



Türk

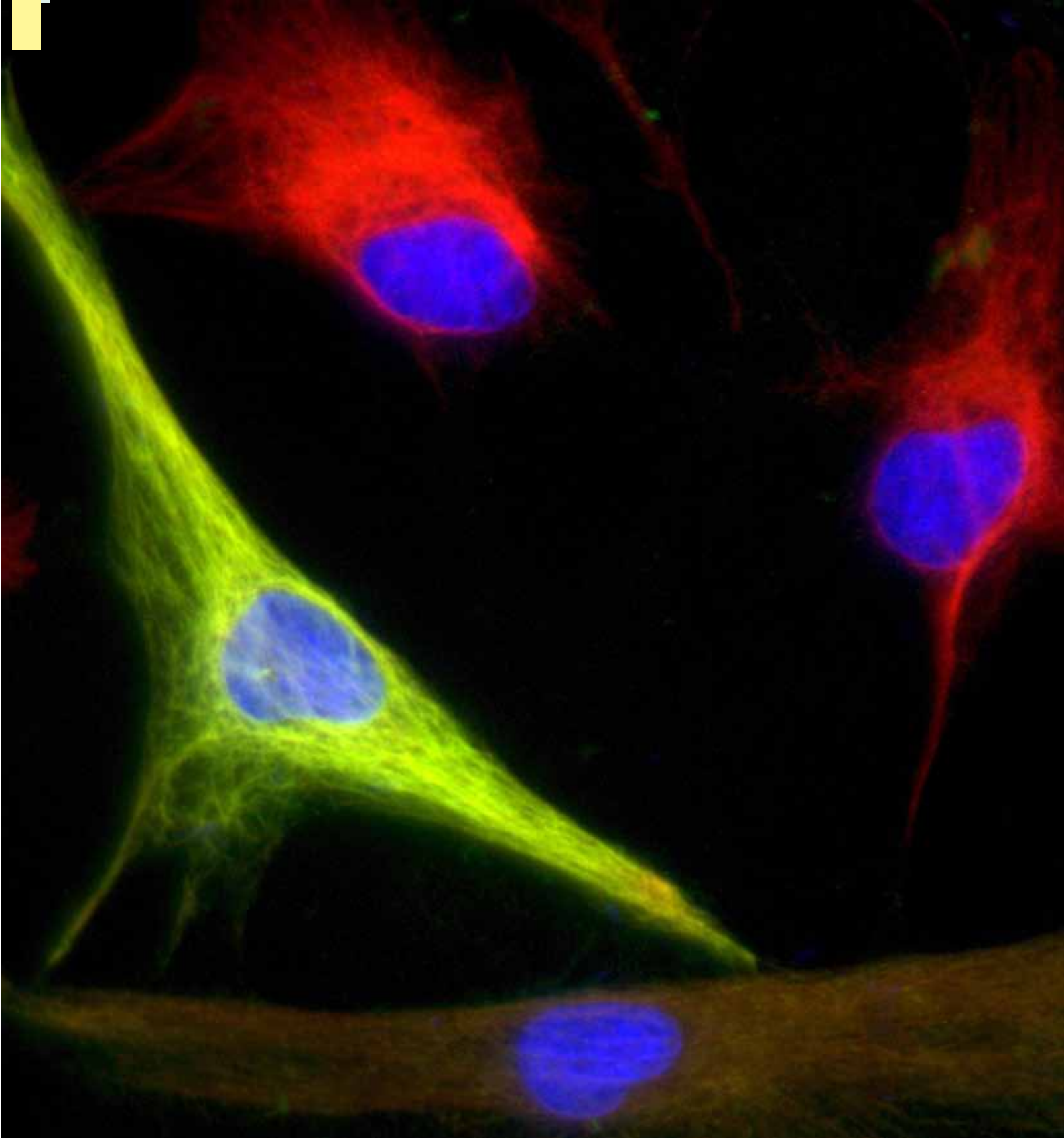
Klinik Laboratuvar

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY Dergisi

6 Ayda Bir Yayınlanan Bilimsel Tıp Dergisi

ISSN: 1309-7237

Aralık 2013 Cilt:4 Sayı:2





TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ - TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

ARALIK 2013 CİLT: 4 SAYI: 2 DECEMBER 2013 VOLUME: 4 ISSUE: 2

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 40 TL

ONURSAL EDITÖR / HONORARY EDITOR : Op. Dr. Sadi KAYA

BAŞ EDITÖR / EDITOR IN-CHIEF : Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDITÖR/EDITOR : Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ

EDITÖR YARDIMCISI/CO EDITOR : Doç. Dr. Salih CESUR
Mik. Dr. İsmail CEYHAN

BÖLÜM EDITÖRLERİ VE YARDIMCILARI - SECTION EDITORS & SECTION CO-EDITORS

Biyokimya ve Klinik Biyokimya (Tıbbi Biyokimya)

Doç. Dr. Doğan YÜCEL Doç. Dr. Metin YILDIRIMKAYA

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji (Tıbbi Mikrobiyoloji)

Prof. Dr. Nuri KIRAZ Uz. Dr. Metin ÖZSOY

Patoloji

Doç. Dr. Hüseyin ÜSTÜN Uz. Dr. Muzaffer ÇAYDERE

Radyoloji

Prof. Dr. Sedat IŞIK Prof. Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU

Nükleer Tıp

Prof. Dr. Nahide GÖKÇORA Prof. Dr. Metin KIR

Toksikoloji

Prof. Dr. Hamit HANCI Uz. Dr. Selçuk YAKIŞTIRAN

İmtiyaz Sahibi : DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş. adına Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör : Uğur C. SEVİM

Sorumlu Yazı İşl. Müd.: Dr. İsmail CEYHAN

Genel Müdür : Aslı ÇALIŞKAN

Yayına Hazırlayan : DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

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

www.dntortadoguyayincilik.com • e-posta: bilgi@ dntortadoguyayincilik.com

Baskı : Ateş Basım Hizmetleri Tel: 341 42 88

TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ



TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

DANIŞMA KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr. Yetkin AĞAÇKIRAN

Dr. Hüseyin AKAN

Dr. Yasemin AKÇAY

Dr. Recep AKDUR

Dr. Nevzat ALKAN

Dr. Murat ALPER

Dr. Mustafa ALTINDİŞ

Dr. Tülin ARAS

Dr. Nurettin ARDIÇ

Dr. Murat ARGON

Dr. Diler ASLAN

Dr. Gönül ASLAN

Dr. Rajae El AOUAD

Dr. Faruk AYDIN

Dr. Bahar BOYDAK

Dr. Hürrem BODUR

Dr. Salih CENGİZ

Dr. Namık DELİBAŞ

Dr. Dilaver DEMİREL

Dr. Ahmet DOSTBİL

Dr. İlker DURAK

Dr. Rıza DURMAZ

Dr. Salim DEMİRCİ

Dr. Kaya EMERK

Dr. Özcan EREL

Dr. Mikhail EROPKIN

Dr. Mustafa ERTEK

Dr. Mehmet ERYILMAZ

Dr. Lanfranco FATTORINI

Dr. Paşa GÖKTAŞ

Dr. Zeynep GÜLAY

Dr. Fezullah GÜMÜŞLÜ

Dr. Murat GÜNAYDIN

Dr. Selim GÜNGÖR

Dr. Nezahat GÜRLER

Dr. Adalat HASANOV

Dr. Mustafa İLHAN

Dr. Seyed Mohammad JAZAYERİ

Dr. Arzu KANIK

Dr. Lale KARABIYIK

Dr. Nevzat KARABULUT

Dr. Alp KARADEMİR

Dr. İbrahim KARAHAN

Dr. Uğur KAŞAR

Dr. Muhammad Amanullah KHAN

Dr. Mehmet KOÇ

Dr. Suha KOPARAL

Dr. Meliha KORKMAZ

Dr. Altay Suroy KOSOVA

Dr. Mustafa KULA

Dr. Sezin KULAÇOĞLU

Dr. Halil KURT

Dr. Özlem KÜÇÜK

Dr. Yahya LALELİ

Dr. Candan MEMİŞ

Dr. Sayoki G. MFINANGA

Dr. Jamal MUSAYEV

Dr. Elmas ÖĞÜŞ

Dr. Hamdi ÖĞÜŞ

Dr. Yusuf ÖZBEL

Dr. Şeref ÖZKARA

Dr. Figen ÖZTÜRK

Dr. Eşref PAŞAOĞLU

Dr. Janusz Tadeusz PAWESKA

Dr. İrfan PEKSOY

Dr. Azis PLOLLZHANI

Dr. Pathom SAWANPANYALERT

Dr. Selda SEÇKİN

Dr. Işıl SOYUER

Dr. Nedim SULTAN

Dr. Kadirhan SUNGUROĞLU

Dr. Ahmet TUTUŞ

Dr. Gülnur TARHAN

Dr. Fikriye URAS

Dr. Neşe Nur USER

Dr. Alp USUBÜTÜN

Dr. Ramazan UZUN

Dr. Selçuk YAKIŞTIRAN

Dr. Nezih YILMAZ

Dr. Namık DELİBAŞ

İÇİNDEKİLER

INDEX

BAŞ EDITÖRDEN

Orjinal Araştırma / Original Article

Tifolu Hastalarda Serum Neopterin Düzeyleri103

Serum Neopterin Levels In Patients With Enteric Fever

Hasan KARSEN, Hasan IRMAK, Salih CESUR, Zeliha Tufan KOÇAK, Ali Pekcan DEMİRÖZ, Sami KINIKLI, Mehmet BAYRAKTAR

Üriner Escherichia Coli İzolatlarının Fosfomisin Trometamole ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları.....107

Susceptibility of Fosfomycin Trometamol And Some Other Antibiotics Against Urinary Escherichia Coli Strain

