bu mutasyonların tanımlanması, ÇİD-TB’nin tanımlanmasını iyi bir şekilde yansıtır (5)

İzoniyazid ve bazı ikinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı gelişen dirençlerin moleküler olarak saptanması biraz daha kompleks olup fenotipik sonuçlarla uyum için birkaç gen bölgesindeki mutasyonları saptamak gerekir. Bu nedenle birinci ve ikinci seçenek anti-TB ilaçlar için doğru genotipik saptama testleri teknik açıdan zordur. Geliştirilmiş multipleks-PCR teknolojisi ve geliştirilmiş birden fazla analit algılama teknolojisi sayesinde genotipik ilaç duyarlılık testleri gelecekte daha güçlü teknikler olacaktır (30).

LPA (Line probe assays), 2008 yılında yayma pozitif ÇİD-TB riski olan hastalarda ilaç direncinin hızlı tanısı için

DSÖ tarafından kabul görmüş bir moleküler tekniktir (31). Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) /Hibridizasyon tekniğini kullanan 2 ticari LPA mevcuttur:

- 1.INNO-LiPA Rif.TB test (Innogenetics NV, Gent, Belgium)
- 2.GenoType MTBDRplus test (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany)

Her iki testte, MTBC'yi tanımlarken aynı zamanda ilaç direnci olup olmadığını da saptamaktadır. Özellikle yayma pozitif balgam örneklerinden ÇİD-TB'nin saptanmasında LPA'nın güvenilirliği yüksek bulunmuştur (27,32).

LPA'nın RIF direncini saptamadaki duyarlılığı $\geq 97\%$, özgülüğü ise $\geq 99\%$ iken, INH ile birlikte RIF direncinde ise duyarlılık $\geq 90\%$ ve özgülük $\geq 99\%$ olarak saptanmıştır. ÇİD-TB saptamadaki doğruluk %99'du ve bu durum RIF direnci ÇİD-TB'yi saptamada tek başına temsilci olarak kullanıldığında da değişmemiştir (31).

GenoType MTBDRsl (Hain Lifesciences) testi 2009'da ikinci seçenek anti-TB ilaç (florokinolon, etambutol, aminoglikozidler ve siklik peptitler) direncini saptamak için geliştirilmiştir. Bu test, MTBDRplus testi ile birlikte YİD-TB'yi saptamak için kullanılmaktadır (33). LPA'nın avantajı, yayma pozitif örneklerde direkt çalışılarak kültür olmaksızın ilaç duyarlılık sonuçlarının yaklaşık 5 saat içinde tespit edilebilmesidir. Dezavantajı ise eğitimli personel ile moleküler için ayrılmış bir laboratuvar alanı ve cihaza ihtiyaç duyulmasıdır.

GeneXpert (Cepheid, Sunnyvale, California, USA), en önemli hasta- başı-testleri'nden biridir.

İki saatten daha kısa sürede sonuç verebilen, ön hazırlık gerektirmeyen, tam otomatize, kapalı sistem bir makinesi olan real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemidir.

Xpert MTB/RIF testi, rpoB gen bölgesini hedef alıp RIF direnci ve aynı zamanda MTBC'yi saptayan bir sistemdir. Analitik duyarlılık ve özgülüğü %100'dür. (24). Makineyi çalıştırmak ve sonuçları yorumlamak için eğitimli personel gerekmez. Her yerde rahatlıkla kullanılabilir. Dezavantajı pahalı olmasıdır.

Tüberküloz basiline birinci ve ikinci basamak antitüberküloz ilaç direncine yol açan birçok mutasyon geni tanımlanmış olmasına karşın, bunlar konvansiyonel yöntemlerle saptanmış tüm antitüberküloz ilaç (anti-TB) dirençlerinden sorumlu değildir. Bunun nedeni anti-TB ilaç direncinde rol oynayan genetik mutasyonların tümünün halen belirlenememiş olmasıdır. Ayrıca, bilinen mutasyonların büyük kısmını saptayacak standardize moleküler testler henüz geliştirilememiştir (5). Antitüberküloz ilaç direnç genleri ve mutasyon sıklığı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo. Antitüberküloz ilaç direnç genleri ve mutasyon sıklığı*

(*)11 nolu kaynaktan hazırlanmıştır.

İlaç	Direnç geni	Mutasyon sıklığı (%)
Rifampisin	rpoB	96-100
İzoniyazid	kat G	42-58
	inh A	21-34
	kas A	-
	ahpC	10-15
Pirazinamid	pncA	72-97
Etambutol	embCAB	47-65
	rpsL	52-59
Streptomisin	rrs	8-21
Florokinolonlar	gyrA	75-94
	gyrB	-
Kanamisin ve amikasin	rrs	-
Etionamid	inh A	-

Sonuç olarak TB'da ilaç direncinin saptanması için kullanılan teknolojiler sonuçlandırma süresi, maliyet ve kullanım kolaylığı açısından çok çeşitlidir. Ancak ÇİD/YİD-TB insidansını azaltmak için bu testlerin Amerika ve Avrupa'da olduğu gibi Afrika gibi HIV ile birlikte görülen dirençli TB insidansı yüksek olan bölgelerde de aynı kolaylıkla çalışılabilecek düzeyde sistemler olmalıdır. Aynı zamanda hem TB tanısını hemde ÇİD/YİD-TB direncini tanımlayacak, kullanımı basit, düşük teknoloji, hızlı, güvenilir hasta-başı-testlere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Nachega JB, Chaisson RE. Tuberculosis Drug Resistance: A Global Threat. *Clinical Infectious Dis.* 2003;36(Sup. 1):S24-S30.
2. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB: 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.
3. White VLC, Moore-Gillon J. Resource implications of patients with multidrug resistant tuberculosis. *Thorax.* 2000;55:962-3.
4. Cesur S. Multi Drug Resistant (MDR) and Extensively Drug Resistant (XDR) Tuberculosis. *Dis Mol Med* 2013;1: 72-76.
5. Baylan O. Extensively Drug Resistant and Extremely Drug Resistant Tuberculosis Forms After Multi-Drug Resistant Tuberculosis: New Faces of the Old Disease. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1): 181-195.
6. LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(2): 167-73.

7. Albay A. Antitüberküloz ilaç duyarlılık testleri ve Türkiye verileri.
8. Tansel Ö. Klasik antibiyotik duyarlılık test yöntemleri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
9. Freixo IM, Caldas PC, Martins F, Brito RC, Ferreira RM, Fonseca LS, Saad MH. Evaluation of Etest strips for rapid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001; 40:6: 2282-4.
10. Şimşek H, Tarhan G, Cesur S. Evaluation of second-line antituberculosis drugs susceptibility testing of multidrug-resistant (MDR) isolates of Mycobacterium tuberculosis using Etest. 34th Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, P-181, Florence, Italy, 30 June -03 July, 2013.
11. Cavusoğlu C. Mycobacterium tuberculosis’de moleküler antibiyotik duyarlılık test yöntemleri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun, s: 369-377.
12. Ozkutuk N, Surucuoglu S, Gazi H, Coskun M, Ozkutuk A, Ozbakaloglu B. Second-line drug susceptibilities of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Aegean region-Turkey. *Türk J Med Sci* 2008; 38(3): 245-50.
13. World Health Organization. Guidelines for drug susceptibility testing for second-line antituberculosis drugs for DOTS-plus. Publication No. WHO/CDS/TB/2001.288. WHO, 2001. Geneva, Switzerland.
14. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4): 603-62.
15. Saniç A, Günaydın M, Çoban AY, Tokaç MS, Çetin M. A comparison of the E-test and proportion methods for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *J Chemother* 2000; 12 :491-494.
16. Özakın C. Tüberküloz kültüründe kullanılan yeni yöntemler. In: Uzun M, Erturan Z (eds). 4. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını. 2002:49-56.
17. Pfyffer GE, Palicova F, Rusch-Gerdes S. Testing of susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to pyrazinamide with the nonradiometric BACTEC MGIT 960 system. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1670-1674.
18. Bastian I, Rigouts L, Palomino JC, Potaels F. Kanamycin susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis using Mycobacterium Growth Indicator Tube and a colorimetric method. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1934-1936.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2000. Antimycobacterial susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis. Tentative standard M24-T, vol. 15, no. 16. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa).
20. M. Sharma, L. Thibert, P. Chedore, et al., “Canadian multicenter laboratory study for standardized second-line antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis,” *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 49, no. 12, pp. 4112–4116, 2011.
21. World Health Organization, “Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of 2nd antituberculosis drug,” WHO/HTM/TB/2008.392. Geneva, Switzerland, 2008.
22. LaBombardi, V. J. 2004. Versa TREK (formerly ESP culture system II) indirect susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis, p. 7.8.7.1-7.8.7.4. In H. D. Isenberg (ed.), *Clinical microbiology procedures handbook*, 2nd ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
23. Banerjee R, Allen J, Lin SYG, et al. Rapid drug susceptibility testing with a molecular beacon assay is associated with earlier diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis in California. *J Clin Microbiol* 2010; 48:3779–3781.
24. Blakemore R, Story E, Helb D, et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert(R) MTB/RIF assay. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2495–2501.
25. Albert H, Bwanga F, Mukkada S, et al. Rapid screening of MDR-TB using molecular Line Probe Assay is feasible in Uganda. *BMC Infect Dis* 2010; 10:41.
26. Migliori GB, Matteelli A, Cirillo D, et al. Diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: current standards and challenges. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19:169–172.

27. Bwanga F, Hoffner S, Haile M, et al. Direct susceptibility testing for multi-drug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2009; 9:67.
28. Garza-González E, González GM, Rentería A, et al. A pyrosequencing method for molecular monitoring of regions in the inhA, ahpC and rpoB genes of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:607–612.
29. Sandgren A, Strong M, Muthukrishnan P, et al. Tuberculosis drug resistance mutation database. *PLoS Med* 2009; 6:e1000002.
30. Justin O'Grady, Markus Maeurer, Peter Mwaba, Nathan Kapata, Matthew Bates, Michael Hoelscher, Alimuddin Zumla New and Improved Diagnostics for Detection of Drug-resistant Pulmonary Tuberculosis *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(3):134-141.
31. WHO. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva: World Health Organisation; 2008.)
32. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008; 32:1165–1174.
33. Kiet VS, Lan NTN, An DD, et al. Evaluation of the MTB DRsl test for detection of second-line-drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2934–2939.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih Cesur,

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Cebeci, Ankara, TÜRKİYE

E-mail: scesur89@yahoo.com

Tel: 0312-5953000

Fibromiyalji ve Tiroid Disfonksiyonu

Fibromyalgia and Thyroid Dysfunction

Turgut KÜLTÜR¹, Şenay ARIKAN DURMAZ²

¹Kazan Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

Geliş Tarihi : 01.10.2014

Kabul Tarihi : 22.04.2015

Özet

Fibromyalji sendromu sık rastlanan bir romatizmal hastalıktır. Fibromyaljide tanımlanan bulgular ile otoimmün tiroid hastalıkları ve özellikle de hipotiroidi arasında yakın benzerlik bulunmaktadır. Fibromiyalji sendromu ve tiroid hastalıkları arasındaki fizyopatolojik bağlantıyı açıklayacak daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, Tiroid disfonksiyonu

Abstract

Fibromyalgia syndrome is a common rheumatologic disorder. Symptoms of fibromyalgia and thyroid diseases especially of autoimmune thyroid disorders are closely similar to each other. Pathophysiological relationship between fibromyalgia syndrome and thyroid diseases that further research is required to explain.

Key words: fibromyalgia thyroid dysfunction

Giriş

Fibromyalji sendromu (FMS) çocukluk dahil olmak üzere her yaşta görülebilse de prevalansı yaşla birlikte artan, özellikle genç ve orta yaşlı kadınları etkileyen yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve hassas noktalarla karakterize, çok sık görülen inflamatuvar olmayan bir romatizmal hastalıktır (1,2). Ayrıca hastalarda yorgunluk, uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, baş ağrısı, irritabl barsak sendromu, parastezi, Raynaud fenomeni, depresyon ve anksiyete gibi semptomlar da sıklıkla görülür (2,3). Erkek FMS'li hastalarda hassas noktaların ortalama sayısı ve eşlik eden semptom sayıları kadınlara oranla daha az bulunmuştur (4). Toplumun %2-6.4'ünü etkilediği tahmin edilmektedir (5,6).

FMS en az 3 ay persistan olarak devam eden vücudun iki bölgesinde genellikle de belin altında ya da üstünde lokalize olan aksiyel iskeleti de tutabilen ağrıya parastezi, gerginlik, tutukluk, yorgunluk, uyku bozuklukları, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve günlük yaşam aktivitelerindeki zorlanmadan depresyona kadar giden bir grup bulgunun da eşlik ettiği kronik bir hastalıktır (7,8). Ağrının sık his-

sedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremitte, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı, çenedir. Ağrı yanıcı, sızlayıcı olup geniş alandadır ve hasta sınırlarını tam belirleyemez (7,8). Fizik muayenede ise palpasyonla 18 hassas noktadan en az 11'inde ağrı olması önemlidir (7,8). Bu hassas noktaları şu şekilde sıralayabiliriz (9):

Oksiput: Bilateral subokspital kas insersiyolarında

Alt servikal: Bilateral, C5-7 intertransvers bölgelerinde

Trapez: Bilateral, üst sınırın orta noktasında

Supraspinatus: Bilateral, spina skapulunun mediali

İkinci kosta: Bilateral, ikinci kostokondral bileşkede

Lateral epikondil: Bilateral, epikondillerin 2 cm distalinde

Gluteal: Bilateral, kalça üst kadranında

Major tokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının posteriorunda

Diz: Bilateral, eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

Klinik pratikte yoğunluk nedeniyle hassas nokta sayımının yapılamaması veya yanlış yapılması sonucu semptomlara dayalı tanı konulabilmesi, yorgunluk ve bilişsel bozukluk

gibi bulguların 1990 ACR tanı kriterleri içinde yer almaması, semptom şiddeti hafifleyen hastalarda hassas nokta sayısının azalmasına bağlı olarak tanı koyma zorluğu yaşanması gibi nedenlerden dolayı 2010 yılında ACR klinik pratikte alternatif metot olabilecek hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddet (SS) skalasını içeren yeni kriterler yayınlamıştır (10) (Tablo 1).

Tablo 1. ACR 2010 FMS sınıflandırma kriterleri

1. Ağrı şikayeti başvurunuzdan en az 3 ay önce mi başladı?
2. Ağrınızı açıklar başka /ek bir rahatsızlığınız var mı?
3. WPI ≥ 7 ve SS skala skoru ≥ 5 veya WPI=3-6 ve SS skala skoru ≥ 9

A. WPI (“Wide Pain Index”)

Son 1 haftada 19 bölgede olan ağrı (bölge skorlaması: 0-19)

Sağ omuz kuşağı, _ Sol omuz kuşağı

Sağ üst kol, _ Sol üst kol

Sağ alt kol, _ Sol alt kol

Sağ kalça (kaba et, torakanter), _ Sol kalça (kaba et, torakanter)

Sağ üst bacak, _ Sol üst bacak

Sağ alt bacak, _ Sol alt bacak

Sağ çene, _ Sol çene

Göğüs ve karın bölgesi

Üst sırt, _ Alt sırt

Boyun

B. Semptom skala skoru

Bitkinlik Dinlenmiş uyanmama Kognitif belirtiler’den her biri için

Son 1 haftada 0= şikayet yok

1= hafif şikayet (genellikle hafif ve tekrarlayan)

2 = orta şikayet (var olan ve/veya orta seviyede)

3= ciddi, devamlı, her tarafına yayılan, hayatına müdahale eden şikayet

Somatik belirtiler

Kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, bitkinlik/yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, sersemlik, uyuşukluk, sinirlilik, uykusuzluk, depresyon, baş ağrısı, kabızlık, üst karında ağrı, bulantı, irritabl barsak sendromu, karında ağrı veya kramp, kusma, göğüs ağrısı, bulanık görme, kuru göz, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, kurdeşen, rash, güneşe duyarlık, wheezing, solunumun kısılması, Raynaud fenomeni, kulakta çınlama, oral ülser, tat duyusunda kayıp veya değişiklik, işitme zorlukları, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, mesane spazmları

Somatik belirtiler: 0-3 arasında puanlanma, **SS skala skoru= 0- 12**

Etiyopatogenezi tam olarak bilinmediğinden “fibromiyalji sendromu” olarak adlandırılmaktadır (11). FMS önceleri bir çeşit somatizasyon bozukluğu olarak düşünülse de hastaların çoğunda aktif psikiyatrik hastalığa rastlanmamıştır. Depresyon dışında obsesif-kompulsif ve somatoform bozukluk gibi özgül psikiyatrik tanıya rastlanmamıştır (12). Doğru ve erken tanı konulması önemlidir. Erken tanı konulan hastaların tedaviye daha iyi cevap verdiği gösterilmiştir (13).