Zeynep DANSUK, Oğuz Alp GÜRBÜZ, Gül ERDEM, Nalan APAYDIN

Polikliniğe Başvuran Üriner Sistem İnfeksiyonu Olan Hastalarının İrdelenmesi.....111

Evaluation of Patients With Urinary Tract Infection Admitted to Outpatient Clinic

Metin ÖZSOY, Kemal OSKAY, Özlem KURT

Derleme / Rewiev

Monoklonal Antikorlar İle Radyoimmünoterapi.....115

Radyoimmunotherapy With Monoclonal Antibody

Salih Sinan GÜLTEKİN, Mustafa ALTINBAŞ

Acil Hipertansiyon ve Hipertansif Krizde Tedavi Stratejileri123

Hypertensive Emergency And Treatment Strateies of Hypertensive Crisis

Ramazan COŞAR, Serap BİBEROĞLU, Aydın ÇİFCİ

Vaka Sunumu / Case Report

Ampisilin - Sulbaktam Tedavisi Sonrasında Steven-Johnson Sendromu Gelişen Olguda E.coli Sepsisi.....127

E. coli Sepsis In a Patient Developing Stevens - Johnson Syndrome After Ampicillin Sulbactam Treatment

Salih CESUR, Nilgün ALTIN, Göknur YAPAR TOROS, Ethem ÇELİK, Sani Namık MURAT, Kamer KOLDAŞ,

Gülkan SOLGUN³, İrfan ŞENCAN², Sami KINIKLI¹

Instructions



Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

Baş Editör

Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim Araştırma Hastanesi
Medikal Onkoloji Klinik Şefi

BAŞ EDİTÖRDEN

Değerli Okurlarımız,

Türk Klinik Laboratuvar Dergisinin Aralık 2013 sayısı ile karşınızdayız.

Bu baskımızda sizlere 3 adet orijinal araştırma makalesi, 2 adet derleme ve 1 adet vaka sunumu takdim ediyoruz. Makaleler Mikrobiyoloji-İnfeksiyon Hastalıkları bölümünden iletildi. Derlemenin birisi Nükleer Tıp ve Tıbbi Onkoloji ortak yayınıdır. Diğer derleme İç Hastalıkları ve Acil Tıp bölümünden bize ulaştırıldı. Vaka sunumu Mikrobiyoloji bölümüne aittir.

Çalışmaları beğeni ile okuyup değerlendireceğinizi umuyoruz.

Dergimizde yayınlanan makaleler ve olgu sunumları için görüşlerinizi, kritiklerinizi, lehte ve aleyhte aldığınız çalışma sonuçlarını veya katılmış literatür bilgilerini bize yazabilirsiniz (Editöre Mektup şeklinde).

Dergimizin kapsamına giren alanlarda yapacağınız orijinal araştırmaları ve ilginç gördüğünüz vakaları bizlerle paylaşmanız üzere paylaşırsanız bundan ancak mutluluk duyarız.

Dergimizin kapsamına giren Bölümler;

- Mikrobiyoloji
- İnfeksiyon Hastalıkları
- Biyokimya
- Patoloji – Sitoloji
- Tanısal Radyoloji
- Girişimsel Radyoloji
- Nükleer Tıp

Diğer bölümlerden de laboratuvar çalışmaları Dergimizin ilgi alanındadır.

Yazılarınız “Orijinal araştırma makalesi”, “Teknik Yazı” ve “Vaka takdimi” şeklinde düzenlenip yayınlanmak üzere Dergimize on-line olarak gönderilebilir.

Gelecek sayılarda buluşmak dileği ile herkese sağlık, mutluluk ve çalışmalarda başarılar dilerim.

Sevgiyle kalın !

Saygılarımla.

Prof Dr Mustafa ALTINBAŞ

Tifolu Hastalarda Serum Neopterin Düzeyleri

Serum Neopterin Levels In Patients With Enteric Fever

Hasan KARSEN¹, Hasan IRMAK², Salih CESUR³, Zeliha Tufan KOÇAK⁴, Ali Pekcan DEMİRÖZ³, Sami KINIKLI³, Mehmet BAYRAKTAR¹

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

² Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı, ANKARA

³ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

⁴ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

Geliş Tarihi: 30.06.2013

Kabul Tarihi: 20.12.2013

Özet

Amaç: Çeşitli vücut sıvılarında neopterin konsantrasyonunun belirlenmesi T lenfosit ve makrofajların rol oynadığı enfeksiyon hastalıklarının tanısında ve tedavinin takibinde kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı, enterik ateşte tanısal gösterge olarak serum neopterin düzeylerinin rolünün değerlendirilmesiydi.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya 48 enterik ateş ve 48 sağlıklı gönüllü alındı. Kan örnekleri hastalardan hastalığın 2. haftasında, kontrol grubundan ise herhangi bir zamanda alındı.

Serum neopterin düzeyleri ELISA yöntemiyle üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

Bulgular: Enterik ateşli hastalarda ortalama neopterin düzeyleri , sağlıklı bireylerden daha yüksek bulundu. Ayrıca, kan veya dışkı kültürü pozitifliği ile neopterin düzeyi arasında ilişki saptandı.

Sonuç: Serum neopterin düzeyleri enterik ateşli hastaların tanısında kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Salmonella enfeksiyonları, enterik ateş, neopterin

Abstract

Aim: Determination of neopterin concentrations in various body fluids can be used as diagnosis and follow up the treatment in a variety of infectious diseases in which T lymphocytes and macrophages are involved. The aim of this study is to assess the role of serum neopterin levels as a diagnostic marker in enteric fever.

Material and Methods : Forty-eight patients with enteric fever and 48 healthy subjects were included in the study.

Blood samples were collected from the patients, in the second week of the disease, and healthy controls. Neopterin in serum was measured by ELISA according to manufacturer.

Results: Mean neopterin levels were 65.96 ± 29.19 nmol/L in patients with enteric fever and 4.27 ± 4.09 nmol/L in healthy subjects ($p < 0.001$). Serum neopterin levels were found to be significantly higher in patients with enteric fever compared with healthy controls. Beside this, an association with culture positivity either blood or stool and neopterin levels was observed.

Conclusions: Serum neopterin levels can be useful in diagnosis of patients with enteric fever. This is the first report of investigation of neopterin levels in enteric fever. Further controlled studies are needed whether serum neopterin levels can be used in the follow-up of enteric fever.

Keywords: Salmonella infections, enteric fever, neopterin.

Introduction

Neopterin, a marker of cellular immune activation, is produced by macrophages, monocytes and endothelial cells after induction by interferon gamma that is secreted by T lymphocytes. Chemically, neopterin is a pyrazino-pyrimidine derivative, namely, 2-amino-4-hydroxy-6-(D-erythro-1', 2', 3'- trihydroxypropyl)-pteridine. Biosynthetically, neopterin derives from guanosine triphosphate (GTP) (1). Neopterin is elevated in viral infections like HIV (2), dengue virus infection (3); bacterial infections like tuberculosis (4, 5) and brucellosis (6); chronic renal diseases (7,8); autoimmune diseases and sickle cell disease (1,9).

Human monocytes and macrophages appear to constitute the most relevant source of neopterin. Determination of neopterin concentration in human body fluids such as serum, urine, cerebrospinal fluid and pleural fluid allows a useful tool to monitor diseases associated with the activation of cell-mediated immunity (1). In daily clinical routine, advantageously only the more stable neopterin is being quantified (1).

Enteric fever is a Salmonella infection with multiorgan involvement that is characterized by prolonged fever; sustained bloodstream infection; profound hypertrophy and activation of the reticuloendothelial system; metastatic infection and immunologic complications such as immune complex deposition, leading to multiorgan dysfunction. Most cases of enteric fever are caused by Salmonella typhi (S. typhi) and the paratyphoid strains (S. paratyphi A, S. schottmülleri, and S. hirschfeldii) (10). The microorganism is an intracellular pathogen like Listeria, Brucella and Mycobacterium tuberculosis. The host immun response to Salmonella infection is largely spesific to serotype that causes the infection. Evidence suggests that the immunity is dependent on both humoral and cellular immun response (11). The purpose of this study was to determine and compare the serum neopterin levels in patients with enteric fever and healthy subjects.

Material and Methods

This study was carried out from January 2000 and December 2003 in the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of the Faculty of Medicine, Van Yuzuncu Yıl University.

Forty-eight patients with enteric fever, (22 females, 26 males) and 48 healthy subjects (19 females, 29 males) were included in the study. Diagnosis of enteric fever was made by either blood or stool culture, or by clinical findings with seropositivity. The patients who had concurrent infection, malignity, autoimmune disease, surgical intervention or recent blood transfusion were excluded.

Blood samples were collected in the first week of the disease for patients and healthy controls. Serum was seperated and stored at -20 °C until use. Neopterin in serum was measured by ELISA according to the protocol of manufacturer (IBL, Hamburg, Germany). Neopterin serum level below 10 nmol/L was accepted as normal. Serum CRP levels were also investigated from the same blood samples of the patients but not healthy subjects.

Statistical analysis: The SPSS 13.00 for Windows program and Mann Whitney U test was used for statistical analysis and comparison between the groups. $p < 0.001$ value was accepted as statistically significant.

Informed consent was obtained from each patient. The study proposal was approved by the Institutional Ethics Committee of Ankara Education and Research Hospital.

Results

The mean age of the patients was 29.8 ± 12.3 . Female percentage was 45.8% while male percentage was 54.2%. Mean neopterin levels were 65.96 nmol/ L in enteric fever group and 4.27 nmol/ L in healthy subjects ($p < 0.001$). In 10 of 48 patients (20.8%) only blood culture was positive while in 3 (6.3%) only stool and in 5 (10.4%) both blood and stool culture were positive for Salmonella bacteria.