Hastalık eskiden beri iyi bilinmesine rağmen tanısız bir

laboratuar testi ya da görüntüleme metodu olmadığından tanı kriterleri kliniğe bağlı olarak yeniden revise edilmiştir. Primer fibromiyaljide diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile bir dışlama tanısı da gerekmektedir. Bu hastalıklar hipotiroidi, sistemik lupus eritematozis, romatoid artirit, polimiyalji romatika, otoimmün ve diğer inflamatuvar hastalıklardır (14).

Fibromiyaljide tanımlanan bulgular ile otoimmün tiroid hastalıkları ve özellikle de hipotiroidi arasında yakın benzerlik bulunmaktadır (15). Özellikle kronik otoimmün ti-

roide bağlı hipotiroidi bu yaş grubu kadınlarda da çok sık görüldüğünden (16) bu durumun bir birliklilik mi ya da iki hastalık arasında bir bağlantı mı olduğu hala tartışmalıdır. Öte yandan otoimmün tiroid hastalığı olan ve antitiroid peroksidaz yüksekliği olan kişilerde fibromiyalji prevalansı daha fazladır (17). Ancak Suk JH ve arkadaşları (18) serum antitiroid peroksidaz titresi ile fibromiyalji arasında nedensel bir ilişki gösterememiştir. Aslında en çok dikkat çeken noktalardan biri sadece Hashimoto hastalığının hafif noneritamatoz artirit, poliartralji, miyalji yada sicca sendromu gibi romatolojik bulgularla seyretmesidir (19,20). Benzer bulgular Graves hastalığında da görülmektedir (21). Etiyolojik sebep tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen tiroid hastalıklarında kas-iskelet sistemi ağrılarının sık rastlanmaktadır (19,20). Monzani ve ark. (22) subklinik hipotiroidi de bile kas disfonksiyonunun bulunduğunu bildirmişlerdir. Marquez ve ark. (23) ise Hashimoto tiroiditlili kişilerin kas biyopsilerinde arteriollerde mononükleer hücre infiltrasyonu olduğunu gözlemlədiler. Ancak arteriollerde mononükleer hücre infiltrasyonu altta yatan otoimmünite yüzünden mi yoksa tiroid hormon düzeylerindeki bozulmadan mı etkilendiği konusunda halen spekülasyonlar devam etmektedir. Tiroid otoantikör düzeylerinin sağlıklı toplumda da %4.4-25 pozitif bulunması ve yaşla ve TSH yüksekliği ile sıklığının artıyor olması konuyu daha çelişkili hale sokmaktadır (24). Literatürde bazı çalışmalarda fibromiyalji semptomlarının şiddeti, depresyon skoru ve anti-tirod peroksidaz arasında bir ilişki gösterilememiş iken (15, 25) bazılarında ise ilişki bildirilmiştir (26). Ott J ve ark da (27) hem histolojik hem de anti-tiroid peroksidaz ölçümleri ile Hashimoto tiroiditi tanısı doğrulanmış 426 ötiroid kadında hipotiroididen bağımsız olarak genel sağlık semptomlarında artış olduğunu bildirmişlerdir. Klinik değerlendirmenin fibromiyalji impact Questionnaire (FIQ) ile yapıldığı ve ağrı şiddetinin visual analogue scale (VAS) ile ölçüldüğü diğer bir çalışmada ise Hashimoto tiroiditli hastalarda fibromiyalji bulguları (diffüz ağrı, yorgunluk, parestezi, kas spazmları, gerilim baş ağrısı, uyku düzensizliği, davranış bozuklukları) daha fazla idi (15). FMS'nin fizyopatolojisinde substans P ile ilişkili bir santral sinir sistemi disfonksiyonu düşünülmektedir (28). Tiroid disfonksiyonun da bu bozukluğu artırabileceği belirtilmiştir. Psikonevroz ve kişilik bozuklukları, virusler (influenza, Epstein Barr virus, HIV, Coxacki virus, Parvovirus, Hepatit-C gibi), genetik ve atmosfer basıncı dahil çevresel faktörlerin de etiyopatogenezde etkili olabileceği söylenmiştir (29).

Fibromiyaljinin kendisi nonotoimmün ve noninflamatuvar

bir hastalık olmasına rağmen anti- 68/48 kD ve anti45 kD otoantikörleri fibromiyalji ile ilişkili bulunmuştur (30). Bir başka çalışmada da antipolimer antikörleri kontrol grubundan hafifçe yüksek saptanmıştır (30,31). Smart ve ark (32) fibromiyalji hastalarda antinükleer antikör pozitifliğini daha yüksek oranda buldular. Fibromiyalji ve inflamasyon arasında da bir ilişki bulunmaktadır. IL-8, IL-10 ve TNF-alfa fibromiyalji hastalarda yüksek bulunmuş olup semptomatik ağrı ve hiperaljezi ile ilişkilendirilmiştir (30).

Suprafizyolojik doz tiroid hormonunun fibromiyalji tedavisinde kullanılmasını öneren bir yayında uzun süreli T3 preparatları önerilmiştir (33). Bu çalışmada tiroid hormon tedavisinde parsiyel direnç düşünüldüğü için rutinde sık kullanılmayan T3 preparatı ile tedavi verilmiştir. Ancak uzun süreli tedavide yan etkilerin de olabileceği düşünülerek uygulanması gerekir.

Sonuç olarak fibromiyalji sendromu ve tiroid hastalıkları arasındaki fizyopatolojik bağlantıyı açıklayacak daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Linares MCU, Perez IR, Perez MJB, Lima AOL, Torres EH, Castano JP. Analyses of the impact of fibromyalgia on quality of life: associated factors. Clin Rheumatol 2007 Epub (URL: <http://www.springerlink.com/content/d42x385k34218611/>)
2. Reiffenberger DH, Amundson LH. Fibromyalgia syndrome: a review. Am Fam Physician 1996; 53: 1698-1704.
3. Csillag C. Fibromyalgia: the Copenhagen Declaration. Lancet 1992; 340: 663-664.
4. Yunus MB, İnanıcı F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. J Rheumatol. 2000; 27: 485-90.
5. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. Arthritis Care Res (Hoboken). May 2013;65(5):786-92.
6. F. Wolfe, Aspects of the epidemiology of fibromyalgia. J. Musculoskel. Pain, 2 (1994), pp. 65-77
7. López-Pousa S, Garre-Olmo J, de Gracia M, Ribot J, Calvo-Perxas L, Vilalta-Franch J. Development of a multidimensional measure of fibromyalgia symptomatology: The comprehensive rating scale for fibromyalgia symptomatology. J Psychosom Res. May 2013;74(5):384-92
8. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. Pain Physician. 2011 Mar-Apr;14(2):E217-45.

9. Erçalik C, Fibromiyalji Sendromunda Bilişsel Davranış Tedavisi Ve Tens Tedavilerinin Etkinliği Uzmanlık Tezi,
10. Kaşkari D. Fibromiyalji Tanısı Alan Hastalarda Spondiloartropati Sıklığı Yandal Uzmanlık Tezi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Ankara 2012
11. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004 Nov 17;292(19):2388-95.
12. Goldenberg DL. Psychiatric and psychologic aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 105-14.
13. Granges G, Zilko P, Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome: Assessment of the severity of the condition two years after diagnosis. *J Rheumatol* 1994; 21: 523-9.
14. <http://emedicine.medscape.com/article/329838-differential-Fibromyalgia-Differential-Diagnoses> Author: Chad S Boomersshine, MD, PhD; Chief Editor: Herbert S Diamond, MD , Updated: May 2, 2014
15. Bazzichi L, Rossi A, Zirafa C, Monzani F, Tognini S, Dardano A, Santini F, Tonacchera M, De Servi M, Giacomelli C, De Feo F, Doveri M, Massimetti G, Bombardieri S. Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia? *Rheumatol Int*. 2012 Feb;32(2):335-41.
16. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):391-7.
17. Aarflot T, Bruusgaard D. Association between chronic widespread musculoskeletal complaints and thyroid autoimmunity. Results from a community survey. *Scand J Prim Health Care*. 1996 Jun;14(2):111-5.
18. Suk JH, Lee JH, Kim JM. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012 Jul;120(7):401-4.
19. Tagoe CE, Zeron A, Khattri S. Rheumatic manifestations of autoimmune thyroid disease: the other autoimmune disease. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1125-9.
20. Milic VD, Radunovic G, Boricic I, Ognjanovic S, Petrovic R, Radak-Perovic M, Vujasinovic-Stupar N, Damjanov N. High prevalence of autoimmune thyroid disease in subjects with sicca symptoms without Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Apr;52(4):754-5.
21. Papanikolaou N, Perros P. An unusual presenting symptom of graves' disease: myalgia. *Eur Thyroid J*. 2013 Jan;1(4):274-6.
22. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferranini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Oct;82(10):3315-8.
23. Márquez A, Finol HJ, De Blanco MC, Adjounian H, Pulido Méndez M. Skeletal muscle microvascular alterations in euthyroid and hypothyroid patients with autoimmune thyroid disease. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 2001 Oct;33(4):425-32.
24. Zelaya AS, Stotts A, Nader S, Moreno CA. Antithyroid peroxidase antibodies in patients with high normal range thyroid stimulating hormone. *Fam Med*. 2010 Feb;42(2):111-5.
25. Pamuk ON, Cakir N. The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms. *Clin Rheumatol*. 2007 Jan;26(1):55-9.
26. Dardano A, Bazzichi L, Bombardieri S, Monzani F. Symptoms in Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis: Is There a Role for Autoimmunity Itself? *Thyroid*. 2011 Dec 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22191404.
27. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, Hermann M. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid*. 2011 Feb;21(2):161-7.
28. Russell J, Michalek JE, Xiao Y, et al. Therapy with a central alpha-2 adrenergic agonist [tizanidine] decreases cerebrospinal fluid substance p, and may reduce serum hyaluronic acid as it improves the clinical symptoms of the fibromyalgia syndrome.
29. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, Blonna D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*. 2012;2012:426130.
30. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia and autoimmune diseases: the pain behind autoimmunity. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):77-8.
31. Jensen B, Witttrup IH, Wiik A, et al. Antipolymer antibodies in Danish fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:227-9.
32. Smart PA, Waylonis GW, Hackshaw KV. Immunologic profile of patients with fibromyalgia. *Am J Phys Med Rehabil* 1997;76:231-4.
33. Effectiveness and safety of T3 (triiodothyronine) therapy for euthyroid fibromyalgia: a double-blind placebo-controlled response-driven crossover study. John C. Lowe, MA, DC, Richard L. Garrison, MD, Alan J. Reichman, MD, Jackie Yellin, BA, Mervianna Thompson, RN, MSN, APN, Daniel Kaufman, MD: *Clinical Bulletin of Myofascial Therapy*, 2(2/3):31-58, 1997.

Sorumlu Yazar: Dr. Turgut Kültür

Adres: Kazan Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği ,TÜRKİYE

E-mail: kurgut@hotmail.com

GSM: 0 505 484 40 16

Ağız Tabanı Defekti ile Birlikte Dev Submandibüler Sialolitiazis

Giant Submandibular Sialolithiasis With Floor of Mouth Defect

Serdar ENSARİ¹, Mehmet Ali ÇETİN¹, Doğan ATAN¹, Sema BATUR DURAL²

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Hacettepe Üniversitesi Oral Diagnoz ve Radyolojisi Anabilim Dalı

Geliş tarihi: 06.09.2013

Kabul Tarihi : 15.01.2015

Özet

Sialolitiazis terimi, genel olarak tükürük bezlerindeki taşları ifade eder. En sık submandibular tükürük bezi olmak üzere, parotis tükürük bezi ve minör tükürük bezlerinde de görülebilir. Taşlar genellikle kalsiyum (Ca²⁺) ve fosfat (PO₄) tuzlarının tükürük bezi veya tükürük bezi duktusunda birikmesiyle oluşur. Submandibular sialolitiazis bazen çok büyük boyutlara ulaşarak ağız tabanında defekte neden olabilir. Bu yazıda ağız tabanında defekte neden olan, dev taş içeren kronik submandibular sialolitiazis olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Sialolitiazis, submandibular bez, ağız tabanı.

Abstract

The of term, sialolithiasis generally refers to salivary gland stones. It can be seen in the parotid gland and minor salivary glands but most common in the submandibular gland. Stones are usually occurs with accumulation of calcium (Ca²⁺) and phosphate (PO₄) salts in the gland or gland ductus. Rarely submandibular sialolithiasis reaches very large sizes and defects the floor of the mouth. In this article, a case of chronic submandibular sialolithiasis with a giant stone and defect in the floor of mouth is presented.

Keywords: Sialolithiasis, submandibular gland, floor of mouth.

Giriş

Sialolitiazis terimi tükürük bezi parankimi ve/veya tükürük bezi duktusu yerleşimli taşları ifade etmektedir. Erişkin popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık 12/1000'dir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür (1). Sialolitiazisler %80-95 oranında submandibular tükürük bezi yerleşimliken, %5-20 oranında parotis tükürük bezinde, %1-2 oranında sublingual tükürük bezi ve minör tükürük bezlerinde görülür (1,2). Hastalar genellikle yemek sırasında artan ağrı ve boyunda şişlikten şikayetçidir. Ateş, submandibular sialolitiazisli hastalar tükürük bezi lokalizasyonunda kızarıklık ve tükürük bezi masajı ile warthon kanalından pürülan mayi gelmesi enfeksiyon eklenmesi durumunda görülebilir (3). Taşlar bazen çok büyük boyutlara ulaşarak ağız tabanında defekte neden olur.

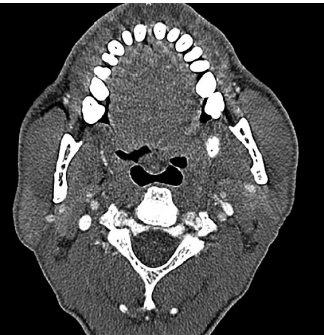
Olgu Sunumu

Ağızda yara, diş ağrısı ve boyunda şişlik yakınmaları olan ve son iki aydır şikayetleri artan hasta polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede ağız tabanı sol tarafta 2. molar diş komşuluğu lokalizasyonunda defekt ve defektin merkezinde gri-kahverengi renk tonunda sert kitle görüldü. Ayrıca sol submandibular bölgede 5x6 cm ebadında ağırlı, sert kitle palpe edildi (Resim 1). Ultrasonografik (USG) inceleme sonucunda submandibular tükürük bezi lokalizasyonunda yaklaşık 3x4 cm ebadında taş ile uyumlu kitle lezyonu görüldü. Boyun Bilgisayarlı Tomografisi'nde (BT) sol submandibular tükürük bezi yerleşimli 30x20x20 mm büyüklüğünde radyopak görümlü taş ve taşın ağız tabanında oluşturduğu defekt görüldü (Resim 2). Hastaya, genel anestezi altında taş ile beraber submandibular tükürük

bezi eksizyonu ve ağız tabanındaki defektin primer onarımı yapıldı (Resim 3,4). Operasyon sonrası analize gönderilen taşın, karbonat hidroksilapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_2(\text{OH})$) ve kalsiyum oksalat ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) bileşenlerinin olduğu bildirildi (Resim 5). Hastanın bir yıllık takiplerinde herhangi bir probleme rastlanılmadı.