The culture positivity was found to be associated with high neopterin levels compared with culture negative group ($p < 0.05$). Anti-O titers for *S. typhi*, *S. paratyphi* A and *S. paratyphi* B were high in 39.6%, 22.9% and 18.8% of the patients respectively (totally 81.3% of the patients had high anti-O titers for Salmonella bacteria). Mean CRP levels of the patients were 51.1 mg/L. Serum neopterin levels were shown positively correlation with serum CRP levels. The patients who have 10 nmol/L or more serum neopterin levels, they have also higher level of serum CRP than normal value (normal: ≤ 5 ng/ml) The features and laboratory findings of enteric fever patients are shown in Table 1.

Table 1. The features and laboratory findings of enteric fever patients

Mean age	29.8 \pm 12.3
Female	22 (45.8%)
Male	26 (54.2%)
Blood culture positivity (only)	10 (20.8%)
Stool culture positivity (only)	3 (6.3%)
Blood and stool culture positivity	5 (10.4%)
High level of Gruber Widal test	
S. Typhi O antigen (+)	19 (39.6%)
S. paratyphi A O antigen (+)	11 (22.9%)
S. paratyphi B O antigen (+)	9 (18.8%)
Mean neopterin levels (nmol/L)	65.96 \pm 29.19
Mean CRP levels (mg/L)	51,1 \pm 29,4

(*):Blood or stool culture positivity,

The relationship between culture positivity and neopterin levels in patients with enteric fever are shown in Table 2.

Table 2. Culture positivity and neopterin levels in patients with enteric fever

Patients group	n	Mean neopterin level (nmol/L)	p value
Culture positive*	18	93.68 \pm 19.01	$p < 0,001$
Culture negative group	30	49.32 \pm 20.14	

neopterin production. Other potent inducers of macro-

Serum neopterin levels of patients and control group are shown in Table 3.

Table 3. The mean neopterin levels in patients with enteric fever, and healthy subjects

	n*	Mean neopterin level (nmol/L)	p value
Patients with enteric fever	48	65.96 \pm 29.19	$p < 0,001$
Healthy subjects	48	4.27 \pm 4.09	

n*: Number

Discussion

Salmonellae are aerobic or facultatively anaerobic gram-negative bacilli. The genus Salmonella is classified within the family Enterobacteriaceae (10, 11). Two major disease manifestations characterize Salmonella infections: enteric fever and food poisoning. Enteric fever is characterized by headache, malaise, anorexia, and symptoms not referable to the gastrointestinal tract, as well as fever (12). This syndrome is classically produced by *S. typhi* and referred to as typhoid fever; however *S. paratyphi* A, *S. paratyphi* B (*S. schottmuelleri*) and *S. typhi* C (*S. hirschfeldii*) may cause a similar but less severe clinical syndrome, referred to as paratyphoid fever (13).

Specific host defenses against salmonellae are incompletely understood. At the microscopic level, systemic Salmonella infections are characterized by the location of the organisms predominantly within macrophages, where their virulence is closely linked to an ability to survive within "spacious" phagosomes and to trigger an acute inflammatory response (15). Clinical observations suggest that intracellular killing of these organisms by activated macrophages is of clinical importance. Illnesses, in which macrophage function is disrupted or defected, are associated with an increased incidence and severity of Salmonella infection. Salmonella serotypes that cause enteric fever must be able to survive within macrophages. To do so, the bacteria both acquire nutrients in the nutrient-poor environment of the phagosome and resist the reactive oxygen and nitrogen compounds produced by the macrophage. Salmonella has evolved several mechanisms for each. Evidence suggests that the immunity is dependent on both humoral and cellular immun response (11).

The definitive diagnosis requires isolation of the bacteria (14). In our study, totally 18 (37.5%) of the patients were culture positive, either blood or feces or both. However, we did not performed bone marrow culture. Clinical findings of all patients were consistent with enteric fever.

Less definitive but sometimes more rapid evidence of infection can be obtained by demonstrating the presence of salmonella antigens in body fluids or of antibodies to those antigens. A decision about initiating therapy must be made according to the patient's condition and the likelihood of typhoid (15). In our study 81.3% of the patients were found to have high anti-O titers for either *S. typhi* (39.6%), *S. paratyphi* A (22.9%) or *S. paratyphi* B (18.8%).

Neopterin is produced by human monocytes/ macrophages upon stimulation with the cytokine interferon-gamma (IFN- γ). Measurement of neopterin concentrations in body fluids like serum, cerebrospinal fluid or urine provides information about activation of T helper cell 1 derived cellular immune activation. IFN- γ is the central stimulus for

phage activity such as zymosan, phorbol ester, colony stimulating factor, granulocyte/monocyte colony-stimulating-factor or interferon-beta, do not induce the release of significant amounts of neopterin, but lipopolysaccharide and tumor necrosis factor- alfa superinduce IFN- γ mediated neopterin production (1). Diseases like virus infections are accompanied by increased neopterin production, because cell-mediated immune response dominates. On the other hand, in situations like, e.g., acute bacterial infections, only moderate neopterin production can be found except from intracellular bacterial infections.

In this study, serum neopterin levels were found to be significantly higher in blood serums of patients with enteric fever compared with healthy controls ($p < 0.001$). Serum neopterin levels were shown positively correlation with serum CRP levels, as well. We determined that there is an association between culture positivity, either blood or stool, and neopterin levels; mean neopterin levels were statistically different in patients whose diagnosis was made by blood or stool cultures compared with culture negative group. This is the first study to investigate the clinical importance of neopterin levels in enteric fever

In order to determine the efficiency of neopterin levels, in the follow up of treatment, it will be useful to measure neopterin levels before and after treatment. Further controlled studies are necessary to find out the association of treatment response and neopterin levels.

References

1. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immun system activation. *Current Drug Metabolism*. 2002; 3: 175-187.
2. Wirleitner, B., Schroecksnadel, K., Winkler, Cand Fuchs, D. Neopterin in HIV-1 infection. *Mol Immunol*. 2005; 42: 183-194.
3. Chan, C.P., Choi, J.W., Cao, K.Y., et al . Detection of serum neopterin for early assessment of dengue virus infection. *J Infect* 2006; 53: 152-158.
4. Turgut T, Akbulut H, Deveci F, Kacar C, Muz MH. Interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 321-328.
5. Agranoff, D., Fernandez-Reyes, D., Papadopoulos, et al. Identification of diagnostic markers for tuberculosis by proteomic fingerprinting of serum. *Lancet* 2006; 368 : 1012-1021.
6. Ruiz, A.D., Armani, M.A., Weiss, G., et al. Increased interferon gamma and neopterin concentrations in patients with acute brucellosis. *J Infect Dis* 1993; 167: 504-505.
7. Lhee HY, Kim H, Joo KJ, Jung SS, Lee KB. The clinical significance of serum and urinary neopterin levels in several renal diseases. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 678-682.
8. Dogukan, A., Akbulut, H.H. and Bulut, V. Neopterin levels in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Tur Soc Neph* 2002; 11: 18-21.
9. Rodrigues L, Costa FF, Saad ST, Grotto HZ. High levels of neopterin and interleukin-3 in sickle cell disease patients. *J Clin Lab Anal* 2006; 20: 75-79.
10. Kim AY, Goldberg MB, Rubin RH. Salmonella infections. In: *Infectious Diseases* ed. Gorbach, S.L., Barlett, J.G. and Blacklow, N.R. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; pp.619-625.
11. Kim AY, Rubin RH, Goldberg MB. Salmonella: pathogenesis and vaccines. In: *Infectious Diseases* ed. Gorbach, S.L., Barlett, J.G. and Blacklow, N.R. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; pp.1673-1678.
12. Isenberg HD, D'Amato RF. Enterobacteriaceae. In: *Infectious Diseases* ed. Gorbach, SL, Barlett JG and Blacklow NR, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; pp.1669.
13. Montes, M. and DuPont, H.L. Enteritis, enterocolitis and infectious diarrhea syndromes. In: *Infectious diseases* ed Cohen, J. and Powderly, W.G., Edinburgh: Mosby, 2004; pp.483.
14. Richens J. Typhoid fever. In: *Infectious diseases*, Cohen J and Powderly WG (Edi), Edinburgh: Mosby, 2004; pp.1561-1564.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih CESUR

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

Ankara-TÜRKİYE

E-mail: scesur89@yahoo.com

Üriner *Escherichia coli* İzolatlarının Fosfomisin Trometamole ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Susceptibility of Fosfomycin Trometamol And Some Other Antibiotics Against Urinary Escherichia Coli Strains

Zeynep DANSUK, Oğuz Alp GÜRBÜZ, Gül ERDEM, Nalan APAYDIN

S.B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

Geliş Tarihi: 23.05.2013

Kabul Tarihi: 20.12.2013

Özet

Amaç: *Escherichia coli*, toplum kökenli ve hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) en sık izole edilen etkindir. İYE'nin ampirik tedavisinde sık olarak kullanılan trimetoprim/sulfametaksazol (TMP-SXT), siprofloksasin gibi antibiyotiklere direncin artmasıyla yeni tedavi seçenekleri önem kazanmıştır.

Fosfomisin trometamol son yıllarda çoğul dirençli bakterilerin yol açtığı komplikasyonsuz İYE tedavisinde sık olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarına yatan ve polikliniğe başvuran hastalardan gönderilen idrar kültürlerinden izole edilen 1000 *E.coli* suşunda fosfomisin trometamol, TMP-SXT, siprofloksasin, nitrofurantoin, sefotaksim, imipenem ve meropenem duyarlılıkları ve kombine disk difüzyon yöntemi ile GSBL oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Hastanemizde yatan ve polikliniğe başvuran hastalardan gönderilen idrar kültürlerinden izole edilen 1000 *E.coli* suşunun konvansiyonel yöntemlerle tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle Mueller Hinton agarda yapılmıştır.