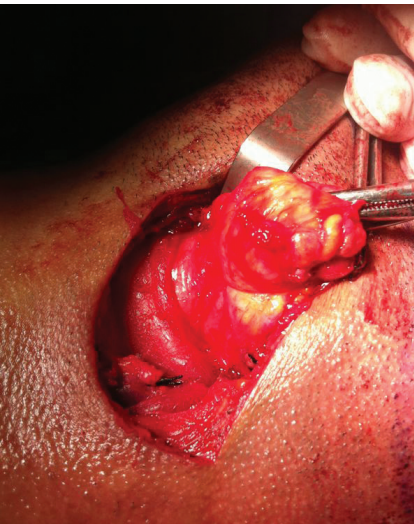
Resim 1. Taşın ağız tabanında yaptığı defekt görülme



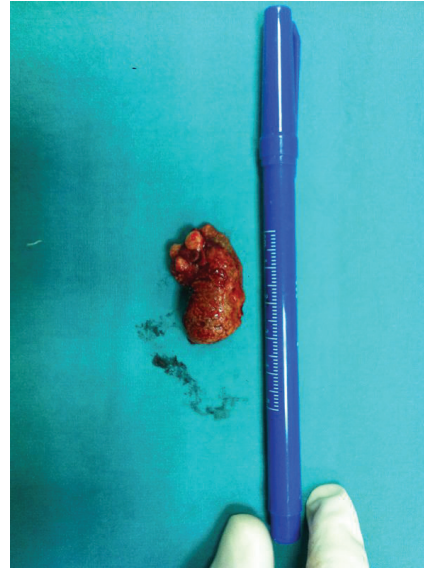
Resim 2. BT aksiyel kesitte submandibular gland lokalizasyonlu dev taşın görülme



Resim 3. Cerrahi sırasında taşın ve glandın görünümü



Resim 4. Taş çıkarıldıktan sonra atrofik submandibular tükürük bezinin görünümü (beyaz ok)



Resim 5. Operasyon sonrası taşın görünümü

Tartışma

Tükürük bezi taşlarının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Taş oluşumunda temeldeki patolojinin kalsiyumdan zengin tükürük stazı olduğu düşünülmektedir. Başlangıçta; değişime uğramış tükürük müsinleri, bakteri ve dökülen epitel hücrelerinden oluşan organik çekirdek etrafında kalsiyum tuzlarının birikimi sonucunda taşın oluştuğu kabul edilmektedir (4). Streptococcus species isimli bakterinin sialolitiazis etyopatogenezinde rolü olabileceği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (5).

Submandibular tükürük bezinde taşların daha fazla görülmesinin birkaç nedeni vardır. Başlıca neden warthon kanalının, diğer tükürük bezi duktuslarına göre daha uzun ve daha geniş seyirli olmasıdır. Submandibular tükürük bezi pH'nın alkali olması; müsin, Ca^{+2} ve PO_4 içeriğinin yüksek olması da taş oluşumunu kolaylaştırır. Tekrarlayan enfeksiyonlar, enflamasyonlar, travma ve yabancı cisimler de sialolitiazis oluşumuna neden olur (1,6). Çoğunluğu bir cm'den küçük olan sialolitiazisler en sık submandibular tükürük bezinde görülür. Duktusun genişlemesine bağlı uzun süre asemptomatik dönem olabilir ve taş çok büyük boyutlara ulaşabilir (7). Dev boyutlara ulaşan taşlar oral kavitede ve ciltte defekte, fistüle neden olabilir. Bizim çıkardığımız taşın boyutu 30x20x20 mm boyutundaydı ve hastada ağız tabanında taşın oluşturduğu defekt mevcuttu.

Tanıda radyolojik incelemeler önemlidir. Submandibular sialolithiazislerin büyük çoğunluğu radyopak olduğu için direk grafiler ve panoramik grafiler ile tanınabilir. Bunun dışında USG, sialografi ve BT tanıda kullanılabilir (8). Yapılan bir çalışmada tanı koyarken USG en başarılı radyolojik inceleme olarak bildirilmiş; ancak, BT ile baş-

ka yöntemlerle saptanamayan tek veya multipl taşların ortaya konabileceği gösterilmiştir (9). Olgumuzda USG ve BT’de radyopak görünümlü taş mevcuttu. BT’de taşın tek olduğu görüldü.

Tedavi seçiminde taşın submandibular tükürük bezindeki lokalizasyonu ve büyüklüğü önemlidir. Duktus anterior yerleşimli taşlar, ağız içerisinden çıkarılabilir (10). Posteriorıda ya da tükürük bezi yerleşimli dev taşlar için tükürük bezi mutlaka eksize edilmelidir. Ayrıca küçük taşlar için (<7 mm) siyalolitotripsi, siyaloskopi, girişimsel radyolojik yöntemler standart cerrahiye alternatif olabilir (11). Dev taşlara bağlı olarak tükürük bezinde atrofi ve fibrozis meydana gelir, bu durum anatomiye hakim olmayı ve cerrahi zorlaştırmaktadır (4). Özellikle vasküler ve nöral yapıların yaralanması cerrahi esnasında daha sık olmaktadır. Mevcut olan taşın boyutu ve anatomik yerleşimi de fistül ve ağız tabanı defektine neden olup cerrahi başarısını etkileyebilir. Olgumuzda duktus posteriorunda taş olması ve tükürük bezinin atrofik, etraf dokulara yapışık olması nedeniyle taş ile beraber submandibular tükürük bezi eksize edildi.

Cerrahi sonrası en önemli komplikasyon marjinal mandibular sinir hasarıdır ve %8 oranında görülür (12). Cerrahi sırasında lingual sinir, hipoglossal sinir ve büyük damar hasarları görülebilir. Bizim olgumuzda taşın lingual siniri çevre sarması nedeniyle cerrahi esnasında lingual sinir kesilmek durumunda kalındı. Submandibular tükürük bezi cerrahisinde en sık yaralanan vasküler yapılar fasiyal ven ve fasiyal arterdir. Internal juguler ven ve karotid arterin yaralanması nadirdir fakat ölümcül olabilir.

Olgumuzda analiz edilen taşın kalsiyum oksalat ve kalsiyum karbonat içeriğinin bulunması nedeniyle hastaya bu minerallerden fakir diyet önerildi. Diyet programına alınan hasta özellikle sakatları, çay, kahve, kepekli ve tam buğday unu içeren ekmekleri, kuruyemiş ve kuru baklagilleri fazla tüketmemesi yönünde uyarıldı.

Sonuç

Dev boyutlara ulaşan submandibular siyalolitiazisler nadir görülür ve bir kısmı oral kavitede ve/veya ciltte defekte neden olabilir. Bizim olgumuzda olduğu gibi dev taş içeren kronik siyaloadenitli hastalarda sinir hasarı riski göz önünde bulundurulmalı ve hastalara operasyon öncesinde mutlaka bilgi verilmelidir.

Kaynaklar

1. Leung AK, Choi MC, Wagner GA. Multiple Sialoliths and A Sialolith of Unusual Size in the Submandibular Duct: A Case Report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 331-3.
2. McKenna JP, Bostok DJ, McMenamin PG. Sialolithiasis. *Am Fam Physician* 1987;36(5):119-25.
3. Baurmash HD. Submandibular Salivary Stones: Current Management Modalities. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 369-78.
4. Siddiqui SJ. Sialolithiasis: An Unusually Large Submandibular Salivary Stone. *British Dental Journal* 2002; 193:89-91.
5. Teymoortash A, Wollstein AC, Lippert BM, Peldszus R, Werner JA. Bacteria and pathogenesis of human salivary calculus. *Acta Otolaryngol* 2002;122:210-4.
6. Leite TC, Blei V, de Oliveira DP, Robaina TF, Rangel Janini ME, Meirelles Jr V. Giant asymptomatic Sialolithiasis. *Int J Oral Med Sci* 2011;10:175-8.
7. Emir H, Kaptan ZK, Uzunkulaoglu H, Dogan S. A rare case of asymptomatic bilateral submandibular gland sialolithiasis: A giant, fistulized calculus on the right and multiple calculi on the left. *Ear Nose Throat J* 2010;89(10):502-4.
8. Oteri G, Procopio R, Cicciu M. Giant salivary gland calculi (GSGC): Report of two cases. *Open Dent J* 2011;5:90-5.
9. Avrahami E, Englender M, Chen E, Shabtay D, Katz R, Harell M. CT of submandibular gland sialolithiasis. *Neuroradiology* 1996;38:287-90.
10. Boffano P, Gallesio C. Surgical treatment of a giant sialolith of the Wharton duct. *J Craniofac Surg* 2010;21(1):134-5.
11. Capaccio P, Torretta S, Ottavian F, Sambataro G, Pignataro L. Modern management of obstructive salivary diseases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:161-72.
12. Marchai F, Dulguerov P. Sialolithiasis management: The state of the art. *Arch*

Sorumlu Yazar: Doğan Atan

Adres: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Samanpazarı/ANKARA

GSM: 0555 515 1208

E-posta: doganatan@gmail.com

Yaygın Erüptif Ksantomlar ile Seyreden Bir Hiperlipidemi Olgusu

The Case of Hyperlipidemia is Associated With Widespread Eruptive Xanthoma

Aydın ÇİFCİ¹, Engin Eren KAVAK¹, Şenay ARIKAN DURMAZ², Özlem ÜRPEK ÇİFCİ³,

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

³Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Beslenme ve Diyet Birimi, Kırıkkale, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 17.09.2013

Kabul Tarihi : 25.03.2015

Özet

Tüm dünyada özellikle gelişmiş ülkelerdeki mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olan aterosklerozun risk faktörlerinin başında hiperlipidemi gelmektedir. Hiperlipidemili hasta asemptomatik olacağı gibi aterosklerotik kalp hastalığı, pankreatit, safra taşı, ksantom, ksantelesma, lipemia retinalis, steatohepatit gibi çeşitli semptomlarla da karşımıza çıkabilir. Bu hastalarda öykü ve fizik muayeneyi takiben koroner kalp hastalığı açısından bireysel risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve plazma lipitlerinin ölçülmesi gerekir. Yüksek plazma lipitleri deri, tendonlar, göz, karaciğer ve dalak gibi çeşitli dokularda makrofajlar içerisinde birikerek fizik muayenede kolayca fark edilebilirler. Hastaların büyük kısmında diyet, egzersiz (yaşam tarzı değişiklikleri)ve ilaç tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bizim olgumuz 8 yıldır Tip 2 diyabet nedeniyle insülin, nefropati nedeniyle anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullanan fenofibrat ve statin tedavisine rağmen trigliserit düzeyi 2000 mg/dL, total kolesterol düzeyi 600 mg/dL olan 33 yaşında kadındı. Hastanın bilateral palmar bölge ile diz, dirsek ve gluteal bölgelerinde erüptif ksantom ile uyumlu yaygın cilt lezyonlarının olduğu tespit edildi. Hiperlipidemiye bağlı bu kadar yaygın ksantomlar nadir görüldüğü için olgu sunumu yapılmaya değer görüldü.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, ksantoma, tedavi

Abstract

All over the world, especially developed countries the most important cause of morbidity and mortality in at the beginning of the risk factors of atherosclerosis is hyperlipidemia. Patients with HL may be asymptomatic as may be appeared CVD, pancreatitis, gallstones, xanthoma, ksantelesma, lipemia retinalis, steatohepatitis in a variety of symptoms. In this patients followed by history and physical examination should be measured individually plasma lipids with risk factors for coronary heart disease. High plasma lipids is accumulated in macrophages in various tissues;skin, tendons, eyes such as the liver and spleen can be easily noticed on physical examination. The majority of patients diet, exercise, and drug therapy are successfully corrected. In our case; a 33-year-old female despite treatment with insulin (due to diabetes type 2) angiotensin-converting enzyme inhibitors for nephropathy, fenofibrate and statin, triglyceride level 2000 mg / dL, total cholesterol level of 600 mg / dL. Our patient's common skin lesions in Palmar region, bilateral knee, elbow and gluteal region were found to be compatible with the eruptive xanthoma. So common Xanthomas due to hyperlipidemia are to be seen rare case report was worth doing

Keywords: Hyperlipidemia, xanthoma, treatment

Giriş

Hiperlipidemiler genellikle komplikasyonları olmadan klinik bulgu vermezler bu nedenle tesadüfen veya ancak araştırılırsa bulunabilirler ve komplikasyonları olmadan tedavi edilirse hayat süresini ve yaşam kalitesini artıran çok önemli bir laboratuvar bulgusudur (1).

Hiperlipidemiler; diyete bağlı, primer (eşlik eden tıbbi bir nedene bağlı olmayıp muhtemelen genetik geçiş gösteren lipid bozuklukları) ve sekonder (altta yatan bozukluğa bağlı) olmak üzere 3 ana gruba ayrılır. Hiperlipidemili hastalar asemptomatik olabileceği gibi aterosklerotik kalp hastalığı, pankreatit, safra taşı, ksantoma, ksantelesma, lipemia retinalis, steatohepatit gibi çeşitli semptomlarla da karşımıza çıkabilir. Hastaların bir kısmında diyet, egzersiz ve ilaç tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir (1, 2).

Hiperlipidemiler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.(1,3,4)

Tablo 1

1-Reaktif-fizyolojik hiperlipidemiler		Diyete bağlı
2-Primer (ailevi) hiperlipidemiler		
Hiperşilomikronemi (Tip 1):		TG yüksekliği ön plandadır.
Ailesel hiperkolesterolemi (Tip 2a):		Hiperkolesteroleminin en sık nedeni. Genellikle kolesterol düzeyleri 200-300 mg/dL arasındadır.
Ailesel kombine hiperlipidemi (Tip 2b):		Total kolesterol düzeyi 250-350 mg/dL, trigliserit düzeyleri 250-500 mg/dL arasındadır.
Ailesel disbetalipoproteinemi (Tip 3):		Lipoprotein elektroforezinde geniş prebeta bandı vardır. Ciltte ksantomlar, erken ateroskleroz başlıca komplikasyonlarıdır.
Ailesel hipertrigliseridemi (Tip 4):		Sıklıkla metabolik sendrom tablosunda görülür, VLDL ve TG yüksek, HDL düşüktür.
Endojen ve eksojen hipertirigliseridemi (Tip 5):		Tip 1 ve 4'ün aynı anda görülmesidir. HDL ve LDL düşüken kolesterol ve TG artmıştır.
3-Sekonder hiperlipidemiler		
Fenotip	Lipoprotein	Sekonder neden
Tip 1	ŞM	DM, Hipotiroidizm, Sistemik Lupus Eritematozus
Tip 2a, 2b	LDL, LDL+VLDL	Porfiriya, Hipotiroidizm, Biliyer obstrüksiyon, Myelom, Gebelik
Tip 3	IDL	Hipotiroidizm, Alkolizm, DM
Tip 4	VLDL	Lipodistrofiler, DM, Alkol, Glukokortikoidler, Kronik renal yetmezlik, Estrojenler, Gebelik, Glikojen depo hastalıkları
Tip 5	VLDL +ŞM	Alkolizm, Pankreatit, Disglobulinemi, DM

Hiperlipidemilerin çoğunda özellikle sekonder olanlarda egzersiz, diyet, kilo verme ve gerekli hastalarda ilaç tedavisi ile başarılı olunmaktadır, bu da erken teşhis ve tedavinin önemini daha da artırmaktadır (3, 4).

Lipid bozuklukları ve sebep oldukları olaylar günümüzde kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir (5, 6).

Hiperlipidemili kişilerde olabilecek belirtiler ve semptomlar arasında; Deride erüptif ksantoma palmar ksantoma, ksantelasma, tuberoz- tendinoz-ksantomalar, bukkal mukozada sarı plaklar, koroner arter hastalığı, aort kapak hastalığı, abdominal ağrı, hepatosplenomegali, renovasküler hastalık, periferik nöropati ve gözlerde lipemia retinalis

sayılabilir.

Amacımız bu kadar yaygın erüptif ksantomların görüldüğü nadir bir olgu üzerinden meslektaşlarımıza hiperlipidemiye farklı bir bakış açısı kazandırmaktır.

Olgu Sunumu

İç Hastalıkları polikliniğimize avuç içlerinde, dirseklerde ve dizlerinde yara şikayeti ile müracaat eden 33 yaşındaki kadın hastanın 8 yıl önce diyabet tanısı ile insülin, yaklaşık 4 yıldır da hiperlipidemi tanısı ile antilipidemik ilaç kullandığı öğrenildi. Hastanın ara ara yaptırdığı ölçümlerinde ilaç tedavisine rağmen trigliserid değerinin 2000 mg/dL, total kolesterol değerinin ise 600 mg/dL'lere çıktığı öğrenildi. Hastanın ailesinde de diyabet ve hiperlipidemi

olduğu ancak lipid düzeylerinin bu kadar yüksek değerlere ulaşmadığı öğrenildi. Hasta fenofibrat, statin, bifazik analog insülin, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü kullanıyordu. Hastada 3-4 yıldır bu cilt lezyonlarının olduğunu, son 1 yıldır lezyonlarının arttığını ve lezyonların olduğu bölgede ara ara kaşıntı olduğunu ifade etti. Fizik muayenesinde boyu 164 cm, kilosu 92 kg, VKI:34,2 kg/m², kan basıncı 120/80 mmHg idi. Lipemia retinalis ve diabetik retinopati tanısına yönelik yapılan oftalmolojik muayene ile pankreatit açısından abdomen muayenesi normaldi. Hastanın bilateral palmar bölge ile diz, dirsek eklemlerinin ekstansör yüzlerinde ve tendonlar etrafında ve gluteal bölgelerinde erüptif ksantom ile uyumlu yaygın cilt lezyonlarının olduğu tespit edildi (Resim).



Resim: Hastanın avuç içleri, diz ve dirseklerde, guteal bölgede yaygın erüptif ksantomlar.

Hastanın TG değeri 1000 mg/dL üzerinde olarak ölçülmüştü. Tekrar edilen tetkikinde fenofibrat tedavisi ve diyetle yağmen 1800 mg/dL olarak ölçüldü.

Hastanın P-A akciğer grafisi normaldi. Tüm abdomen ultrasonografisinde 3. dereceden hepatosteatoz, hepatomegali (karaciğer boyutu 190mm) ve splenomegali (dalak boyutu 170 mm) mevcutu, başka patoloji yoktu.

Sekonder hiperlipidemisinin diğer nedenleri açısından da araştırılan hastanın tiroid fonksiyon testleri normal olarak bulundu. Spot ve 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tespit edildi. Uygun tedavi planlandı.

Laktesans bakılması için EDTA'lı tüpe kan örneği alındı ve 24 saat buzdolabında +4 °C'de bekletildiğinde üstte krema tabakası oluştuğu görüldü.

Tablo 2: Hastanın laboratuvar sonuçları.

Glukoz	212mg/dl	T. Bil.	0,26mg/dl	Na	131 mmol/l
Kreatinin	0,65mg/dl	D. Bil.	0,06mg/dl	K	4,54 mmol/l
LDH	140U/L	Kolesterol	347mg/dl	Hgb	14,6g/dl
AST	15U/L	LDL	-	Plt	243000/ul
ALT	15U/L	HDL	65mg/dl	Wbc	8100/ul
ALP	45U/L	Trigliserit	1800mg/dl	HbA1c	% 10,89

Hastanın glisemik kontrolü kötü olduğu için bazal-bolus intensif insülin tedavisine geçildi. Kullanmakta olduğu ACE inhibitörü, statin, fenofibrat ve ASA tedavisine devam edildi. Tıbbi beslenme uzmanına yönlendirilerek kalorisi kısıtlı ve total kalorinin %10'undan azı yağlardan oluşan zayıflama ve lipid düşürücü diyet verildi. Hastaya ek medikal tedavi önerilmedi. Hastaya egzersiz önerilerinde bulunuldu ve bir ay sonra kontrole gelmesi önerilerek takibe alındı.

Tartışma

Hiperlipidemi toplumumuzda oldukça sık görülmektedir(7). Beslenme alışkanlığı ile doğrudan ilişkili olmakla birlikte herediter formlar da görülmektedir. Hiperlipidemide cilt lezyonları saptanabilmektedir. Yüksek plazma lipidlerinin (kolesterol ya da TG) deri, tendonlar, göz, karaciğer ve dalak gibi çeşitli dokularda makrofajları içerisinde birikerek depolanmaları (ksantoma, göz kapaklarında birikirse ksantelesma) hastamızda da görüldüğü gibi fizik muayenede kolayca fark edilebilir.(4,6).

Erüptif ksantomlar , genetik bozukluğa bağlı hipertrigliseridemide ve şilomikronemide görülebileceği gibi, sekonder olarak diyabet, hipotiroidi gibi hastalıklarda da görülebilmektedir (8, 9). Bu nedenle lipid metabolizmasını ikincil olarak etkileyen obezite, DM, hipotiroidizm, gebelik, kolestatik karaciğer hastalığı ve nefrotik sendrom gibi durumlar ve alkol, östrojenler, progesteronlar, beta blokerler, oral kontraseptifler, tiazid diüretikler gibi ajanların kullanımını tüm hastalarda dikkatlice araştırılmalıdır.(2,10)

Hipertrigliseridemisinin en sık nedeni ise diyabetes mellitusur (2). Erüptif ksantomlar en sık basınca maruz kalan bölgelerde; kalçalarda, omuzlarda, ekstremitelerin ekstansör

yüzeylerinde ortaya çıkan iğne başı büyüklüğünde veya daha büyük olan sarı papüllerdir ve genellikle hiperlipidemi tedavisi başladıktan sonra lipid düzeylerindeki düşmeye paralel olarak lezyonlar gerilemektedir (6, 11).

Ciddi derecede yüksek lipid düzeyleri olan hastalarda; açlık plazma kolesterol ve TG düzeylerine bakılması, laktesans çalışılması, lipoprotein elektroforezi, ultrasantrifüjasyon, apoprotein analizi, glukoz ve diğer biyokimyasal kan tetkiklerine bakılmalıdır (12, 13).

Serum TG seviye yüksek olması ve kontrol altında olmayan DM erüptif ksantomlara neden olmaktadır. Erüptif ksantomlar tüm vücutta sarı-turuncudan kırmızı-kahverengiye değişen renklerde görülebilen papüllerdir (6, 14).

Bu hasta, hem familial hiperlipidemi hem de diyabet öyküsü olması nedeniyle erüptif ve tüberöz ksantomların gelişimi için yüksek risk taşımaktadır. Böyle hastalarda egzersiz, kilo verme, sıkı lipid düşürücü diyet ve gerektiğinde gecikmeden hiperlipidemi için uygun ilaçların kullanımı tedavide önem taşımaktadır. Ayrıca DM olan hastalarda sıkı glisemik kontrol ve diyabet açısından uygun diyet uygulanması da gerekmektedir. Bu tedavi yaklaşımları ile genellikle ksantomlar gerilemektedir (8, 14). Tedavi ömür boyu sürmektedir.

Sonuç

Hipertrigliseridemi etkin bir şekilde tedavi edilmezse hayatı tehdit eden başta pankreatit olmak üzere pek çok ölümcül hastalığa yol açabileceği gibi, kişiyi hem kozmetik anlamda rahatsız etmekte hem de kaşını ve benzeri sıkıntılar oluşturarak yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu kişilerin çoğunda erken tanı ve tedavi ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

Kaynaklar

1. Prof. Dr. Gürler İLİÇİN, Prof. Dr. Kadir BİBEROĞLU, Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR, Prof. Dr. Serhat ÜNAL iç hastalıkları. Güneş Kitabevi, 2012
2. İsmet Tamer ve ark. Güncel kılavuzlar eşliğinde hiperlipidemi. Aile Hekimliği Derg-Cilt 2, Sayı 3, sayfa 6-10.
3. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, LAST UPDATED 2004, Publication No. 04-6743.

4. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. Nutrients. 2013 Mar 22;5(3):981-1001. doi: 10.3390/nu5030981.
5. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. Prim Care. 2013 Mar; 40(1):195-211. doi: 10.1016/j.pop.2012.11.003. Epub 2012 Dec 4.
6. TÜTÜNCÜ B. Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı. (Editör) Güneş Kitabevi, 2012.
7. Kılıçarslan A, Öz GŞ. Hiperlipidemiye güncel bakış. İç Hastalıkları Dergisi 2012; 19: 1-8
8. Bayram F., "Prevalance Of Dyslipidemia And Associated Risk Factors In Turkish Adults", J Clin Lipidol. 2014 Mar-Apr;8(2):206-16. doi: 10.1016/j.jacl.2013.12.011.
9. Kayaalp SO. Hipolipidemik ilaçlar. Kayaalp O (editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Revize 12. Baskı. Pelikan Kitabevi Ankara, 2009.
10. Smith MC, et al. Effectiveness of a pharmacy care management program for veterans with dyslipidemia. Pharmacotherapy. 2013 Jul;33(7):736-43. doi:10.1002/phar.1273. Epub 2013 Apr 26.
11. Malloy MJ, Kane JP. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Greenspan FS, Gardner DG (eds). Basic & Clinical Endocrinology. 9th ed. New York: The McGraw-Hill, 2011.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670-81.
13. Yüksel H. Hiperlipidemide fibratlar. Türkiye Klin Dahili Kardiyoloji Derg 2006; 2: 7
14. Yıldırım A. Hiperlipidemi tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar. Türkiye Klin Kardiyoloji Derg 2006; 2: 79-88

Sorumlu yazar: Dr. Aydın ÇİFCİ

Adres: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

Tel: 444 40 71

E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com

Allerji Belirtileriyle Takip Edilen Bir Olgunun PANDAS Tanısı Açısından Değerlendirilmesi

The Assessment of a Case, That Observed Due to Allergy Symptoms, From The Point of PANDAS

Esra Yürümez

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi

Geliş Tarihi : 19.03.2014

Kabul Tarihi : 10.11.2014

Özet

Çocukluk çağı nöropsikiyatrik bozuklukları içinde PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) son yıllarda sıkça tanımlanmaktadır. Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonu (GABHS) sonrası obsesif kompulsif belirtiler, tik bozukluğu veya farklı nöropsikiyatrik değişiklikler olarak görülebilmektedir. Özellikle tanı konmasında güçlükler ve tedavi karmaşası yaşanabilmektedir. Bu yazıda örnek bir olgu üzerinden tanı ve tedavi yaklaşımları üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: PANDAS, tik bozuklukları

Abstract

In recent years, PANDAS has been frequently described as a type of childhood neuropsychiatric disorder. Obsessive-compulsive symptoms, tics and other neuropsychiatric changes may occur after group A-beta hemolytic streptococcal (GABHS) infection. Especially difficulties with diagnose and perplexity about treatment may be occurred. In this paper, approach for diagnose and treatment are discussed on a case basis.

Keywords: PANDAS, tic disorders

Giriş

Tik, aniden başlayan, hızlı, ritmik olmayan, istemsiz ve yinelenen hareket, jest ya da ses olarak tanımlanmaktadır (1). Genelde üst üste, kısa süreli ve aralıklı olarak ortaya çıkar. Sıklığı değişkendir ve dalgalı bir seyir gösterir (2). Stresle beraber sıklaşırken, rahatlamayla azalabilir, uyku sırasında çoğunlukla ortadan kalkar. Genellikle kişinin kontrolünde olmayan, ancak kısmen baskılanabilen bir davranıştır. Kişilerin çoğunlukla tik ortaya çıkmadan önce öznel bir his deneyimleyebildikleri bilinmektedir. Okul çağı çocuklarında sıklığı % 10-18 olarak belirlenmiştir (3). Erkek çocuklarda 4 kat daha sık görülür ve 7-11 yaş arasında sıklığı artmaktadır. Kızlarda tik bozukluğuna obsesif kompulsif bozukluk ve trikotillomani, erkeklerde ise dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sıklıkla eşlik edebilmektedir (4). Tikler %50-70 oranında kendiliğinden kaybolurken kronik, çoğul motor ve vokal tiklerle karakterize Tourette Sendromunda ise tikler kendiliğinden kaybolabildiği gibi,

hafifleyerek ya da aynı şiddette erişkin dönemde de devam edebilmektedir (5).

Genetik, çevresel ve nörobiyolojik etkenler tik bozukluğunun etyolojisinde rol oynamaktadır. Giderek artan veriler, streptokok enfeksiyonları sonrası gelişen oto-immünitinin diğer bir etyolojik etmen olduğuna işaret etmektedir (6).

PANDAS'ın çocukluk çağı başlangıçlı obsesif kompulsif bozukluk ve tik bozukluğunun %10 oranında nedeni olduğunu bildirmektedir (7). PANDAS patogenezinde kabul edilen görüş, Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonu (GABHS) sonrası santral sinir sistemi tutulumu ile sonuçlanan anormal immün cevabıdır. PANDAS'da patogenez için öne sürülen bir diğer teori, otoimmünitedir.

Bu yazıda, ani başlayan allerji belirtileriyle pediatri servisine yatırılan ve allerji tedavisi gören, sonrasında psikiyatriye konsülte edilen bir olgunun değerlendirilmesi ele alınmıştır.

Olgu Sunumu

Başvuru yakınması: 9 yaşındaki ilkökul 3. sınıf öğrencisi kız hasta İ. polikliniğimize ard arda hapşırma nedeniyle annesi ve babası tarafından getirildi.

Yakınmanın öyküsü: Yaklaşık 5 hafta önce hastanın boğazında yanma ve öksürük şikayetiyle çocuk doktoruna götürüldüğü, hastaya buhar tedavisi önerildiği, kontrole çağrıldığı, düzelme olmayınca hastaneye yatırıldığı öğrenildi. Hastaya antibiyotik tedavisi başlandı, allerji açısından tetkikler uygulandı, devam eden buhar uygulaması ve allerji tedavisinden yarar görmediği öğrenildi. Tedavinin 4. haftasında nefes darlığı devam ederken burnuna dokunulduğunda hapşırmaya başladığını, taburculuk sonrası kalabalık bir ortamda ard arda hapşırmalarının başladığı ifade edildi. Hastanın polikliniğe başvurduğunda Montelukast 5 mg ve Mometasone kullanmaya devam ettiği belirtildi.

Hapşırmaların gün içinde uyanık kaldığı sürece değişken aralıklarla devam ettiği, öncesinde burnunun içinde yanma hissi duyduğu öğrenildi. Hapşırmasını kontrol edemediği, arkadaşlarının ve kuzenlerinin yanında olduğunda kendini kötü hissettiğini, bu nedenle evde zaman geçirdiğini ifade edildi. Uykuda olmadığı, televizyon izlerken azaldığı ama devam ettiği, istekleri olmadığında, stresle karşılaştığında arttığı öğrenildi.

Hastane yatışı sırasında yapılan tetkikler:

- IgE 80,4 (referans değeri 0-52) IU/ml
- Hemogram normal
- Biyokimya normal
- Kranial MRG normal
- Dermatophagoides pterony, çavdar, çayır otu, hayvan tüyü karışımı allerji testleri pozitif
- Prick deri testi ağaç, çimen, mısır, meşe alerjisi pozitif
- Solunum fonksiyon testi negatif
- Nörolojik muayene sonucunda herhangi bir organik neden saptanamadı. EEG normal olarak değerlendirildi.

Özgeçmiş ve Soygeçmiş: Ailenin 3 çocuğundan en küçüğü olan İ. tek kız çocukmuş. Alınan bilgiye göre doğumu normal vajinal yolla, zamanında olmuş, doğum kilosu ve boyu normalmiş. Gelişimi normal seyretmiş ve herhangi bir tıbbi rahatsızlık geçirmemiş.

Okulda çok başarılı, öğretmeni ve arkadaşları tarafından sevilen, uyumlu ve sakin bir çocukmuş.

21 yaşındaki büyük abisiyle ilişkileri daha yakınken kendisinden 6 yaş büyük olan küçük abisiyle zaman zaman tartıştıkları, abisinin kendisine bağırmasına ve emir ver-

mesine kızdığı öğrenildi. Anne 42 yaşında, ortaokul mezunu, ev hanımıymış. Annesini sakin, güler yüzlü, neşeli olarak tanımladı. Baba 45 yaşında, lise mezunu, hayvanat bahçesi görevlisiymiş. İlişkilerinin yakın olduğu, babanın da ilgili ve destekleyici davrandığı öğrenildi.

Hastaneye yatış öncesi kokulara bağlı hapşırmasının, allerji belirtilerinin olmadığı, çok tozlu ortamlarda burnunun kaşındığı öğrenildi. Yatıştan sonra burun çekme tiki başlamış.

Ailede herhangi bir tıbbi ya da psikiyatrik hastalık öyküsü yokmuş.

Aile tedaviye istekli ve uyumluymuş. Kontrollere düzenli olarak geldiler.

Klinik İzlem ve Tedavi Süreci: İ., çocuk psikiyatristi ve psikolog tarafından değerlendirildi. Psikometrik değerlendirmede Cümle Tamamlama Testi, Good-Enough-Bir-Resim Çiz Testi, Çocuk Depresyon Ölçeği (8), Çocukluk Çağı Kaygı Bozuklukları Özbildirim Ölçeği (9), Yale Genel Tik Ağrılığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) (Yale Global Tic Severity Scale [YGTSS]) (10), Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (11) verildi. YGTSS skoru motor tikler için 8, vokal tikler için 6 olarak değerlendirildi.

Yaklaşık 2 hafta arayla 4 kez görüşme yapıldı. İlk görüşmede burnuna taktik uyaran verildiğinde hapşırması olduğu gözlemlendi. Ancak herhangi bir uyaran olmadan kendiliğinden başlayan ve yaklaşık 4-5 saniye süren, ataklar halinde üst üste hapşırmaları oldu. Ayrıca konuşurken burun çekme tiki gözlemlendi. Kalabalık ortamlara girmediği, nefes darlığı yaşadığı öğrenildi. Kaygılı görünen, kendini ifade etmekte ve görüşmeyi sürdürmekte zorlanan, İ.'e Fluoksetin 10 mg önerildi. Ancak allerji belirtileri nedeniyle Allerji ve İmmunoloji polikliniğinde takibi önerildi. Aile İ.'nin kontrollerini sürdürdü ve allerji ilaçlarını aynı dozda kullanmaya devam etti.