Bulgular: *E.coli* suşlarının 28'i (%2.8) fosfomisin trometamole, 19'u (%1.9) nitrofurantoin, 265'i (%26.5) sefotaksime, 341'i (%34.1) siprofloksasine, 348'i (%34.8) TMP-SXT'a dirençli olarak bulunmuştur. 265 *E.coli* suşunda GSBL pozitif olarak saptanmıştır. Karbapenem direncine rastlanmamıştır.

Sonuç: Fosfomisin trometamol komplike olmayan İYE'lerinde tek doz oral kullanımının hasta uyumunu kolaylaştırması, maliyetinin ve henüz direnç oranının düşük olması ve diğer ilaçlarla çapraz direnç çok nadir olması nedeniyle iyi bir tedavi alternatifi olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fosfomisin trometamol; *E.coli*

Abstract

Aim: *Escherichia coli* is the most common isolated microorganism in hospital and community acquired urinary tract infections (UTI's). Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX), ciprofloxacin are frequently used antimicrobials in empiric treatment of UTI's. By the increase in resistance to these antimicrobial agents, new treatment choices gained importance. Fosfomycin trometamol has been used frequently in cases of uncomplicated UTI's in recent years. The aim of this study is to examine susceptibilities of 1000 *E. coli* strains to fosfomycin trometamol, TMP-SMX, ciprofloxacin, nitrofurantoin, cefotaxime, imipenem, and meropenem, and to investigate extended spectrum beta lactamase (ESBL) with combined disc diffusion method, from outpatients and inpatients.

Results: 28 of 1000 (2.8 %) *E. coli* isolates were resistant to fosfomycin trometamol and nitrofurantoin, cefotaxime, ciprofloxacin, TMP-SMX, imipenem and meropenem resistance rates were respectively 1.9 %, 26.5 %, 34.1 %, 34.8%, 0%, 0 % 265 *E. coli* strains were ESBL positive.

Conclusion: Fosfomycin trometamol is a good alternative treatment in consequence of facilitating patient compliance by the usage of single dose in uncomplicated UTI's, low cost and low rates of resistance.

Keywords: Fosfomycin trometamol; *E. coli*

Giriş

Toplum ve hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) en sık izole edilen etken *Escherichia coli*'dir (1). Gerek *E. coli* gerekse diğer gram negatif patojenlerin neden olduğu sistemik ve alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklere karşı giderek artan oranda çoklu ilaç direncinin gelişmesi ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, tedavi yöntemlerinin gözden geçirilmesini ve geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (2,3).

Fosfomisin Avrupa'da uzun süredir kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde ise Food and Drug Administration (FDA) fosfomisine sadece komplike olmayan sistitli hastaların tedavisinde onay vermektedir (4). Fosfomisin ülkemizde son zamanlarda bu gibi enfeksiyonların tedavisinde alternatif bir ilaç olarak görülmeye başlanmıştır (3).

Fosfomisin ilk olarak 1969 yılında İspanya'da *Streptomyces* kültürlerinden elde edildi. Fosfomisin etkinliğini peptidoglikan tabaka sentezini engelleyerek gösterir ve hızlı bakterisidal etkiye sahiptir. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, glikopeptid duyarlı veya dirençli enterokoklar ve birçok gram negatif patojenler gibi geniş antibakteriyel etki spektrumu gösterir (4-7). Fosfomisin uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir ve idrarda oral uygulanım sonrası yüksek konsantrasyona ulaşır (4). *E. coli*'nin neden olduğu İYE'lerinde tek doz tedavi uygulaması ve hasta uyumunu kolaylaştırması üzerindeki ilgiyi arttırmaktadır (7). Bununla birlikte çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda intravenöz fosfomisinin diğer antibiyotiklerle kombine edilmesi tedavide başarıyı arttırabilmektedir (5,8).

Fosfomisin trometamol son yıllarda çoğul dirençli bak-

terilerin yol açtığı komplikasyonsuz İYE tedavisinde sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada hastanemiz çeşitli servislerinde yatan ve polikliniklere başvuran hastaların idrar kültürlerinde üreyen *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin trometamol, TMP-SXT, siprofloksasin, nitrofurantoin, sefotaksim, imipenem ve meropenem duyarlılıkları ve kombine disk yöntemi ile GSBL oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya Mayıs-Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarına yatan ve polikliniğe başvuran hastalardan gönderilen idrar kültürlerinden izole edilen 1000 *E. coli* suşu dahil edildi. İdrar örnekleri kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekildi, 18-24 saat 37°C inkübasyon sonrası tek tip 105 cfu/ml üremesi olan plaklar çalışmaya alındı. Konvansiyonel yöntemlerle *E. coli* tanımlaması yapılan suşların antibiyotik duyarlılık testleri 2011 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle Mueller Hinton (Plasmotec, UK) agarda yapıldı. Kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen *E. coli* suşlarının 28'i (%2.8) fosfomisin trometamole, 19'u (%1.9) nitrofurantoine, 265'i (%26.5) sefotaksime, 348'i (%34.8) TMP-SXT'ye, 341'i (%34.1) siprofloksasine dirençli olarak saptandı (Tablo I). 1000 *E. coli* suşunun 265'i (%26.5) kombine disk yöntemi ile GSBL pozitif olarak saptandı. Karbapenem direncine rastlanmadı. Nitrofurantoine dirençli 19 *E. coli* suşunun 13'ü GSBL pozitifken, fosfomisin direnci gösteren 28 suştan sadece altısı GSBL pozitif olarak bulundu.

Tablo I: *E.coli* suşlarının antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	Dirençli suş sayısı (%)	Duyarlı suş sayısı (%)
Fosfomisin	28(2.8)	972(97.2)
Nitrofurantoin	19(1.9)	981(98.1)
Sefotaksim	265(26.5)	735(73.5)
Siprofloksasin	341(34.1)	659(65.9)
TMP-SXT	348(34.8)	652(65.2)
Meropenem	1000(0)	1000(100)
İmipenem	1000(0)	1000(100)

Tartışma

E.coli'nin neden olduğu idrar yolu infeksiyonlarında kullanılan kinolonlar, trimetoprim-sulfometaksazol ve beta laktam türü anbiyotiklere direnç gelişiminin artması alternatif ilaçlara ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır.

Fosfomisin yaklaşık 40 yıldır bilinmesine ve Avrupa'da bazı ülkelerde uzun yıllardır kullanılmasına rağmen, Türkiye'de kullanılmaya son yıllarda başlamıştır. Falagas ve arkadaşları fosfomisinin antimikrobiyal aktivitesi ve klinik etkinliğini araştırmak amaçlı yayınladıkları sistematik bir derlemede, 1993 ile 2009 yılları arasında içlerinde Türkiye'den bir çalışmanın da bulunduğu 17 çalışmayı incelemişler ve özellikle GSBL üreten suşlarda *E.coli* suşlarının fosfomisin duyarlılığını %91.3 ile %100 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Enterobacteriaceae ailesi içinde GSBL üreten *E.coli* suşları fosfomisine en duyarlı mikroorganizmalar olarak görünmektedir, bununla birlikte fosfomisin hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı *E.coli*'ye bağlı idrar yolu infeksiyonlarında yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca fosfomisinin sadece İYE'lerinde değil, diğer sistem infeksiyonlarının tedavisinde de etkili olduğu belirtilmiştir (9).

Sahuquillo-Arce ve arkadaşları 100.000'nin üzerindeki *E.coli* suşunda direnç oranlarını araştırmışlar ve idrar yolu infeksiyonlarında fosfomisin direncini ayaktan başvuran hastalarda %2.8, hastane kaynaklı infeksiyonlarda %1.8 olarak bulmuşlardır. Fosfomisinin ayaktan hastalarda daha yaygın ve kolay kullanılması direncin hastane kaynaklı infeksiyonlara oranla yüksek çıkmasının sebebi olarak yorumlanmıştır(10).

Ülkemizde de fosfomisinin İYE etkeni *E.coli* suşları üzerine etkinliğini araştırmak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Hoşbul ve arkadaşları 771 *E.coli*'nin neden olduğu komplikasyonsuz İYE'lerinde fosfomisin direncini % 0.4 olarak bulmuşlardır(11).

Akyar'ın yaptığı çalışmada 1100 *E.coli* suşunda hiç fosfomisin direncine rastlanmazken, %3 oranında nitrofurantoin direncine rastlanmıştır(12).

Yaşar ve arkadaşları GSBL üreten *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığını %95.2 bulurken, GSBL üretmeyen suşlarda %97.8 olarak bulmuş ve bunu anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir(13). Bu çalışmada ise 265 GSBL pozitif *E.coli* suşunun sadece altısında (%2.2) fosfomisin direnci saptanırken, 735 GSBL negatif *E.coli* suşunun 22'sinde (%2.9) fosfomisin direnci saptanmıştır.

Köken ve arkadaşları toplum kökenli İYE enfeksiyonu etkeni olan 169 *E.coli* suşunun sadece bir tanesinde fosfomisin direnci saptarlarken, TMP-SXT ve siprofloksasin için sırasıyla %58 ve %34.9 bulmuşlardır (14).

Bu çalışmada da fosfomisin direnci 1000 *E.coli* suşunda %2.8 olarak bulunmuştur. Bunun yanında nitrofurantoin direnci %1.9, siprofloksasin, TMP-SXT ve sefotaksim direnç oranları sırasıyla %34.1, %34.8 ve %26.5 bulunmuştur. Bahsedilen antibiyotik direnç oranlarının %20'nin üstünde olması bu antibiyotiklerin ampirik tedavide tercih edilmemeleri gerektiğini düşündürmüştür (15). Karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada ise tek doz fosfomisin trometamol ile 7-10 günlük norfloksasin, TMP-SXT ve nitrofurantoin arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır(16). Fosfomisin trometamol komplike olmayan İYE'lerinde tek doz oral kullanımının hasta uyumunu kolaylaştırması, idrarda uzun süre ve yüksek konsantrasyonda olması, maliyetinin ve henüz direnç oranının ve yan etkilerinin düşük olması nedeniyle iyi bir tedavi alternatifi olarak görülmektedir (8,16).

Kaynaklar

1. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli Escherichia Coli suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. ANKEM Derg 2009;23(4):172-176
2. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. J Antimicrob Chemother 2011; Nov 16 (Epub ahead of print).
3. Yaşar KK, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Alternatif Tedavi Seçeneği Olarak Fosfomisin Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen GSBL Pozitif Escherichia Coli Suşlarına Etkinliği. ANKEM Derg 2011;25(1):12-16
4. Baylan O. Fosfomisin: Dünü, Bugünü Ve Geleceği. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 311-321
5. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The Revival of fosfomycin. Int J Infect Dis 2011; Nov 15(11) e732-9 Epub 2011 Sep 25.

**Üriner *Escherichia coli* İzolatlarının Fosfomisin
Trometamole ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları**

6. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. ANKEM Derg 2008;22(1):23-27
7. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Enterokok* cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. ANKEM Derg 2007;21(4):219-222
8. Falagas ME, Giannapoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. Clin Infect Dis 2008;46(7):1069-77
9. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis 2010 Jan;10(1):43-50.
10. Sahuquillo-Arce JM, Selva M, Perpignan H et al. Antimicrobial resistance in more than 100,000 *Escherichia coli* isolates according to culture site and patient age, gender, and location. Antimicrob Agents Chemother 2011 Mar, 1222-28
11. Hoşbul T, Ozyurt M, Baylan O, et al. In vitro activity of fosfomycin trometamol in the treatment of *Escherichia coli* related uncomplicated urinary tract infections. Mikrobiyol Bul 2009 Oct;43(4):645-9.
12. Akyar I. Antibiotic resistance rates of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. strains isolated from urinary tract infections in a private hospital. Mikrobiyol Bul 2008 Oct; 42(4):713-5.
13. Yaşar KK, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Gsbl pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. ANKEM Derg 2011;25(1):12-16
14. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. ANKEM Derg 2008;22(1):23-27
15. Raz R. Fosfomycin: an old new antibiotic. Clin Microbiol Infect 2012;18(1):4-7
16. Stein GE. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine. Ann Pharmacother 1998;32(2): 215-9

Sorumlu Yazar: Dr. Zeynep DANSUK

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma

Hastanesi; Mikrobiyoloji Kliniği

Tel: 0 (312) 596 20 00

E-mail: zeynepdansuk09@yahoo.com.tr

Polikliniğe Başvuran Üriner Sistem İnfeksiyonu Olan Hastalarının İrdelenmesi

Evaluation of Patients With Urinary Tract Infection Admitted to Outpatient Clinic

Metin ÖZSOY¹, Kemal OSKAY², Özlem KURT³

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

³ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, ANKARA

Geliş Tarihi: 17.12.2013

Kabul Tarihi: 20.12.2013

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı ayaktan polikliniğe üriner sistem infeksiyonu ön tanısıyla müracaat eden hastalarda anamnez ve laboratuvar bulgularının klinik tanıdaki yerinin belirlenmesidir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya 43 ayaktan poliklinik hastası dahi edildi. Hastalar basit üriner sistem infeksiyonu (herhangi bir risk faktörü olmayan, üriner kateter, taş, prostat hipertrofisi, vb. olmayan hastalar) ve komplike üriner sistem infeksiyonu (erkek cinsiyet, gebelik, üriner kateter kullanımı, altta yatan hastalığı olanlar, taş ve prostat hipertrofisi öyküsü vb. bulunan hastalar) olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalarda risk faktörleri (önceden antibiyotik kullanımı, önceden geçirilmiş üriner sistem infeksiyonu öyküsü vb.) sorgulandı.

Bulgular: Ayaktan poliklinik hastalarının 34'ünde (%79) (26 K, 8 E) basit üriner sistem infeksiyonu 9'unda (%21) (5 E, 4K) komplike üriner sistem infeksiyonu mevcuttu.

Hastaların 12'sinde (%28) önceden antibiyotik kullanımı öyküsü 18'inde(%41.8) daha önceden geçirilmiş üriner sistem infeksiyonu öyküsü vardı.

Üriner sistem infeksiyonu tanısı konan hastaların 12'sinde (%28) pyüri mevcuttu. İdrar kültüründe 40 hastada (%93) üreme oldu. Başlıca izole edilen etken E.coli idi.

Sonuç: Ayaktan poliklinik hastalarında üriner sistem infeksiyonu tanısı konarken iyi bir anamnezle birlikte laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi tedavi başarısını artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonları, poliklinik hastaları, patojenler.

Abstract

Aim: The aim of this study to determine the clinical diagnosis of urinary infection in outpatients by history, clinical findings.

Material and Methods: Forty three outpatients included the study. Thirty-four of them was noncomplicated urinary tract infection and 9 of them was complicated urinary taract infection.

Results: Twelve of patients (28%) had previous antibiotic use history and eighteen of patients had previous uriner tract infection history. Pyuria was pesent in 12(28%) outpatients with diagnosis of urinary tract infection. Urinary culture was positive in 40 outpatients (93%)In forty patients. The mainly causative pathogen isolated from urinary culture was E.coli.

Conclusion : As a result, when the diagnosis of urinary tract infection, a good anamnesis together with laboratory findings will be enhance to therapatic succes.

Keywords: Urinary tract infections, outpatient, pathogens.

Giriş

Üriner enfeksiyonlar hem poliklinik hastaları hem de yatan hastalarda en sık görülen enfeksiyonlardır. Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısı kantitatif idrar kültürüyle konur. Günümüzde kabul edilen görüşe göre idrarda mililitrede 10^5 koloni /ml ya da daha fazla bakteri varlığı ile üriner sistem enfeksiyonu tanısı konmaktadır.

Bununla birlikte bu kural her zaman geçerli olmamakta, kesin bir kriter olarak da kabul edilmemektedir. Piyüri ile birlikte belirli semptomların varlığında, idrarda her hangi bir sayıda bakteri ile enfeksiyon tanısı konabilmektedir. (1,2). Klinik yararlılığı tartışmalı olsa da , son yıllarda hızlı enfeksiyon tanısı koymak için , klasik tanı yöntemlerinden uyarlanan, çeşitli otomatik sistemler geliştirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği ile Üroloji polikliniğine üriner sistem enfeksiyonu yakınmalarıyla son 3 ay içerisinde müracaat eden erişkin hastaların anamnez ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesidir.

Yöntem ve Gereçler

Enfeksiyon Hastalıkları ve Üroloji Polikliniklerine son 3 ay içinde müracaat eden 30 kadın, 13 erkek olmak üzere 43 hasta çalışmaya alındı.Hastaların 34'ünde (%79) (26 K, 8 E) basit üriner sistem enfeksiyonu 9'unda (%21) (5 E, 4K) komplike üriner sistem enfeksiyonu tanısı kondu. Hastada anket formuyla ürolojik girişim, son 6 ayda antibiyotik kullanımı ve üriner sistem enfeksiyonu geçirme öyküsü sorgulandı. Hastalardan tam idrar tetkiki (TİT), idrar kültürü ve antibiyotik duyarlılık testleri ile komplike üriner

sistem enfeksiyonlu hastalarda direkt üriner sistem grafisi ve ultrasonografi görüntüleme yöntemleri uygulandı.

Mikrobiyolojik tanıda pyüri tanısı otomatize sistemle her alanda 10 yada daha fazla lökosit saptanması olarak değerlendirildi. İdrar kültürü örnekleri sırasıyla kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) besiyerlerine ekildikten 24 sonra değerlendirildi. İdrar kültüründe 10^5 koloni forming ünite (cfu) / ml bakteri üremesi anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Basit üriner sistem enfeksiyonlu ve komplike üriner sistem enfeksiyonlu poliklinik hastalarının anamnez ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de, idrar kültüründe üreyen etkenler Tablo 2 'de gösterildi.

Tablo 1. Basit ve komplike üriner sistem enfeksiyonu olan hastalardaki anamnez ve laboratuvar bulguları

	Basit üriner sistem enfeksiyonu	Komplike üriner sistem enfeksiyonu
Önceden üriner sistem enfeksiyonu geçirme öyküsü	11 (%32,3)	7 (%77,8)
Başvurudan önce antibiyotik kullanımı	5 (%14,7)	7 (%77,8)
İdrar mikroskopisi		
10'dan az lökosit	13	3
10 ya da daha fazla lökosit	6	6
Sadece bakteri	2	-
Sadece eritrosit	3	-

Tablo 2. Basit ve komplike üriner sistem infeksiyonu olan hastalarda idrar kültüründe üreyen etkenler.