2. görüşmede aileden alınan bilgiye göre hapşırmaların sıklığının biraz azaldığı, burnuna dokunulduğunda artık hapşırmadığı, ancak okula gittiğinde sınıfa sıkılan parfümden dolayı hapşırmaya başladığı ve öğretmeni tarafından eve gönderildiği öğrenildi. Bu duruma arkadaşları ve öğretmenin üzüldüğünü düşünmüş Evde allerjiye sebep olabilecek etkenler azaltılmış, aile daha duyarlı davranmaya başlamış. Abi 1 kez parfüm sıkıldığında İ.'nin yine hapşırması olmuş, öncelikle göre genelde daha kısa sürüyormuş. İ. ile yapılan bireysel görüşmede hemen hemen hiç hapşırmadığı, daha rahat ilişki kurduğu gözlemlendi. Aile görüşme odasına alındığında hapşırmaların hafif arttığı gözlemlendi. Stresle artıp artmadığı sorulduğunda artma-

dığını söyledi. Ancak cevap verirken hapsirmaları olduğu gözlemlendi. Fluoksetin 20 mg dozuna yükseltildi.

3. görüşmede şikayetlerinde belirgin azalma olduğu, artık gün içerisinde genelde bir defa hapsirik ataklarının olduğu, evde koku duyduğunda ya da toz olduğunda başladığı ve 1-2 saniye sürdüğü öğrenildi. Burun çekme tiki devam ediyordu. Okula başlamak istediğini ifade etti.

4. görüşmede okula devam ettiğini, bundan çok memnun olduğunu, derslerine yetişmeye çalıştığını anlattı. Küçük abisinin hastalığı düzeldiği için kendisine eskisi gibi kaba davrandığını, ancak bunu önemsemediğini, iyileşmesinin kendisi için çok sevindirici olduğunu ifade etti.

Allerji tedavisi, takip eden doktoru tarafından 4 hafta sonunda kesilmiştir. Kliniğimizde takibinin 4. haftasında, istenen ASO değeri 388 olarak geldi. Psikiyatrik değerlendirme boyunca olgunun psikostresörlerle tiklerinin şiddetlendiği, fluoksetine hızlı cevap verdiği, işlevselliğinde düzelmeler olduğu, aile ve çevrenin destekleyici tutumunun bu duruma katkısı olduğu gözlenmiştir.

Tartışma:

PANDAS, GABHS enfeksiyonundan haftalar sonra ani başlayan, prepubertal obsesif kompulsif bozuklukları ve/veya tik hastalıklarını tanımlamak üzere kullanılan bir terimdir. PANDAS'ın Swedo tarafından tanımlanan 5 tanısal kriteri şunlardır (12):

1. Obsesif-kompulsif bozukluk ve/veya tik bozukluğu (Tourette, kronik motor veya lokal tik bozukluğu)
2. Pediatik başlangıç (3 yaş-puberte başlangıcı dönemleri arası)
3. Ani başlangıç ve semptomların epizodik seyri
4. Grup A streptokok enfeksiyonu ve semptomların başlangıcı veya artışı arasında yakın ilişki
5. Alevlenmeler sırasında nörolojik anomaliler (motor hiperaktivite, koreiform hareketler veya tikler)

PANDAS'ta ani başlangıçlı obsesif kompulsif davranışlar, tikler, hiperaktivite, irritabilite, anksiyete, agresyon, anoreksi, odaklanma sorunu, davranış sorunları, depresyon, disgrafi, disartri, hipotoni, emosyonel labilite, uyku bozuklukları ile birlikte koreiform hareketler, miyoklonus, distoni, paroksizmal diskineziler, parkinsonizm, tremor, stereotipiler gibi diğer hareket bozuklukları kademeli olarak (haftalar-aylar içinde) görülmektedir. PANDAS tanısı için enfeksiyon ile nörolojik alevlenmeler arasında ilişki gösterilmelidir. Spesifik göstergeler; boğaz kültürü ve streptokoklara karşı üretilen antikorlardan (ASO, anti DNase B). Boğaz kültürü Anti DNase B yük-

sekliği % 80, ASO yüksekliği % 20-50 civarında görülür (13). ASO düzeyleri BHSE izleyen 3-6 hafta, Anti DNase B ise 6-8 hafta içinde pik yapar (14). Amerikan Çocuk ve Adolesan Psikiyatri Akademisi, ani başlangıçlı veya alevlenmeler gösteren obsesif kompulsif bozukluk veya tik bozukluğunda boğaz kültürü alınmasını önermektedir. Eğer semptomlar 1 haftadan uzun süredir mevcutsa, seri ASO titrelere değerlendirilmelidir (15).

Nöropsikiyatrik belirtiler düşünüldüğünde ayırıcı tanıda 18 yaşından önce başlayan, ani başlangıç gösteren, enfeksiyonla uyumlu tablodan sonra haftalar içerisinde başlayan, en az 4 haftadır var olan, 1 yıldan kısa süren, ilaç yan etkisi ya da fiziksel duruma bağlı olmayan, gün içinde artış ve azalışlarla seyreden motor ve/veya vokal tiklerle karakterize Geçici Tik Bozukluğu tanısı dışında GABHS enfeksiyonuyla ilişkili PANDAS düşünülmelidir. Ayrıca enfeksiyon ile uyumlu tablonun başlamasından yaklaşık 9 hafta sonraki ASO titresinin yüksekliği PANDAS tanısını desteklemektedir.

Hastanın yatışı öncesinde allerji belirtilerinin olmaması ve allerji belirtileri sonrasında aniden motor ve vokal tiklerinin başlaması, otoimmün reaksiyona bağlı bir tablo olduğunu destekleyebilir.

Hastanın görüntüleme sonuçları normal olarak değerlendirilmiştir. Streptokok sonrası merkezi sinir sistemi hastalıklarının değerlendirilmesinde konvansiyonel BT ve MRI sıklıkla normal bulunmaktadır. Volumetrik çalışmalarda PANDAS akut fazında kaudatnükleus(%8), putamen (%5) ve globuspallidusta (%7) genişleme saptanmıştır (16). PANDAS olgularında nörogörüntüleme sonuçları bazal gangliyon yapılarına işaret etmekle birlikte tanı amaçlı kullanımı nadiren yararlı görünmektedir, daha çok ayırıcı tanıya yardımcı konumdadır (17).

Klinik tablonun allerji ile uyumlu olması ve IgE yüksekliğiyle birlikte allerjenlere pozitif yanıtın varlığı nöropsikiyatrik değerlendirmenin arka plana itilmesine yol açmış olabilir. Yatış süresince ASO, boğaz kültürü ve Anti DNase B düzeylerine bakılmamış olması bu konuda değerlendirme yapılmasını güçleştirmiştir. Çoğu merkezde çocuk psikiyatristlerine göre daha kolay ulaşılabilen pediatriklerin pratiğinde buna benzer durumlarla sık karşılaştıkları düşünüldüğünde, şüphelenilen vakaların gözden kaçmaması için multidisipliner yaklaşımın önemi ortaya çıkmaktadır.

PANDAS olgularının SSRI ve bilişsel davranışçı tedavilerden yararlanma oranları Diğer OKB olgularına benzerdir. Ancak immün sistemi hedef alan girişimler belirti kontrolü ve atakların önlenmesi açısından büyük önem taşımakta-

dır (18). PANDAS'da penisilin profilaksisi hakkında çeşitli veriler karşın yeterince araştırılmamıştır. Yararını destekleyen bulgular olsa da halen tedavi basamaklarında endikasyon olarak bahsedilmez. Ancak klinik pratikte oldukça sık ve neredeyse rutin bir tedavi/koruma aracı olarak kullandığı bilinmektedir (19). Pek çok olgunun tonsillektomiden fayda gördüğü, tonsillektominin ardından atak sıklığının belirgin azaldığı, kimi zaman atakların uzun süre görülmediğini bildiren olgu serileri vardır.?? Ayrıca, plazmaferez ve intravenöz immünglobülin gibi girişimlerin yararlı olduğu gösterilmiştir. (20, 21).Ancak uygulama zorlukları ve ciddi yan etki/komplikasyon olasılığı nedeni ile rutinde kullanımı yok denecek kadar azdır. Ağır yıkımla giden atakların hızla bitirilmesi gerektiğinde kortikosteroid uygulamaları da göz önünde bulundurulmalıdır (21, 22). Tanı almamış PANDAS ve tedavi edilmemiş PANDAS ömür boyu obsesif kompulsif bozukluk /tik hastalığına dönüşme açısından yüksek risklidir (23).

Sonuç

Hem çocuk psikiyatrisi hem de pediatriye başvuran olgularda, ani ve hızlı gelişen nöropsikiyatrik semptomların varlığında, özellikle yakın zamanda geçirilen bakteriyel ve viral enfeksiyon öyküsünün ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, ayırıcı tanıda PANDAS ve diğer otoimmün hastalıkların göz önünde bulundurulması çok yönlü yaklaşım ve ele alma bakımından yararlı olacaktır. Klinisyenin enfeksiyon tablosuna tam olarak uymayan bu olgularda, etiyopatogeneziyle ilgili bilgi ve deneyimi pek çok vakanın gözden geçirilmesini ve yanlış tedavi sonucu karşılaşılan sorunları engellemek açısından değerlidir.

Kaynaklar

1. Leckman JF, Peterson BS, Cohen DJ. Tic Disorders: In Lewis M (editor). Child and Adolescent Psychiatry. Baltimore: Williams and Wilkins, 2002; 735-744.
2. Siniatchkin M, Kuppe A. Neurophysiological determinants of tic severity in children with chronic motor tic disorder. Appl Psychophysiol Biofeedback 2011; 36:121-127.
3. Khalifa N, von Knorring AL. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: Clinical assessment and background. Acta Paediatr 2005; 94:1608-1614.
4. Kraft JT, Dalsgaard S, Obel C, Thomsen PH, Henriksen TB, Scallion L. Prevalence and clinical correlates of tic disorders in a community sample of school-age children. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2012 Jan; 21.1:5-13.
5. Rizzo R, Gulisano M, Cali PV, Curatolo P. Long term clinical course of Tourette syndrome. Brain Dev; 2011.
6. Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. Pediatrics 1994; 93:323-326.
7. Giuliano JD, Zimmerman A, Walkup JT, Singer HS. Prevalence of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection by history in a consecutive series of community referred children evaluated for tics. Ann Neurol 1998; 44: 556.
8. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1991; 2:132-136.
9. Özusta Ş. Çocuklar için durumluluk sürekli kaygı envanteri'nin uyarlaması, geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Ankara: HÜ Sosyal Bilimler Enstitüsü; 1993.
10. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT ve ark. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1989; 28:566-573.
11. Støylen IJ, Larsen S, Kvale G. The Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory and OCD in a Norwegian nonclinical sample. Scand J Psychol. 2000 Dec;41.4:283-6.
12. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M et al. pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection. Clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry, 1998;155:264-71.
13. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156:356-61.
14. Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. Clin Infect Dis 2010; 50: 481-90.
15. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. AACAP. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38: 499-500
16. Giedd JN, Rapoport JL, Kruesi MJ, et al. Sydenham's chorea: magnetic resonance imaging of the basal ganglia. Neurology 1995; 45: 2199-202.
17. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, et al. "MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection." American Journal of Psychiatry 2000;157.2: 281-283.

18. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004; 113: 907-11.
19. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. 1999; 45:1564-1571.
20. Leonard HL, Swedo SE. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol*, 2001; 4:191-198.
21. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA ve ark. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessivecompulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*, 1999; 354: 1153-1158.
22. Jonasson G, Wilkinson SR. Prednisolone-induced obsessive-compulsivebehaviour in a child. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1993; 113:3162-3166.
23. Dale RC, Heyman I, Giovannoni G, Church AW. Incidence of anti-brain antibodies in children with obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 314-9.

Sorumlu Yazar: Dr. Esra Yürümez

Adres: Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kocaeli-TÜRKİYE

GSM : 0506 626 8078

E-posta : esrayurumez@gmail.com

Postpartum Tüberküloz Menenjit: Olgu Sunumu

Postpartum Tuberculous Meningitis: Case Report

Meliha Çağla SÖNMEZER¹, Şeref ÖZKARA², Fatma Şebnem ERDİNÇ¹, Meltem Arzu YETKİN³, Günay ERTEM¹, Ferah BÖLÜKBAŞIOĞLU⁴, Behiç ORAL⁵

¹ S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

² S.B. Atatürk Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

³ S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

⁴ S.B. Üsküdar Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

⁵ Özel Ankara Güven Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Geliş tarihi: 07.04.2015

Kabul Tarihi : 15.04.2015

Özet

Tüberküloz menenjit postpartum dönemde nadir görülmesine rağmen prognozu kötü seyretmektedir. Çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabileceğinden sıklıkla atlanabilir, buna bağlı morbidite ve mortalitesi artar. Bu yazıda, daha önce sağlıklı olan, belirti ve semptomları doğumdan sonra gelişen ve başlangıçta postpartum depresyon olarak kabul edilen bir tüberküloz menenjit olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Postpartum enfeksiyon, postpartum ateş, tüberküloz menenjit

Abstract

Although tuberculous meningitis rarely occurs in postpartum period, the prognosis remains poor. The clinical spectrum of the tuberculous meningitis is variable, so it may be misdiagnosed, resulting in increased mortality and morbidity. In this article, a case of tuberculous meningitis in a previously healthy whose signs and symptoms developed after delivery and were initially attributed to postpartum depression was presented.

Keywords: Postpartum infection, postpartum fever, tuberculous meningitis

Giriş

Tüberküloz ülkemizde önemli bir halk sağlığı problemidir. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda sık görülmektedir. HIV enfeksiyonundaki artışa bağlı olarak son 10 yılda tüberküloz olgularında da artış görülmektedir. Tüberküloz tüm sistemleri tuttuğundan çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (1-3). Ekstrapulmoner tüberküloz Mycobacterium tuberculosis'in akciğer dışında yerleşimi sonucu görülür ve özellikle immunsupresif hastalarda daha sık görülür ve daha ağır seyreder. Tüberküloz menenjit ekstrapulmoner tüberkülozun en ciddi formudur. Tedaviye rağmen mortalite ve morbiditesi çok yüksektir. Laboratuvar ve klinik bulguları spesifik olmadığından tanısı güçtür. Hastalığın seyrinde erken tedavi başlanma-

sı çok önemlidir (4-7). Gebelik immunsupresyona neden olabilen fizyolojik bir durumdur. Gebelikte hücrel immünite baskılanır ancak postpartum dönemde immün sistemin hızla yeniden düzenlenmesi latent tüberkülozun alevlenmesine yol açabilir (8,9). Bu yazıda gebeliğe bağlı immunsupresyon sonrasında geliştiğini düşündüğümüz bir postpartum dönemde gelişen tüberküloz menenjit olgusu sunulmuştur.