Etkenler	Basit üriner sistem	Komplike üriner sistem	Toplam
<i>E.coli</i>	16	4	
Tanımlanmamış Gram negatif basil	7	1	
Stafilokok spp.	6	1	
Proteus spp.	2	-	
Streptokok spp.	2	-	
Klebsiella spp.	1	-	
Üreme yok	-	3	
Toplam	34	6	40

Tartışma

Üriner infeksiyonlar hem hastanelerde hem de ayaktan polikliniğe müracaat eden hastalarda en sık karşılaşılan infeksiyonlardır (3). Üriner infeksiyonların spektrumu basit sistitten piyelonefrit ve perinefritik apse, prostatite kadar değişkenlik gösterir. Yapılan çalışmalarda poliklinik hastalarında hem komplike hem nonkomplike infeksiyonlar görülebilmektedir. Üriner sistem infeksiyonlarının tanısı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanır. Alt üriner sistem infeksiyonlarında en sık karşılaşılan şikayetler dizüri, pollaküri ve noktüridir. Üst üriner sistem infeksiyonlarında ise en sık karşılaşılan yakınmalar ateş, yan ağrısı ve dizürüdür. Üriner sistem infeksiyonlarında anamnez, klinik bulgular ve mikroskopide lökosit görülmesi (pyüri) tanıyı koydurur (4,5,6,7). Üriner sistem infeksiyonlarında en sık neden olan mikroorganizmalar *E.coli*, *Klebsiella* ve *Proteus* türleri (spp.)'dir (4). Üriner sistem infeksiyonlar sistit, pyelonefrit ve prostatit tanılarını içermektedir. Akut nonkomplike sistitler, sağlıklı genç hamile olmayan kadınlarda görülmektedir. Akut nonkomplike sistitler periüretal dokuların bağırsak florasıyla kontaminasyonunu takiben üretra ve idrar kesesinin asendan yolla infeksiyonuyla gelişir. Vakaların %80'inde *E.coli*, %10'u ise *Staphylococcus saprophyticus*'la gelişmektedir (5). Diğer etkenler ise, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobakter* spp., ve beta hemolitik streptokoklardan oluşur. Bakteriürilerin tedavisi ancak semptomatik bireylerde yapılmaktadır. Ayrıca özel durumlarda (gebelik, ürolojik girişimler) asemptomatik bakteriürilerinde uygun tedavisi yapılmalıdır. Hayat boyu kadınların %60'ında ÜSE gelişir. Bunların %20'sinde tekrarlayan sistit gelişmektedir. Riskler arasında seksüel aktivite, spermisidler, gecikmiş miksiyon, yakın zamanda antibiyotik kullanımı ve önceden geçirilmiş ÜSE sayıla-

bilir. Tipik semptomlar, disüri, sık idrar, acil idrara çıkma isteği, suprapubik ağrı daha az da makroskopik hematüri sayılabilir. İdrar analizinde mikroskop ya da lökosit esteraz için dipstick test kullanılabilir. Lökosit esterazın duyarlılığı %72 ile %97 arasında değişmektedir. Nitrit için dipstick testi %30 kadardır. Mikroskopik piyürinin tanısı zordur, hidrasyon durumu santrifüj süresi, ve hızı, lama konulan volümden etkilenmektedir. Nonkomplike sistitlerde hematüri %40 ila %60 arasında değişmektedir. İdrar kültürü nonkomplike sistitlere gereksizdir. Kültürde saptanan koloni sayısı 100 000cfu/ml'nin üzerinde vakalar pozitif kabul edilirken, semptomatik bireylerde daha az 100cfu/ml bile kabul edilebilmektedir (4). Çeşitli çalışmalar, idrar yolu enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakterinin *Escherichia coli* olduğunu göstermektedir. (%50-90). Cinsel yönden aktif kadınlarda ise bunu *Staphylococcus saprophyticus* izlemektedir. Kurtaran ve ark. (8) poliklinik hastalarında yaptıkları çalışmada, idrar kültüründe %84,3'ünde üreme saptanmıştır. Hastaların %15,7'inde idrar kültüründe üreme olmamıştır. Aynı çalışmada *E.coli* %76,9 ile en fazla üreyen etken olarak saptanırken bunu *K.pneumoniae* ve *Proteus* izlemiştir. Akduman ve ark. (9) Tarafından yapılan bir çalışmada İdrar kültürlerinin %61,6'sından bakteri izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada da yine en fazla üreyen etken %73,9 ile *E.coli* olurken bunu *K.pneumoniae* ve (%7,3) ve *E.faecalis* (%5,8) izlemiştir. Adukauskienne D ve ark. (10) yaptıkları çalışmada üriner sistem infeksiyonlu hastalarda kültürde en sık izole edilen bakteriyi *E.coli* olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastalarda yaş, cinsiyet ve kateterizasyon üriner sistem infeksiyonu sıklığını değiştirmemiştir. Hastalarda kültürde izolasyon oranı %3,9 olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada alt üriner sistem enfeksiyonları değerlendirilmiş, bu çalışmada en sık rastlanan patojen %73 ile *E.coli*, iken bunu sırasıyla *Proteus* spp. (7.4%), *Klebsiella* spp. (6.6%) ve *Enterococcus* spp. (4.8%). İzlemiştir (11). Yapılan başka bir çalışmada ise *Enterobacteriaceae* %75 oranında etken olarak belirlenmiş bunu, %10,3 ile koagülaz negatif stafilokoklar ve %8,7 oranı ile Grup B streptokoklar izlemiştir (12). Çalışmamızda üriner infeksiyon tanısı konan hastaların 34'ünde (%79) (26 K, 8 E) basit üriner sistem infeksiyonu 9'unda (%21) (5 E, 4K) komplike üriner sistem infeksiyonu mevcuttu. Hastaların 12'sinde (%28) önceden antibiyotik kullanımı öyküsü 18'inde (%41,8) daha önceden geçirilmiş üriner sistem infeksiyonu anamnezi vardı. Üriner sistem infeksiyonu tanısı konan hastaların 12'sinde (%28) pyüri mevcuttu. İdrar kültüründe 40 hastada (%93) üreme oldu. Başlıca izole edilen etken *E.coli* (%50) idi. Bunu sırasıyla, Gram negatif basiller (%20), KNS (%17,5), *Proteus* spp. (%5), *Streptokok* spp. (%5) izledi.

Sonuç olarak, ayaktan poliklinik hastalarında üriner sitem enfeksiyonu tanısı konarken iyi bir anamnezle birlikte laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi tedavi başarısını artıracaktır.

Kaynaklar

1. Andreu A, Alos JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, Garcia-Rodriguez JA; Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 Jan;23(1):4-9. (Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study)(Article in Spanish) Links Comment in: Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 Jan;23(1):1-3.
2. Dimitrov TS, Udo EE, Emara M, Awni F, Passadilla R. Links Etiology and antibiotic susceptibility patterns of community-acquired urinary tract infections in a Kuwait hospital. Princ Pract. 2004 Nov-Dec;13(6):334-9.
3. Özsüt H, Çalangu S. İdrar yolu enfeksiyonları in İnfeksiyon Hastalıkları eds. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M 1996 Bölüm 18. 921-31
4. Barry e. Kenneally, Urinary Tract Infectious in. Hot topics Infectious diseases eds. Vincent Lo Re III (2004), Chapter 21, 215-29
5. Kurowski K :The woman with dysuria .AM Fam Physv57:2155-2164, 1998
6. Foxman B, Barlow R, Darchy et al, : Urinary tract infection: self reported incidence and associated costs. Ann Epidemiol 10:509-515, 2000
7. Orenstein R, Wong ES, : Urinary tract infections in adults .Am Fam Phys 59.1225-1234, 1237, 1999.
8. Kurtaran B, Aslıhan C, Yaşova Y, Kömür S, Kibar F, Aksu HS toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonları ; etkenler ve risk faktörleri Ekmud Kongresi' 2007 Kongre Kitabı 155.
9. Akduman D, Aydemir H, Pişkin N, Keskin A, Çelebi G, Öztörak N, Aktaş E ZKÜ tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tarafından izlenen toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarının analizi Ekmud Kongresi' 2007 Kongre Kitabı 154.
10. Adukauskienė D, Kinderyte A, tarasevicius R, Vitkauskienė A: Etiology, risk factors, and outcome of urinary tract infection. Medicina (Kaunas) 2006; 42(10):805-91:
11. Andreu A, Alos JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, Garcia-Rodriguez JA; Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study (Article in Spanish) Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 Jan;23(1):4-9.
12. Dimitrov TS, Udo EE, Emara M, Awni F, Passadilla R. Etiology and antibiotic susceptibility patterns of community-acquired urinary tract infections in a Kuwait hospital. Med Princ Pract. 2004 Nov-Dec;13(6):334-9.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Metin ÖZSOY

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Tel: 0 (312) 595 30 00

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

Monoklonal Antikorlar İle Radyoimmünoterapi

Radyoimmunotherapy With Monoclonal Antibody

Salih Sinan GÜLTEKİN¹, Mustafa ALTINBAŞ²

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü, Ankara-TÜRKİYE

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 27.05.2013

Kabul Tarihi: 20.12.2013

Özet

Radyoimmünoterapi (RIT) radyoaktif işaretli antikorlar ile hedefe yönelik kanser tedavisini ifade eder. Antikorların antijenleri hedefleyerek bunlara yüksek seçicilikte bağlanabileceğinin gösterilmesinden bu yana RIT konusundaki araştırmalar artarak devam etmektedir. RIT ile ilgili ilk çalışmalar poliklonal antikorlar ile yapıldı. Asıl gelişme ise hibridoma olarak adlandırılan, monoklonal antikor (MAb) yapımı için kullanılan somatik hücre füzyonu tekniklerinin keşfinden sonra yaşandı. Günümüzde insanlarda tedavi uygulamaları veya deneysel çalışmalar için tercih edilen antikorların neredeyse tamamı MAb yapısındadır. Radyosensitivitesi yüksek hematolojik malignansilerin tedavisinde umut verici gelişmeler olmakla birlikte, RIT ile solid kanser tedavisinde başarı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Radioimmunoterapi, hedefe yönelik tedavi, Hodgkin dışı lenfoma, radyoaktif ajanlar, monoklonal antikorlar, antijenik hedefler.

Abstract

Radioimmunotherapy (RIT) express the targeted cancer therapy with radiolabeled antibodies. Researches in increasing number on the RIT have continued since it showed that antibodies could connect to the antigens with a highly selective targeting. Early studies related to the RIT were performed with polyclonal antibodies. The actual development took also place after the discovery of somatic cell fusion techniques using for the construction of monoclonal antibody (MAb), so-called hybridoma. Nowadays, almost all antibodies preferred for therapeutic applications or experimental studies in human are in the MAb structure. Although promising advances in the treatment of hematologic malignancies with high radiosensitivity are, it seems to be needed more efforts for the success in the treatment of solid cancers with RIT.

Keywords: Radioimmunotherapy, targeted cancer therapy, non-Hodgkin's lymphoma, radioactive agents, monoclonal antibodies, antigenic targets.

Giriş

Radyasyon biyolojisinin temel düşüncelerinden hareketle, tümör dokusunda absorblanan radyasyon dozunun artması sonucu tümörün tedavi yanıtının da artması beklenir. Benzer şekilde, normal dokularda absorbe edilen radyasyon dozu arttığında toksisite olasılığı da artar. Bu nedenle, tedavi etkinliğinin artırılması için gayretler tümörün absorbe ettiği dozunu maksimize, normal dokuların absorbe ettiği radyasyon dozunun minimize edecek yönde olmak durumundadır. Radyoaktif işaretli Mab'lar ile hedefe yönelik kanser tedavisi konsepti bu yöndeki çalışmaların önemli bir örneğidir (1-3).

Hedeflenen monoklonal antikorlar

Radyoimmünoterapi (RIT)'den beklenen başarının sağlanabilmesi için hedef olmayan normal dokulardan kanserli dokuları ayıracak spesifik antijenik yapılar tanımlanmalıdır. Tek bir epitop için, tek bir B lenfosit hücresi kopyalaması ile sentezlenen antikorlara monoklonal antikor (MAb) adı verilir. Kanser tedavisinde MAb kullanımının temel noktası bu antikorların üretimde tek tip saflık ve tutarlılıkta elde edilebilmeleri ve benzersiz antijenik hedeflere yönlendirilebilmeleridir. Tablo I, RIT'de hedeflenen Mab türleri için genel bir sınıflamayı göstermektedir. İdeal özellikler; spesifik tümör hedefleme, minimal immünojenite, optimal antijen bağlama, yüksek tümöral penetrasyon ve uptake'i ile kullanılan ajanın normal dokulardan temizlenme oranının hızlı ve yüksek olmasıdır (1,2). İntakt yapıdaki Ig G Mab'lar ideal özellikleri tam olarak karşılayamadığından yeni antikor fragmanları ve peptid yapıdaki antikorlar denenmiştir. Enzimatik veya gen mühendisliği yöntemleri ile elde edilen antikor fragmanlarının (Fab, F(ab)₂, scFv vb.) en önemli avantajı daha yüksek hedef/çevre oranına sahip olmaları ve en önemli dezavantajı ise küçülen molekül boyutuna paralel olarak ajanın tümörde kalım zamanının da azalmasıdır (4-7). Bu fragmanların bazıları ileride bahsedilecek ön hedefleme stratejilerinin bir parçası olarak da dikkate alınmıştır (8). Ek olarak, CDR-greftleme yöntemi ile insansılaştırılmış (humanize edilmiş) antikorların kullanımı immünojenite ile ilgili sorunların azaltılması için güncel olarak önerilmektedir (9).

Antijenik hedefler

Tümöre özgü belirleyiciler veya tümör ilişkili hücrel gen ürünleri antijenik hedef olarak kullanılabilirler. RIT amaçlı ekstraselüler veya intraselüler yerleşimli pek çok antijenik yapı tanımlanmıştır. Bunların çoğu tümör ilişkili antijenlerdir ve tümör hücresi üzerinde etkileri olmasa da tanı koydurucu veya tedaviyi yönlendirici olarak kullanılabilirler (1,2). Kanser hücresi yüzeyindeki hedefler kolay ulaşılabilir olduğundan yararlı olmakla birlikte çevre dokular tarafından da sunulabilir. İnternalize antijenler radyometaller kullanıldığında yararlı hedeflerdir (3). Şüphesiz gü-

nümüne kadar RIT uygulamasının en önemli hedefi lenfoma tedavisi için onaylanan CD-20 antijeni olmuştur (1-3). Monoklonal antikorlar ile RIT uygulamalarında kullanılmış başlıca antijenik hedeflerin tümör tiplerine göre dağılımı Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo I. Radioimmünoterapi için hedeflenen monoklonal antikor türleri için sınıflama

Monoklonal antikorlar	
1.	İntakt Ig G yapısındaki antikorlar
2.	Genetik mühendisliği ürünleri
A.	Antikor fragmaları / subfragmanları
-	Fab', F(ab') ₂ , Diabody, Fv, scFv
B.	Kimerik antikorlar
C.	İnsansılaştırılmış (CDR-greftleme) antikorlar

Tablo II. Monoklonal antikorlar ile RIT uygulamalarında tümör tipine göre antijenik hedefler

Tümör tipi	Antijenik hedef
Hematolojik tümörler	
Hodgkin dışı lenfoma	CD20, CD22, CD5, CD37, HLA-DR
Hodgkin lenfoma	Ferritin, CD33, NCA95
Myeloid lösemi	IL-2, CD33, CD45, CD66
Solid tümörler	
Kolorektal kanser	CEA, TAG-72, CC49, NR-LU-10, A33, Pankarsinoma
Over kanseri	CC49, NR-LU-10, OC125, MUC1, CEA, TAG-72,
Glial tümörler	Tenaskin C, EGFR

Radyoaktif ajan seçimi

Tedavi amaçlı nükleer tıp uygulamalarında geleneksel olarak pür beta yayıcı ajanlar ya da beta ve gama yayıcı, kısmen uzun yarı ömürlü radyoizotoplar tercih edilir. RIT'de radyoizotop seçimi konusunda tek tip bir doğrudan bahsetmek zordur. Tedavinin etkinliği radyoaktif ajanın fiziksel ve kimyasal özelliklerinden etkilenir. Hedef tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü, patofizyolojik özellikleri ve radyosensitivitesi dikkate alınmalıdır. Ayrıca, ulaşılabilirlik, etkinlik, maliyet ve hazırlama kolaylığı diğer önemli belirleyicilerdir (1-3). RIT için kullanımı önerilen başlıca beta ve gama emisyonlu radyoaktif ajanlar ve temel özellikleri Tablo III ve Tablo IV'de sunulmuştur.

Tablo III. Radyoimmunoterapi amaçlı kullanımı önerilen beta yayıcı radyonüklidler ve genel özellikleri

Radyoizotop	Yarı-ömür (s)	Maksimum partikül büyüklüğü (mm)	Maksimum enerji (keV)
¹³¹ I	193	2.0	610
⁹⁰ Y	64	12.0	2.3
¹⁸⁶ Re	91	5.0	1.1
¹⁸⁸ Re	17	11.0	2.1
⁶⁷ Cu	62	1.8	577
¹⁷⁷ Lu	161	1.5	496

Tablo IV. Radyoimmunoterapi amaçlı kullanımı önerilen alfa yayıcı radyonüklidler ve genel özellikleri

Radyoizotop	Yarı-ömür (s)	Maksimum enerji (keV)	Üretim
²¹¹ At	7.2	7450	Siklotron
²¹² Bi	1	8780	Jeneratör
²¹³ Bi	0.8	8376	Jeneratör
²²⁵ Ac	240	8380	Jeneratör
²¹² Pb	10.6	2600	Jeneratör
²²³ Ra	273.6	5720	Jeneratör
¹⁴⁹ Tb	4.2	3966	Siklotron

Tablo V. B hücreli Hodgkin dışı lenfomada FDA tarafından onaylanmış iki tedavi formu ile ilgili genel özellikler açısından karşılaştırma

Özellikler	Bexxar	Zevalin
Antijen	CD20	CD20
Antikor	Ig G2a soğuk murin MAb	Soğuk insan/fare kimerik antikor (rituksimab) içeren MAb
Radyoaktif işaret	¹³¹ I	⁹⁰ Y
Doz planlama	Hasta spesifik dozimetri	Vücut ağırlığı temelinde doz uygulaması
Ön tedavi uygulaması	450 mg işaretli antikor /1 saat infüzyon ile	450 mg rituksimab /4-6 saat infüzyon ile
Enjeksiyon/görüntüleme periyodu	3 enjeksiyon/3 görüntüleme	2 enjeksiyon/görüntüleme yok
Diğer uygulamalar	Hipotiroidi riski nedeniyle tiroid blokağı gerekli	Gerekli değil
Tedavi şekli	Yatarak	Ayaktan
Doz sınırlatıcı toksisite	Hematolojik	Hematolojik
HAMA gelişimi	++	+++

Geniş boyutlu ve düşük dereceli hematolojik kanserlerde en yaygın kullanılan iki yüksek enerjili beta yayıcı ⁹⁰Y ve ¹³¹I'dir. ⁹⁰Y daha yüksek enerji ve maksimum partikül boyutuna sahip olduğundan büyük boyutlu tümörlerin ışınlanmasında ¹³¹I'e karşı bir avantaja sahiptir. Ek olarak, bazen antijenik modülasyon ve internalizasyonuna bağlı nedenlerle ¹³¹I işaretli antikorun bileşik molekülünden hızla ayrılması tedavi etkinliğinde zayıflamaya neden olabilir (1,3). Bu durumun önlenmesi için birlikte kalım süresini artıracak alternatif bir metodun prosedüre eklenmesi gerekecektir (10,11). Öte yandan, ¹³¹I gibi hem beta hem de gama yayıcı ajanlar görüntülenebilir ve bu yüzden in vivo doğru lokalizasyon ve tümör dozimetrisi için potansiyelleri vardır. Bu tür beta yayıcılar için problemler konudur. RIT için kullanılacak ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re

ve ⁶⁷Cu gibi diğer radyoizotop seçenekleri mevcut olmakla birlikte kullanımları henüz sınırlıdır ve çalışmalar devam etmektedir.