Olgu

Otuzyedi yaşında bayan hasta postpartum üçüncü haftada uykuya eğilim, içe kapanıklık, baş ağrısı yakınmaları ile bir sağlık kurumuna başvurmuş. Bu yakınmalarla başvurduğu sağlık kurumunda postpartum depresyon olarak değerlendirilmiş ve antidepresan tedavi başlanmış. Antidepresan

tedaviye rağmen yakınmalarında değişiklik olmamış. Tekrar aynı yakınmaları ile başka bir merkeze başvuran hastanın antidepresan tedavilerine antipsikotik tedavi eklenmiş. Antidepresan ve antipsikotik tedavileri devam ederken baş ağrısının giderek artması, bulantı-kusma eşlik etmesi, bilinç bulanıklığı ile beraber ajitasyon gelişmesi ve ateş eşlik etmesi üzerine kliniğimize sevk edilen hasta santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu ön tanısı ile yatırıldı. Hastanın ilk değerlendirilmesinde bilinci bulanık, kooperasyonu ve oryantasyonu yoktu. Hastadan hemogram, biyokimya, kan kültürü ve idrar kültürü tetkikleri istendi. Santral sinir sistemi enfeksiyonu ön tanısıyla lomber ponksiyon (LP) planlanan hastada Kranial BT (Bilgisayarlı tomografi)'de patoloji saptanmadı. Hastaya yapılan LP ile alınan Beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı yüksekti. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde; BOS makroskobisi ksantokromik görünümde, mikroskobisinde 480 lökosit/mm³ (%88 lenfosit ağırlıklı), 70 eritrosit/mm³ saptandı. BOS biyokimyasında protein 2028 mg/dl (Referans aralık: 150-450 mg/dl), glukoz 22 mg/dl (Eş zamanlı kan şekeri 135 mg/dl), klor: 115 mg/dl olarak saptandı. BOS Gram boyamasında mikroorganizma görülmedi. Lomber ponksiyondan hemen sonra hastaya ampirik olarak seftriakson ve asiklovir tedavisi başlandı. Beyin omurilik sıvısında Brucella aglütinasyonu, viral etkenlere yönelik BOS PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) ve BOS kültürü sonucu negatif olarak raporlandı. Ehrlich Ziehl Neelsen ile yapılan asido rezistan boyamada asido rezistan basil (ARB) saptandı. Hastanın anamnezinden babasının tüberkülozdan öldüğü öğrenildi. Hastanın tüberkülozlu hastayla temas öyküsü, mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile hastada tüberküloz menenjit düşünüldü ve daha önce başlanan ampirik tedavisi kesilerek hastaya dörtlü antitüberküloz kombinasyon tedavisi (INH: İzoniazid 1x300 mg, RIF: Rifampisin 1x600 mg, PZA: Pirazinamid 1x2000 mg, ETM: Etambutol 1x1500 mg) ve prednizolon 1x60 mg başlandı. Hastada antitüberküloz tedavinin ikinci gününde solunum arresti gelişmesi üzerine yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Eş zamanlı Kranial BT'de sulkuslarda silinme olması üzerine hastaya antiödem tedavi de başlandı. Kranial Magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sfenoid sinüs düzeyinde inflamatuvar sinyal değişiklikleri haricinde patoloji saptanmadı. Antitüberküloz tedavinin 20.gününde genel durumu düzelen ve serviste izlenen hastaya LP tekrarı yapıldı. Beyin-omurilik sıvısı incelemesinde; BOS makroskobisi ksantokromik görünümde, mikroskobisinde 110 lökosit/mm³ (%90 lenfosit ağırlıklı) saptandı. BOS biyokimyasında protein 3036 mg/dl, glukoz 36 mg/dl (Eş zamanlı kan şekeri 123 mg/dl),

klor: 110 mg/dl olarak saptandı. Beyin-omurilik sıvısında Gram boyamada mikroorganizma görülmedi, BOS ARB tekrar pozitif olarak saptandı. İlk alınan BOS'un Löwenstein-Jensen besiyerinde üreme saptandı. Antitüberküloz majör ilaç direnç testi çalışılmak üzere dış merkeze gönderildi. Tedavisinin 26. gününde karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği (AST 340/IU; ALT 329 /IU) gelişmesi üzerine antitüberküloz tedavisine ara verildi. On iki gün sonra KCFT değerleri düzelen hastanın antitüberküloz tedavisi tekrar başlandı. Toplam antitüberküloz tedavinin 35. gününde yine KCFT yüksekliği (AST 249/IU; ALT 183/IU) gelişmesi üzerine tedavisine tekrar ara verildi. İki kez tedavisi kesilen hastada primer antitüberküloz ilaçlara direnç gelişebilmiş olacağı düşünülerek hastanın KCFT'si düzeldikten sonra başlanan antitüberküloz tedavisine ek sekonder antitüberküloz ilaçlarla devam edildi. Tedavisi izoniazid 1x300 mg, rifampisin 1x600 mg, ofloksasin 2x400 mg, streptomisin 1x1000 mg, etambutol 1x1500 mg şeklinde planlandı. Takiplerinde KCFT yüksekliği olmadı. Kontrol BOS incelemesinde; BOS makroskobisi ksantokromik görünümde, mikroskobisinde 60 lökosit/mm³ (%90 lenfosit ağırlıklı) saptandı. BOS biyokimyasında protein 1902 mg/dl, glukoz 25 mg/dl (EZKŞ: Eş zamanlı Kan şekeri 104 mg/dl), klor: 114 mg/dl olarak saptandı. ARB negatif saptandı, kültürlerinde üreme olmadı. En son başlanan antitüberküloz tedavinin 15. Gününde hastada görme bulanıklığı gelişti. Yapılan oftalmoskopik muayenesinde bilateral optik nörit saptanması üzerine etambutol tedavisi kesilerek yerine siklozerin 2x250 mg eklendi. Direnç testi sonuçları çıkana kadar tedaviye beşli devam edildi. Yapılan antitüberküloz ilaç duyarlılık testi sonucunda üreyen basilin verilen antibiyotiklere duyarlı olduğu tespit edildi. İzoniazid minimal inhibisyon konsantrasyon (MIK) değeri 0.1 µg/ml, streptomisin MIK 2 µg/ml, rifampisin MIK 2 µg/ml ve etambutol MIK 2 µg/ml olarak saptandı. Test sonucuna göre hastanın siklozerin tedavisi kesildi ve dörtlü ilaç tedavisine devam edildi. Mevcut tedavinin 35.gününde hastada kulak çınlaması ve baş dönmesi yakınmaları olması nedeniyle yapılan odyolojik muayenesi sonucunda şüpheli vestibüler nörit bulguları saptanması üzerine hastanın tedavisindeki streptomisin kesilerek INH+RIF+Ofloksasin şeklinde üçlü antitüberküloz ilaçla devam edildi. Takiplerinde şikayetlerinde azalma olan, genel durumu iyi olan hasta tedavisinin toplamda 66. gününde kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

Tüberküloz, ülkemizde özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda görülen bir hastalık olmakla birlikte

immunosupresyonu olan kişilerde daha sık görülmektedir. Hastalık araştırılırken akla getirilmezse kolaylıkla atlanabilir ve buna bağlı olarak tanı ve tedavi gecikirse morbidite ve mortalite oranı artar (5-7). Akciğer dışı tüberküloza bağlı organ ve sistem tutulumu özellikle immünsüpresif, HIV enfeksiyonlu, steroid kullanan, kronik böbrek yetmezliği gibi komorbid hastalığı olan hastalarda sık görülmekte ve çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Gebelik süreci (peripartum dönem), postpartum dönem ve puerperal dönemdeki genç kadınlar enfeksiyonlar açısından riskli gruplar arasında yer almaktadır (2,5-7). Gebelik sürecinin, fetusun maternal rejeksiyonunu engellemek için immünsüpresif sürecin geliştiği fizyolojik bir immünsüpresif dönem olduğu kabul edilir. Ancak postpartum dönemde immunsupresyonun ortadan kalkması ile tüberküloz semptomları açığa çıkabilir ya da mevcut semptomlar kötüleşebilir (6-10). Olgumuzda da postpartum tüberküloz menenjitin gebeliğe bağlı immünsüpresyon sonrası geliştiğini düşünmekteyiz.

Tüberküloz menenjit genellikle primer enfeksiyon sonrası ve özellikle 25-45 yaşlar arasında görülür. Klinik belirti ve bulguları çok değişkendir. Erken dönemlerde genel halsizlik, baş ağrısı, içe kapanma gibi klinik semptomlara ilerleyen haftalarda uzamış baş ağrısına eşlik eden bulantı-kusma ve konfüzyon ile birlikte ajitasyon, kişilik değişiklikleri gibi çok farklı klinik tablolar eklenebilir (11,12). Bizim olgumuzda postpartum dönemde başlayan baş ağrısı, bulantı-kusma, içe kapanma, yaygın halsizlik ve ateş yakınmaları mevcuttu ve bu nedenle gittiği birçok merkezde postpartum depresyon düşünülerek farklı tedaviler uygulanmıştı. Olgu kliniğimize kabul edildiğinde Evre 3-4 kabul edilmişti (12, 13).

Tüberküloz menenjit tanısında altın standart BOS kültüründe *M. tuberculosis*'in izole edilmesidir ancak basilin kültürde üremesi geç olduğundan erken tanıda BOS ARB pozitifliği ve polimerz zincir reaksiyonu (PZR) daha değerlidir (1,5,13,14). Bizim olgumuzda da kabulünde BOS ARB pozitifliği mevcuttu ve antitüberküloz tedavinin 20. gününde kültür pozitifliği de saptandı. Tüberküloz menenjit tedavisi pulmoner tüberküloz ile aynıdır. Daha önce tedavi almadığı bilinen hastalara klasik dörtlü antitüberküloz tedavi rejimi (INH+RIF+PZA+ETM) ile başlanabilir. Genellikle iki ay dörtlü tedavi sonrası, INH+RIF ile devam edilerek tedavi 12 aya tamamlanır. Tedavi izleminde tekrarlan LP ile BOS'taki değişiklikler izlenir (1,4,7,13). Özellikle Evre 2'nin üzerindeki olgularda prednizolon başlanması ve 4-6 hafta süreli kullanılmasının mortaliteyi ve sekel gelişimini azalttığı düşünülmektedir (12-15).

Olgumuzda başlangıçta dörtlü klasik rejim ve prednizolon başlanmıştır ancak daha sonra yan etkiler nedeniyle tedavi değişiklikleri yapılmıştır.

Sonuç olarak; tüberküloz bütün sistemleri tutabilir ve farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Postpartum ateş nedeni olarak ayırıcı tanı da göz önüne alınması gereken tüberküloz tanısı oldukça güç olup, bu nedenle de tedavide gecikmeler olabilmektedir. Özellikle ateş tek bulgu ise endometrit, tromboflebit, akut pyelonefritten ayırımı zordur. Bizim olgumuza da şikayetlerinin başlamasından sonra farklı sağlık merkezlerinde, farklı tanımlar ile değerlendirilerek çeşitli tedaviler uygulanmış, ancak şikayetlerinin 14.gününde tüberküloz menenjit tanısı konulmuştu. Bu nedenle özellikle gebelik ve postpartum dönem gibi immun sistem değişikliklerinin olduğu dönemlerde ateş, bilinç ve kişilik değişikliklerinin görüldüğü hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka tüberküloz menenjit düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Fitzgerald D, Sterling TR, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 3129-61.
2. Demir NA, Özçimen S, Ural O. İnfertilite nedeniyle izlenen bir hastada gebelik sırasında gelişen tüberküloz menenjit: Olgu sunumu. *Klinik Dergisi* 2010; 23(2): 73-5.
3. Şengöz G. Seksen iki tüberküloz menenjitli olgunun değerlendirilmesi. *Tüberk Toraks* 2005;53(1): 50-5.
4. Kennedy DH. Extrapulmonary tuberculosis. In: Ratlidge C, Stanford C, Grange J, eds. The Biology of the Mycobacteria. London: Academic press, 1989: 245-84.
5. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet*. 2002; 360(9342): 1287-92.
6. Qureshi HU, Merwat SN, Nawaz SA, et al. Predictors of inpatient mortality in 190 adult patients with tuberculous meningitis. *J Pak Med Assoc*. 2002; 52(4): 159-63.
7. Hoşoğlu S. Akciğer dışı tüberküloz olgularına yaklaşımımız nasıl olmalı? *Ankem Derg*. 2008; 22 (Suppl. 2): 82-5.
8. Covelli HD, Wilson RT. Immunologic and medical considerations in tuberculin-sensitized pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 256-9.
9. Secks G, Sargent I, Redman C. Innate immunity in pregnancy. *Immunol Today* 2000; 21: 200-1.
10. Cheng VCC, Hung IFN, Yuen KY. Two cases of peripartum tuberculosis manifested as immunorestitution disease. *Eur J Clin Infect Dis* 2003; 22(5): 313-7.

11. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(4): 603-62.
12. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculosis meningitis: A 30-year review. *Clin Infect Dis.* 1993; 17 (6): 987-94.
13. Sinner SW, Tunkel AR. Approach to the diagnosis and management of tuberculosis meningitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2002; 4(4): 324-31.
14. Doğanay M Yıldız O. Tüberküloz menenjit. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1433-40.
15. Sünbül M. Tüberküloz menenjit. In: 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu (11-14 Haziran 2003, Samsun) Kitabı. İstanbul: Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği / Toraks Derneği Samsun, 2003: 115-8.

Sorumlu Yazar: Meliha Çağla SÖNMEZER

Adres: S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

GSM: 05058923278

E-posta: caglasonmezer@hotmail.com

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, tıbbin 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 bi- limsel 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) 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 ileri sürülen 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), 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 GÜLER¹, Saniye YURT², Mehmet COŞKUN³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ 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 özetle 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 Romen 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: dnt.ortadoguyayin@gmail.com
GSM: 0554 571 56 52

İLETİŞİM: Grafik Tasarım: Başak AY
GSM: 0554 571 56 52
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.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

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL / WRITING RULES

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Scope: Ortadoğu Medical Journal is quarterly issued (March, June, September and December). The Journal accepts clinical and experimental research conducted in various fields of medicine, unique case reports, letters to the editor, and invited review articles on specific topics. Priority is given to researches and case reports on medical topics presenting regional differences in incidence and characteristics. Furthermore, national and international scientific meetings or symposiums to be held in the field of medicine are also announced via the Journal. The editor has the authority over publishing or not publishing the scientific letters written by the authors and the readers. Editor and Editorial Executive Board have the authority to directly reject a manuscript that do not meet the requirements herein, revise the manuscript themselves or return the manuscript to the author for revision.

Only unpublished manuscripts and those approved by the Editorial Board and Board of Reviewers are published in the Journal. The manuscripts submitted become eligible if two of the relevant three members of the Board of Reviewers deliver positive opinion.

Language of the Publication: The language of the journal is Turkish. The manuscript should involve an “abstract” written in English even if its language is Turkish. If, following the review process, the manuscript written in Turkish is accepted for publication, its exact translation to English may be required by the editor from the authors. For all articles involving research on human subjects, an expression indicating that the research is approved by the relevant Committee or that it is done in conformity with Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (www.wma.net/e/policy/b3.htm) should be inserted into “Method and Materials” section. It should be indicated within the manuscript that informed consent is signed by all people being involved in the research.

All of the authors are responsible for the content of the manuscripts. Ortadoğu Medical Journal does not accept any responsibility for the ideas put forward and comments made by the authors. Copyrights of the published articles remain with Ortadoğu Medical Journal. Published articles will not be re-published partly or wholly elsewhere without the **written approval of the Office of the Editor**. All authors should have actively contributed to the study.

Manuscript Formatting: The manuscript should be typed in “double-spaced” format in Times New Roman (TR) font. It should be typed in 12-point type for the Titles; 9 for the abstracts and 10 for the rest. The main text should involve the main titles below:

- **Abstract:** Structured Abstract (for researches)
- **Introduction:** It describes the background and purpose of the study supported by pertinent references
- **Materials (Patients) and Methods [for case reports: reporting the case]:**The followings are indicated: details of the clinical and technical process, study design, sample size, inclusion and exclusion criteria, materials used, data collection and analysis methods, statistical method used.
- **Findings (for researches only):** Results of the study are indicated precisely and clearly.
- **Discussion:** The results obtained are explained; relations found by other authors and their significance in terms of clinical practice are expressed.
- **Acknowledgements (if any):** Those, who contributed substantially towards the article by drafting the manuscript or making the research, may be acknowledged.
- **References:** Only essential references should be cited. All references must be numbered consecutively, in parenthesis, in the order in which they are cited in the text. When there are more than 6 authors in the study, the first 3 authors should be listed followed by “et al” (for references in Turkish, “ve ark”). Journal titles should be abbreviated in accordance with MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), and if a journal which is not indexed in Index Medicus will be cited as reference, full title of the Journal must be written. References between 15 and forty are permitted.

Structured Abstract and key words: Each manuscript should include abstracts written both in English and Turkish; the total number of words should be between 100 and 200 (for case reports and reviews: 50-100). However, the abstract (and key words in Turkish) written in Turkish is not required in case manuscripts are written in English and submitted from abroad. Abstract for researches should be structured and include the following sections: Aims, materials and methods, findings and results. There is no need to structure the abstracts for case reports and reviews.

Abstracts of the reviews should be in a format that precisely explains the main titles of the manuscript. Abstract should not include abbreviations, references and tables. There should be maximum 5 key words following this section. Key words should be written in alphabetical order and compiled from the list provided in Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus.

Abbreviations

All abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses. Abbreviations should be avoided in the title and abstract.

Units of measurement: Units of the metric system should be used.

Drugs: Generic names (trade names) of drugs should be written together with their dosing information, application methods and timing.

Numbers: Numbers between 1 and 10 should be written out in word form (ex. Five, six, seven..) and those above 10 should be written as Arabic numerals (11.13.15...). When a sentence starts with a number, it should be written out as a word (ex. Sixteen patients...).

Bacteria names: They should be abbreviated as given by the example: "Eschericia coli" can be abbreviated as such: E. coli.

Tables: A title should be provided for each table; tables should be typed on a separate sheet and numbered with Roman numerals. Titles should be placed above the tables.

Figures and photographs: All figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and have a title. Electronic versions of the figures should be submitted together with the manuscripts but as separate files in JPEG format. Authors are required to submit the originals of all figures when the manuscripts are approved to be published.

If a study involving coloured photograph or figure is approved to be published, authors are required to submit the colour printing fee. For the photographs including an image taken from a microscope, staining technique and augmentation used should be inserted in the title of the photograph.

Files of figures and photographs should be uploaded to online submission system one at a time and they should be titled preferably as "manuscriptcode_fig1.jpg"; Files names involving the names of the authors or institutions shouldn't be used.

Submission: It should be indicated in the enclosed cover letter that the text is read and approved by all authors, and the copyright will be transferred to the journal in case the manuscripts are approved to be published.

Correspondence address should be indicated at the end of the article.

Manuscripts should be sent to the address below or delivered by hand.

ADDRESS: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

www.dntortadoguyayincilik.com.tr

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

GSM: 0554 571 56 52

REFERENCES

References are consecutively numbered with Arabic numerals in parenthesis at the end of the manuscript in the order in which they are mentioned in the text.

EXAMPLE

Example	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
If the author is an institution,	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-86.
Supplemented example	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:S93-9.
Book	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Example	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
If the author(s) are Editor(ler) authors	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Author(s) and editor(s)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
If the author is an institution	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
A part from a book	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Example	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.
Conference book	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. 182-91.
In press	AU. TA. TP. In press Y.
Example	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



Metastatik kolorektal kanser tedavisinde

Kişiye özgü tedavi ile daha uzun sağkalım:¹

- Yüksek cevap oranı¹⁻⁵
- Progresyon riskinde azalma¹⁻²
- Yüksek rezeksiyon oranı^{1,5}
- Genel sağkalım avantajı¹⁻⁴

ERBITUX® kısa ürün bilgisi

Kalitatif ve kantitatif bileşim: İnfüzyon çözeltisinin her ml'si 5 mg setuksimab içerir. Her flakonda 20 mL çözelti içinde 100 mg setuksimab bulunur. Ambalajın niteliği ve içeriği: 100 mg setuksimab içeren 20 mL solüsyon, flürotek-kaglı bromobütill kauçuk tıpalı ve (alüminyum/poliopropilen) kapaklı 20 mL'lik Tip 1 cam flakonlarda satılmaktadır. Her bir kutuda 20 mL solüsyon içeren 1 flakon bulunmaktadır. **Terapötik endikasyon:** Daha önce setuksimab veya diğer anti-EGFR tedavileri kullanılmamış, ECOG performans skoru 0-1 olan, KRAS wild tip metastatik kolorektal kanserde birinci veya ikinci seri tedavide FOLFOX veya FOLFIRI kombinasyon kemoterapi rejimlerinin sadece birisi ile progresyona kadar ve skuamoz hücreli baş ve boyun kanserli hastaların tedavisinde nüks yada metastatik nazofrenks dışı baş-boyun yassı hücreli kanseri olan, ECOG performans statusu 0 ya da 1 olan hastalarda, birinci basamakta platin ve 5-Fluorourasil içeren kemoterapi rejimi ile kombine olarak birlikte kullanımı endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Tüm endikasyonlarda, ERBITUX haftada bir uygulanır. İlk doz vücut yüzey alanının her m²'si için 400 mg setuksimab'dır (400 mg/m²). İzleyen haftalarda her doz 250 mg/m²'dir. Metastatik kolorektal kanser hastalarında, ilk setuksimab infüzyonundan önce mutasyona uğramamış (doğal-tip) KRAS ekspresyonu olduğu doğrulanmalıdır. Lokal olarak ilerlemiş skuamoz hücreli baş boyun kanseri hastalarında, Setuksimab tedavisine radyasyon tedavisinden 1 hafta önce başlanması ve radyasyon tedavisinin sonuna kadar setuksimab tedavisine devam edilmesi önerilir. ERBITUX 5 mg/mL intravenöz olarak infüzyon pompasıyla, yereğemi ile damlatma [steril sodyum klorür 9 mg/mL (%0.9)] ile seyreltilmiş ya da seyreltilmemiş veya enjektör pompası yardımıyla uygulanır. Başlıca yan etkiler ve alınması gereken önlemler: Setuksimaba bağlı başlıca istenmeyen etkiler cilt reaksiyonları, hipomagnezemi, başağrısı, konjunktivit, diyare, bulantı, kusma, karaciğer enzim düzeylerinde artış, mukozit ve halsizliktir. Başlıca etkileşimleri, geçimsizlikler: Platin bazlı kemoterapi ile birlikte tedavide; şiddetli lökopeni veya şiddetli nötrojeni sıklığı artabilir. Flopirimidin infüzyonu ile birlikte kullanıldığında, tek başına kullanılan flopirimidin infüzyonuna göre, konjestif kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyak iskemik olaylar ile el-ayak sendromu (palmar-plantar eritrodizestezi) sıklığı artmıştır. Kapesitabin ve okzaliplatin (XELOX) ile kombinasyon halinde kullanıldığında, ciddi diyare sıklığı artabilir. **Kontraindikasyonlar:** ERBITUX, setuksimab'a karşı bilinen şiddetli (3. veya 4. derece) aşın duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Mutant KRAS metastatik kolorektal kanser (mKRK) olan hastalarda veya KRAS mKRK durumu bilinmeyen hastalarda ERBITUX'un okzaliplatin içeren kemoterapi ile kombinasyonu kontrendikedir. KRAS mutasyonlu tümörü bulunan veya KRAS mutasyon durumu bilinmeyen kolorektal kanser hastalarının tedavisinde Setuksimab kullanılmamalıdır. Özel kullanım uyarı ve önlemler: Hafif veya orta şiddette infüzyona bağlı reaksiyonlarda, infüzyon hızı azaltılabilir. İzleyen infüzyonların da bu azaltılmış hızla yapılması önerilir. Infüzyona bağlı şiddetli reaksiyonların gözlenmesi durumunda setuksimab tedavisi hemen ve tamamen bırakılmalıdır ve bu durum acil tedavi gerektirebilir. Düşük performans seviyesinde bulunan ve önceden kardiy pulmoner hastalığı olduğu bilinen hastalara özellikle dikkat edilmesi önerilmektedir. Setuksimabın temel yan etkisi özellikle kemoterapi ile kombinasyonda ciddi olabilen deri reaksiyonlarıdır. İkincil enfeksiyonlar için risk (ekseriyetle bakteriyel) artar ve stafilokokal soyulmuş deri sendromu, nekrotizan fasiit vakaları ve bazı durumlarda ölümcül sonuçlanan sepsis rapor edilmiştir. Hastada dayanılmaz ya da şiddetli cilt reaksiyonları gözlenirse (≥ derece 3; Genel Toksikite Kriterleri, NCI-CTC), setuksimab tedavisi durdurulmalıdır. Tedaviye sadece reaksiyonların 2. dereceye gerilemesi halinde devam edilebilir. Şayet ciddi cilt reaksiyonları ilk kez meydana gelmişse, takip eden tedavi dozunda herhangi bir değişikliğe gerek yoktur. Şiddetli cilt reaksiyonlarının ikinci ve üçüncü kez görülmesi halinde, setuksimab tedavisi tekrar durdurulmalıdır. Cilt reaksiyonlarının 2. dereceye gerilemesi halinde, tedaviye sadece azaltılmış doz (ikinci tekrardan sonra 200 mg/m² vücut yüzey alanı ve üçüncü tekrardan sonra 150 mg/m² vücut yüzey alanı) ile devam edilebilir. Serumdaki elektrolit seviyelerinin tespitinin setuksimab tedavisinden önce ve setuksimab tedavisi boyunca periyodik olarak yapılması önerilmektedir. Uygun şekilde elektrolit takviyesi önerilmektedir. Platin bazlı kemoterapi ile birlikte setuksimab tedavisi alan hastalarda febril nötrojeni, pnömöni veya sepsis gibi sonradan enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilecek şiddetli nötrojeni oluşumunda risk artışı söz konusudur. Setuksimab reçetelenirken, hastanın kardiyovasküler ve performans durumu ile flopirimidin gibi kardiyotoksik bileşimlerin birlikte kullanılması gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Setuksimab, keratit, ülseratif keratit veya ciddi göz kuruluğu öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Gebelik ve laktasyon: Gebelik kategorisi: C. Setuksimab'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda, onaylanmış endikasyonlar için setuksimab kullanımı bulunmamaktadır. **Doz aşımı ve tedavisi:** Bugüne kadar, tek doz 400 mg/m² vücut yüzey alanı üzerinde veya haftalık 250 mg/m² vücut yüzey alanı üzerinde doz uygulamalarına ait deneyimler sınırlıdır. 2. haftada bir 700 mg/m²'ye kadar olan dozlarla yapılan klinik çalışmalardaki güvenli profil, yan etkilerde tanımlananlar ile uyumludur. **Raf ömrü:** 36 ay. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** Buzdolabında saklanır (2-8°C). **Ruhsat sahibi:** Merck İlaç Etza ve Kimya A.Ş. **Rüzgarlıbağçe Mah. Kavak Sok. No: 16-18 Kavacık Ticaret Merkezi Kat: 5 PK: 34810 Kavacık - İstanbul T: +90 (216) 578 66 00 F: +90 (216) 469 09 22. Ruhsat tarihi ve numarası: 29.08.2013; 136/51. Temel Alınan KÜB Onay Tarihi: 29.08.2013. KDV dahil perakende satış fiyatı ve fiyat geçerlilik tarihi: 584,64 TL; 24.09.2013. Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.**

Referanslar: 1. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2011;29:2011-2019. 2. Ciardiello F, et al. ASCO 2014 (Abstract No. 3506). 3. Heinemann V, et al. Lancet Oncol. 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4). 4. Stintzing et al. ESMO 2014 (Abstract no. LBA11). 5. Folprecht G et al. Lancet Oncol 2010; 11: 38-47.

AFINITOR® (everolimus) tablet

VEGFR-TKI* tedavisinin başarısız olduğu ileri evre Renal Hücreli Karsinomda AFINITOR® ile PFS[†] İki Kattan Fazla Artmıştır^{1,2}

AFINITOR® tedavisi sadece 1 VEGFR-TKI tedavisinden sonra uygulandığında median PFS 5.4 aydır¹

AFINITOR®
n=205

5.4 ay

Plasebo
n=103

1.9 ay

HR=0.32, %95 GA 0.24-0.43, Log sıra testi p <0.001

RECORD-1 çalışmasının önceden planlanmış, prospektif alt analizi

* Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü – tirozin kinaz inhibitörü
† Progresyonsuz sağkalım

Referanslar: 1. Calvo E. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur J Cancer 2012;48(3):333-9. 2. Motzer RJ, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116(18):4256-65.

AFINITOR® Kısa Ürün Bilgisi

AFINITOR® 10 mg tablet. Etkin madde 10 mg everolimus, yardımcı maddeler 9.80 mg laktoz monohidrat ve 287.5 mg susuz laktoz. AFINITOR® 5 mg tablet. Etkin madde 5 mg everolimus, yardımcı maddeler 4.90 mg laktoz monohidrat ve 143.75 mg susuz laktoz. **TERAPÖTİK ENDİKASYONLARI:** AFINITOR®, hastalığı VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) hedefli tedavi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren metastatik renal hücreli karsinom (RHK) olan hastaların tedavisinde; cerrahi ya da diğer tedavi yaklaşımlarına uygun bulunmayan, son 12 ay içinde RECIST kriterlerine göre progresyon gösteren, metastatik ya da lokal ileri evrede olan, iyi diferansiyasyonlu pankreatik nöroendokrin tümör bulunan, daha önce somatostatın ve kemoterapi uygulanmış olan hastalarda endikedir. **UYGULAMA ŞEKLİ:** AFINITOR®, ya sürekli olarak açlık durumunda ya da sürekli olarak yemeklerle birlikte oral yoldan günde bir kere ve her gün aynı saatte uygulanmalıdır. Tabletleri yutmayan hastalar için AFINITOR® tablet(leri) imzeden hemen önce bir bardak suya (yaklaşık 30 ml içeren) yavaşça karıştırarak çözülmelidir. Bardak aynı hacimdeki suyla çalkalanmalı ve bu su tüm dozun tamamen yutulmasını sağlamak üzere içilmelidir. **POZOLOJİ/UYGULAMA SIKLIĞI VE SÜRESİ:** Erşkinlerde önerilen doz günde bir defa 10 mg'dır. Tedavi klinik yarar gözlemlendiği sürece ya da kabul edilemez bir toksisite meydana gelene kadar devam ettirilmelidir. Sıddetli ve/veya tolere edilemeyen şüpheli advers reaksiyonların görüldüğü durumlarda doz değişikliği yapılabilir. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Düzenli olarak böbrek fonksiyonunun takibi önerilmektedir. Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh sınıfı A), önerilen doz günde 7.5 mg'dır. Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh sınıfı B), önerilen doz günde 5 mg'dır. Sıddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıfı C) olan hastalarda önerilmemektedir. Beklenen faydandan risklere ağır bastığı durumlarda günlük 2.5 mg doz aşılmalıdır. Tedavi sırasında hastanın hepatic durumu (Child-Pugh sınıfı) değişirse doz ayarlaması yapılmalıdır. Pediyatrik hastalarda ve adolesanlarda güvenlilik ve etkinlik çalışmalarının yeterliliği nedeniyle önerilmemektedir. Geriyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekmez. **KONTRENDİKASYONLARI:** AFINITOR®, etken madde (everolimus), diğer rapamisin türevleri ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **ÖZEL KULLANIM UYARILARI/ÖNEMLERİ:** Buluşu olmayan pnömni, AFINITOR®'de dahil olmak üzere rapamisin türevlerinin bilinen bir sınıf etkisidir. Enfeksiyöz olmayan pnömni (interstisyel akciğer hastalığı da dahil) AFINITOR® kullanan hastaların %12'sinde tanımlanmıştır. Bazı vakalar şiddetli olup, nadir durumlarda ölümcül bir sonuç gözlemlenmiştir. Hastaların yeni ya da kötüleşen akciğer semptomlarını acilen bildirmesi gerekmektedir. Semptomlar orta şiddetteyse, iyileşme sağlanana kadar tedavisi ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir. Önceden var olan enfeksiyonlar, AFINITOR® ile tedavie başlamadan önce uygun şekilde tedavi edilmeli ve kontrol altına alınmalıdır. Semptomlar orta şiddetteyse, iyileşme sağlanana kadar tedavisi ara verilmesi düşünülmelidir. Semptomların şiddetli olduğu vakalarda (derece 3 veya 4) AFINITOR® tedavisi durdurulmalıdır; klinik semptomlar çözümlene kadar kortikosteroid kullanımı düşünülebilir. Bireysel klinik koşullara bağlı olarak, daha önce uygulanan dozdaki yaklaşık %50 daha düşük günlük dozda olmak üzere AFINITOR® tedavisine yeniden başlanabilir. AFINITOR®'un immünosupresif özellikleri, hastaları bakteriyel, fungal, viral veya protozoal enfeksiyona (tırsatıcı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar da dahil) yakın hale getirebilir. AFINITOR® tedavisi uygulanan hastalarda, pnömni, diğer bakteriyel enfeksiyonlar ve invazif fungal enfeksiyonlar (aspergilloz ya da kandidiyaz) ve Hepatit B virüsünün reaktivasyonu da dahil olan viral enfeksiyonlar gibi lokalize ve sistemik enfeksiyonlar gözlemlenmiştir. AFINITOR® kullanırken enfeksiyon semptom ve belirtilerine dikkat edilmeli ve tanı konulursa derhal uygun tedavi hızlı bir şekilde başlanmalıdır. AFINITOR® ile tedavie ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir. Önceden var olan enfeksiyonlar, AFINITOR® ile tedavie başlamadan önce uygun şekilde tedavi edilmeli ve tam olarak iyileşmelidir. Everolimus kullanımında, anafaksi, dispne, yüzde ve boynunda ani kızamık, göğüs ağrısı veya anjiyödem (şim, solunum fonksiyon bozukluğu ile veya solunum fonksiyon bozukluğu olmaksızın hava yollarının veya dilin şişmesi) içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan semptomlarla kendini gösteren aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir. AFINITOR® ile tedavi edilen hastalarda ağzı ıslatma, stomati ve oral mukozit gözlemlenmiştir. Ayrıca bazılan ölümcül olan böbrek yetmezliği (akut böbrek yetmezliği dahil), serum kreatinin düzeyinde genellikle hafif şiddette yükselme ve proteinüri vakaları gözlemlenmiştir. Bu nedenle özellikle böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyecek ek risk faktörleri olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının takibi önerilmektedir. AFINITOR® ile tedavi edilen hastalarda pulmoner emboli bildirilmiş ve acil bir güvencilik izlemi olarak değerlendirilmiştir. Fungal enfeksiyon tanısı konulmadıkça antifungal ajanlardan kaçınılmalıdır. AFINITOR® tedavisi başlamadan önce optimal glikemik kontrol sağlanmalıdır. **Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim:** Everolimus tedavisinde, sitokrom P450 ve P-gp'yi etkilediği bilinen geyfurt, geyfurt suyu, tropikal yulduz meyva, turung (Seville orange) ve CYP3A4 veya P-gp'yi etkileyen diğer jyocektörlerden kaçınılmalıdır. AFINITOR® ile yapılan tedavi sırasında canlı aşıların kullanılmamasından kaçınılmalıdır. **GEBELİK VE LAKTASYONDA KULLANIMI:** Gebelik kategorisi D'dir. Everolimus insan sütüyle atıldığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, everolimusun sütle atıldığını göstermektedir. AFINITOR® kullanan kadınlara, bu nedenle bebeklerini emzirmemelidir. **İSTEMEMEYEN ETKİLER:** En yaygın 3. ve 4. derece advers reaksiyonları (en az 1 faz III çalışmada insidans %2) anemi, yorgunluk, diyare, enfeksiyonlar, stomati, hipertansiyon, trombotosipeni, lenfopeni, nötropeni, hipofosfatem, hiperkolesterolem, diabetes mellitus ve pnömni olduğu bildirilmiştir. **DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ:** İnsanda doz aşımına ilişkin bildirilen veriler son derece sınırlıdır. 70 mg'a kadar tekli dozların kabul edilebilir bir akut tolere edilebilirlik ortaya koyduğu gösterilmiştir. Tüm doz aşımı vakalarında, destekleyici genel önlemler alınmalıdır. **RAF ÖMRÜ:** 36 aydır. **SAKLAMAYA YÖNELİK ÖZEL TEDBİRLER:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. **AMBALAJIN NİTELİĞİ VE İÇERİĞİ:** PAAL/PVC blisterler. Ambalaj büyüklüğü: 30, 60 ve 90 tablet içeren blister ambalaj. **RUHSAT SAHİBİ:** Novartis Ürünleri 34912 Kurköy-İstanbul. Tel: 0 216 560 10 00 Faks: 0 216 462 64 08. **RUHSAT NUMARASI:** AFINITOR® 5 mg Tablet: 130.71, AFINITOR® 10 mg Tablet: 130.70. **İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:** 21.01.2011 / - **PERAKENDE SATIŞ FİYATI (KDV dahil):** AFINITOR® 10 mg 30 tablet, 8.035,88 TL (24.02.2015), AFINITOR® 5 mg 30 tablet, 4.390,32 TL (27.05.2014). **KÜB ÜN YENİLEME TARİHİ:** 14.12.2013



mHRPK tedavisinde ÇOK GEÇ OLMADAN

JEVTANA®
(kabazitaksel)



Hastanızın performans durumu uygunken kemoterapi kullanma şansını kaybetmeyin.

De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; for the TROPIC Investigators. Lancet 2010;376(9747):1147-1154

JEVTANA 60 mg/ 1.5 ml İnfüzyonluk Konsantrte Çözelti ve Çözütü: Her 1.5 ml İnfüzyonluk Konsantrte Çözelti 60 mg kabazitaksel içerir. Çözütünün tamamı ile seyreltilmesi sonrasında, çözeltinin kabazitaksel konsantrasyonu 10 mg/ml'dir. Endikasyonlar: Hormonal tedaviye ve sonrasında desteksel temelli kemoterapiye dirençli olan metastatik hastalıkta, progresyonun PSA ve görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği performans durumu ECOG:0-1 olan, metastatik prostat kanserli hastalarda prednizolon ile kombine olarak kullanılması endikedir. **Kontrendikasyonları:** Kabazitaksele, diğer laksanlara veya polisorbat 80 dahil ilacın formülasyonunda bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık öyküsü, nötrofil sayısının < 1500/mm³ olması, hepatik yelmelik, aynı anda sarı humma aşısı ile bağışıklama **Uyarılar/Önemler:** Tüm hastalara, kabazitaksel infüzyonuna başlamadan önce aşırı duyarlılık reaksiyonları için premedikasyon yapılmalıdır. Özellikle ilk ve ikinci infüzyon sırasında olmak üzere hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Hipersensitivite reaksiyonları kabazitaksel infüzyonuna başlamasından sonra birkaç dakika içinde meydana gelebilir. Hipotansiyon ve bronkospazm tedavisi için uygun koşullar ve ekipman hazır bulunmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir ve yaygın döküntü/eritem, hipotansiyon ve bronkospazmi içerebilir. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kabazitaksel infüzyonu hemen kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen hastalarda JEVTANA tedavisi kesilmelidir. Kabazitakselin plazma konsantrasyonları (febril nötropeni), uzamış nötropeni veya nötropenik infüzyon riskinin düşürülmesi için profilaktik G-CSF olabilir. Klinik özelliğinden, açısından yüksek riskli olan (<65 yaş, zayıf performans düzeyi, önceden geçirilmiş febril nötropeni, önceden yapılan yaygın radyasyon uygulamaları, zayıf beslenme düzeyi veya eşlik eden diğer ciddi hastalıklar) ve bu özellikleri nedeniyle uzamış nötropeninin komplikasyonlarına daha yatkın olan hastalarda, G-CSF ile primer profilaksi düşünilmelidir. Nötropeni kabazitaksel tedavisinde görülen en yaygın advers reaksiyondur. İlk siklus boyunca haftalık olarak ve daha sonraki siklusların başında tam kan sayımının izlenmesi gerekir; buna göre gerektiğinde doz ayarlaması yapılır. Febril nötropeni ya da uygun tedaviye karşın uzamış nötropeni durumunda doz azaltılmalıdır. Ancak hastanın nötrofil sayısı 1500/mm³ ve üzerine çıktığında tedaviye tekrar başlanır. Kabazitaksel uygulamasının ardından diyare gelişen hastalar, yaygın kullanılan anti-diyareik ilaçlarla tedavi edilmelidir. Hastanın rehidrasyonu için uygun önlemler alınmalıdır. Diyare, önceden abdominal pelvik radyasyon uygulaması olan hastalarda daha sık görülebilir. Dehidrasyon 65 yaş ve üzerindeki hastalarda daha siktir. Hastaların rehidrasyonu ve başta potasyum olmak üzere, serum elektrolit düzeylerinin takibi ve düzeltilmesi için gereken önlemler alınmalıdır. Derece ≥3 diyarede tedavinin ertelenmesi ya da doz azaltılması gerekebilir. Bulantı ve kusması olan hastalar yaygın kullanılan antiemetiklerle tedavi edilebilir. Kabazitaksel alan hastalarda, periferik nöropati, periferik duysal nöropati ve periferik motor nöropati olguları bildirilmiştir. Kabazitaksel tedavisi alan hastalar, ağrı, yama, karıncağrı, uyuşma veya kuvvetsizlik gibi nöropati semptomlarının gelişmesi halinde, tedaviye devam etmeden önce doktorlarını bu durum hakkında bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Nöropatinin varlığı veya ilerleyip ilerlemediği, her tedaviden önce hekim tarafından değerlendirilmelidir. Tedavi, semptomlar düzeline kadar ertelenmelidir. Peristaltik derece ≥2 periferik nöropatide, kabazitaksel dozu 25 mg/m² den 20 mg/m² ye düşürülmelidir. Sepsis, diyareye bağlı ciddi dehidrasyon, kusma ve obstrüktif üropati ile ilişkili renal bozukluklar bildirilmiştir. Tedavi, semptomları düzeline kadar ertelenmelidir. Peristaltik derece ≥2 periferik nöropatide, nedenin saplanması için uygun önlemler alınmalı ve gözlenmesi durumunda hasta yoğun biçimde tedavi edilmelidir. Böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Kabazitaksel tedavi sırasında yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Hastalar, günlük idrar çıkışında anlamlı bir değişiklik olması halinde bu durumu hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Serum kreatinin, başlangıçta, her kan sayımında ve hastanın idrar çıkışında bir değişiklik olduğunda ölçülmelidir. Kabazitaksel tedavi ≥ Evre 3 CTCAE 4.0 böbrek yetmezliği gelişmesi halinde kesilmelidir. En sık taşikardi ve atriyal fibrilasyon olmak üzere, kardiyak aritmiler bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda (≥65 yaş) nötropeni veya febril nötropeni dahil olmak üzere bazı advers reaksiyonlar daha fazla görülebilir. JEVTANA tedavisi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Kabazitaksel büyük oranda karaciğerde metabolize edilir ve karaciğer yetmezliği, kabazitaksel konsantrasyonlarını artırabilir. Hemogloblin düzeyi <10 g/dl olan hastalarda dikkatli olunmalı ve klinik olarak gereken uygun önlemler alınmalıdır. Kabazitakselin plazma konsantrasyonlarını yükseltebileceklerinden, güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulamasından kaçınılmalıdır. Kabazitakselin plazma konsantrasyonlarını düşürebileceklerinden, güçlü CYP3A4 indükteleyicilerinin birlikte uygulamasından kaçınılmalıdır. Çözütü 14 ml bira veya 6 ml sarımsak esenliği içeren ortama eklenmelidir. Karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi hastalığı olan yüksek riskli hastalarda dikkatli olunmalıdır. Kabazitaksel, güvenlilik profili temelinde yorgunluk ve baş dönmesiyle ilişkilendirilmiştir. Araç ve makine kullanma yeteneğini orta derecede etkileyebilir. **İzlenimden Etkileri:** Prednizolon ya da prednizolon ile kombine olarak kullanılan ilaçlar, kabazitakselin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. **İlaç Etkileşimleri:** Etkileşim çalışması yapılmamıştır. İn vitro çalışmalar kabazitakselin esas olarak CYP3A4 (%80-90) enzimine bağımlı olarak metabolize olduğunu ve CYP3A4 enzimini inhibe ettiğini göstermiştir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itraconazol, klaritromisin, atazanavir, indinavir, nefazodon, neflinavir, ritonavir, telitromisin, vorikonazol) kabazitaksel konsantrasyonlarını artırması beklenir. Bu nedenle, güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. CYP3A4'nin orta derecedeki inhibitörleriyle birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Kabazitakselin esas olarak CYP3A4 tarafından metabolize edildiğinden, güçlü CYP3A4 indükteleyicilerinin (örn. fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) kabazitaksel konsantrasyonlarını azaltması beklenir. Bu nedenle, güçlü CYP3A4 indükteleyicilerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Buna ek olarak, hastaların St. John's Wort (Sarı kantaron) kullanımından da kaçınılmalıdır. Kemoterapötik ajanlarla bağışıklığı zayıflamış olan hastalara canlı veya canlı-atenüe asılardan uygulaması ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara yol açabilir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** JEVTANA kullanımı sitotoksik uygulamasında uzmanlaşmış birimlerde ve antineoplastik kemoterapi kullanımında deneyimli bir hekimin gözetiminde yürütülmelidir. Hipotansiyon ve bronkospazm gibi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisine yönelik uygun koşullar ve ekipman hazır bulundurulmalıdır. Önerilen JEVTANA dozu 25 mg/m² olup, tedavi boyunca günde 10 mg prednizolon ya da prednizolon kombinasyonu ile birlikte, 3 hafta aralıklarla 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır. Hipersensitivite riskini ve şiddetini azaltmak amacıyla her JEVTANA uygulamasından en az 30 dakika önce intravenöz antihistaminik, kortikosteroid ve H2 antagonisti ile premedikasyon rejimi uygulanmalıdır. Antiemetik profilaksi önerilir; oral ya da gerektiğinde intravenöz olarak uygulanabilir. Böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların önüne geçmek için, tedavi süresince hastada yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. G-CSF dahil uygun tedaviye karşın uzamış derece ≥3 nötropeni (> 1 hafta), febril nötropeni veya nötropenik enfeksiyon, derece ≥3 diyare veya uygun tedavi, sıvı ve elektrolit replasmanına karşın devam eden diyare, derece ≥2 periferik nöropati görülen hastalarda hastalarda doz ayarlaması yapılmamıştır. İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanmasında iki basamaklı seyrelme işlemi aseptik koşullarda yürütülmelidir. PVC infüzyon kapları ve polietilen infüzyon setleri kullanılmalıdır. Uygulama sırasında 0.22 µm lı dahili filtre kullanılması önerilmektedir. İnfüzyon çözeltisi kristalleşirse çözelti kullanılmamalı ve atılmalıdır. **Doz Aşımı:** Kemik iliği baskılanması ve gastrointestinal bozukluklar gibi advers reaksiyon alevlenmesi gözlemlenmiştir. Hasta özel bir birime alınmalı ve yakından izlenmelidir. Hemen tıbbi yardım alınmalıdır. Diğer uygun semptomatik önlemler alınmalıdır. Raf ömrü: Aclonimus İlaçları: 3 yıl (30°C'nin altındaki oda sıcaklığı) Ruhsat sahibi: Sanofi Avenis İlaçları Ltd. Şti. Büyükdere Caddesi No:193 Levent 34394 - İstanbul Tel: (0212) 339 10 00. Fiyatı: Perakende satış fiyatı: 9,629.11 TL (KDV Dahil, Onay Tarihi:07.08.2014). Ruhsat tarihi ve No: 13.02.2013 - 135/5. Detaylı bilgi için firmamıza başvurunuz. Recete ile satılır. KÜB Onayı: 13/02/2013 KÜB Özeti: 24/05/2013

SANOİ ONKOLOJİ



“Çözüm Ortağınız”

(0 312) 315 15 86

- Ortopedi Ürünleri
- Fizik Tedavi Ürünleri
- Tıbbi Sarf Malzemeleri
- Ameliyathane Malzemeleri
- Kişisel Bakım ve Sağlık Ürünleri
- Tıbbi Destek Ürünleri
- Hasta Bakım Malzemeleri
- Anne ve Bebek Sağlığı Ürünleri
- Sporcu Sağlığı Ürünleri
- Tıbbi Cihaz Kablo ve Aksesuarları
- Solunum Destek Ürünleri
- Tekerlekli Sandalyeler
- Yara Bakım Ürünleri
- Aile Hekimliği Malzemeleri
- İlk Yardım Ürünleri
- Tüm Medikal Malzemeler

Tel: (0 312) 315 15 86 Gsm: 0 533 123 30 83

Adres: İvedik cad. No: 338 / 4

E-posta: bomedmedikal@gmail.com

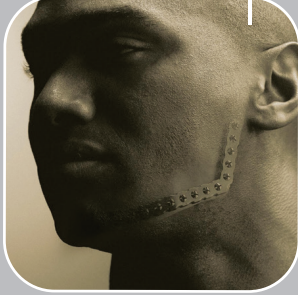


TMJ Temporo
Mandibular Joint

Lorenz®
Plating System
Mandible

Lorenz®
Plating System
LactoSorb®

Lorenz®
Plating System
Midface

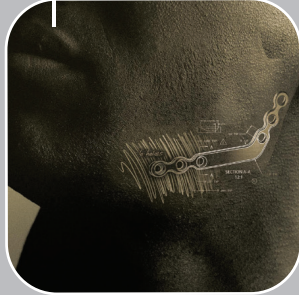


Blue Device



Lorenz®
Plating System
TraumaOne™

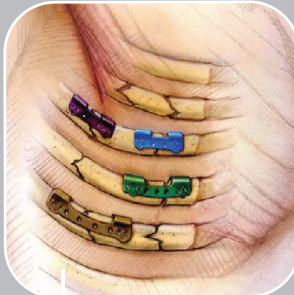
Rapid
Response



OnPoint™
Temporomandibular
Scopy System



Sternalock
Rigid Sternal
System



Ribloc
Rib Fracture
Plating System



Pectus Bar
Pectus
Excavatum
Carinatum
Correction

BIOMET
MICROFIXATION
Anticipate. Innovate.™

W. LORENZ
SURGICAL

Türkiye Genel Distribütörü



turkmed
İSTANBUL

www.turkmed.com