Preklinik olarak küçük çaplı tümörlerde ¹²⁵I kullanımı ile ¹³¹I'den daha iyi sonuç alınabileceği bildirilmiştir (12). ¹¹¹In düşük enerjili Auger elektronu nedeniyle potansiyel bir terapötik ajan olabilir. Ancak Auger yayımının optimal hücre öldürücü etkinliğe ulaşabilmesi için hücreye girmesi ve nükleusa yakın bir yerde lokalize olması gerekir (3). RIT için alfa yayıcıların (²¹¹At, ²¹²Bi, ²²⁵Ac, ²¹³Bi, ¹²¹Le, ²²³Ra ve ¹⁴⁹Tb) kullanımı güncel olarak ilgi çeken bir konudur (13). Epeyce preklinik çalışma yapılmış olmasına rağmen az sayıda insan çalışması ²¹¹At ve ²¹³Bi ile gerçekleştirildi (14,15). Alfa yayıcı ajanlar alfa partiküllerinin biyolojik dokuda kısa yol uzunluğu ve

yüksek lineer enerji transferi özellikleri nedeniyle önemli bir avantaja sahiptir. Ancak bu ajanların yarı ömürleri oldukça kısa (saatler), henüz ulaşılabilirliği zor ve maliyeti daha yüksektir. Alfa yayıcılar ile RIT'nin mikrometastazlar, rezidüel hastalık ve dolaşımdaki tümör hücrelerinin temizlenmesinde yararlı olacağını öneren güçlü veriler vardır (2,8,13). Ancak, klasik beta yayıcılar ile tedavi edilemeyen veya geniş tümörlerde yüksek dozda tekrarlayan uygulamalar gerekeğinden normal doku hasarından kaçınmak için bu ajanlarla tedavi şimdilik küçük tümör volumleri için uygun görülmektedir (1,13). İki farklı enerjideki (örneğin orta ve yüksek enerjili) radyonüklidin kombine olarak kullanımı hem büyük hacimli tümörün hem de mikrometastatik hastalığın tedavisi amacıyla yarar sağlayabilir (1). Diğer önemli konu ise RIT için seçilen isotopların yarı ömrünün hedeflenen antikorun biyokinetiğine uygun şekilde eşleştirilmiş olması gerekliliğidir (16,17).

Radyoligand kullanımı

Tedavi için kullanılan radyoizotopların çoğu radyometaller sınıfının birer üyesidir. Radyometaller kimyasal bağ oluşturabilmek için şelatör adı verilen bir radyoliganda ihtiyaç duyarlar. İdeal durum şelatörün antikora kuvvetle bağlanması ve onun in vivo biyo-dağılımını taklit etmesidir. En sık kullanılan şelatör ajan DOTA'dır (1-3,18,19). Ek olarak PIP-DTPA, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, ²¹²Pb and ²¹³Bi için potansiyel bir şelat ajanı olarak önerilmektedir (19).

Tümör dozimetrisi

Uygun antikor ve radyoizotop seçimi yapıldıktan sonra yeterli tedavi için optimal uygulama dozunun tespiti gerekir. Dozimetri kavramının amacı terapötik ajanın vücuttaki farmakokinetik ve biyo-dağılımın bilinmesi, hedef ve çevre dokuya ışınlanmanın uygun miktarını belirleyebilmektir. Dozimetri değişken farmakokinetik, ılımlı terapötik indeks ve heterojenitenin tespitinde doğrulayıcı bir metod olarak da kullanılabilir (18,20). Ancak, her RIT uygulamasında tedavi öncesi dozimetri kullanımının uygunluğu veya gerekliliği konusu tartışmalıdır. Küçük fraksiyone dozlarla tedavi, standart tek doz uygulaması, hastanın boyu ve kilosuna dayanan ortalama doz uygulaması gibi çeşitli yaklaşımlar kullanılmıştır (1-3).

Günümüzde RIT dozimetrisi için iki temel yaklaşım önerilmektedir. İlki ve basit olanı ¹³¹I ile tedavi dozu planlamasında kullanılmış olan tüm vücut radyasyon dozimetrisidir (20). Bu yöntem kamera ölçümleri ile ardışık tüm vücut radyasyon dozu ölçümü prensibine dayanır. Bu yöntem ⁹⁰Y gibi bir pür beta yayıcılar için kullanışlı değildir. ⁹⁰Y'nin yerini ¹¹¹In tutabilir ancak biyo-dağılımları benzer olduğu halde kemik ve kemik iliğinde identik değildir (3). Bu yüzden pür beta yayıcılar için ortalama doz kul-

lanımı önerilmektedir. İkinci yöntem organ, kemik iliği ve tümör için dozimetridir. Bu yöntem kemik iliği transplantasyon dozları ya da yeni ilaç araştırmaları için tercih edilir. Çoğu örnekte bu araştırma çalışmaları, doz artırımı faz I çalışmaları olmuştur. Bu çalışmalarda ikincil dokularda (karaciğer, akciğer, böbrek vb.) olması beklenen toksisite deneyimi araştırılmış ve maksimum tolere edilebilir dozlar ortaya çıkarılmıştır (18).

Ön hedefleme kavramı ve geliştirilen stratejiler

Antikor hedeflemede hedef/çevre doku oranını artırmak için kullanılan yöntemlerdir. İşaretsiz bir hapten veya özel dizayn edilmiş bi-spesifik antikor molekülü kullanılarak normal dokulardaki, sirkülasyondaki antijenik hedef miktarı azaltılabilir. Bu ön uygulama ile sistemik radyasyonun etkilerinin minimize edilmesi ve hedefte tutulum etkinliğinin artırılması amaçlanır (21). Zamanlama ve uygulanan doz miktarının optimal olması gerekir. Faz çalışmalarında başarılı sonuçlar alınabileceği rapor edilmektedir (10,11).

Toksisite

Toksisite derecesi dokuların absorbe ettiği radyasyon dozu, doku radyosensitivite düzeyi, kemik iliği rezervi ve tümöral invazyonun derecesi, güncel kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu uygulamaları ile ilişkilidir. Genel beta yayıcı ajanlar ile RIT etkin olmakla birlikte, sirkülasyondan hedefe geçiş ve tutulum fazındaki yavaşlık ve normal dokulardan yavaş temizlenme nedeniyle toksisite önemli bir problem oluşturmaktadır (1-3,18). Toksisite ilişkisine göre iki tip maksatlı doz uygulama rejimi tanımlanmıştır. Non-myeloablatif uygulamada doz artırımı çalışmaları ile belirlenen, kemik iliği toksisitesi yaratmayacak doz sınırı tercih edilir (22). Miyeloablatif uygulamada ise kemik iliğini başarı ile ablate edebilecek 6-10 kat daha yüksek bir doz düzeyi kullanılır. Bu uygulamadan belirli bir süre sonra önceden toplanan otolog kök hücre reinfüzyonu veya allojenoik kemik iliği transplantasyonu yapılır (23).

Klinik kullanım alanları ve devam eden prelinik/klinik araştırmalar

Hematolojik kanserler

Hodgkin dışı lenfoma

CD20 neredeyse tüm B hücreli hodgkin dışı lenfoma (HDL)'larda sunulan normal bir B hücre yüzey işaretleyicisidir. Tedavide önceleri işaretsiz anti-CD20 kimerik antikor (rituximab, MabThera®) lenfoma tedavisi için onaylandı ve etkin olarak kullanıldı. Bu tedavi ile hastaların yaklaşık yarısında tedaviye yanıt alındı ve yalnızca küçük bir kısmında tam yanıt elde edilebilmesi nedeniyle daha optimal tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyuldu ve bu-

nun üzerine kemoterapi ile kombinasyonları denendi (1,2). Diğer seçenek radyo aktif işaretli CD20 tedavisi oldu. Bugün, CD20 ile etkileşen ve düşük grad lenfoma tedavisi için "Food Drug Administration" (FDA) tarafından onaylanmış iki radyoaktif işaretli MAb tedavi seçeneği mevcuttur (24). Bunlardan ilk onaylanan 90Y-ibritumomab (Zevalin; IDEC Pharmaceuticals Corporation)'dır (22). Knox ve ark. (25) tarafından yapılan faz I ve II biyodağılım ve etkinlik çalışmasında 50 mCi ve üstündeki tedavi dozları denendi. Bu çalışmadaki dozlar vücut yüzey alanı, boyutu ve kütlesi ile ilişkilendirilmedi. Bu çalışmada myelosüpresyon başlıca toksisiteydi ve 40 mCi ve üstündeki dozlarda gelişti. Hastaların 6/18 (%33)'inde tam cevap, 7/18 (%39)'inde kısmi cevap saptandı ve genel yanıt oranı %70 olarak bulundu. Bu sonuçlar 90Y anti-CD20 tedavisinin ümit verici olduğunu gösterdi. Wiseman ve ark. (26) tarafından yapılan faz III çalışmasında; toplam yanıt oranı işaretli antikor için %44 ve işaretli antikor için %80 olarak bulundu. Burada 72/143 hastada 111In-zevalin kullanılarak dozimetri hesaplandı. Toksikite başlıca hematolojik, geçici ve geri dönüşlü yan etki idi. Absorbe edilen radyasyon dozu için üst sınırlar kemik iliğinde 300 cGy ve normal dokular için 2000 cGy olarak hesaplandı. 90Y-ibritumomab tioksetan'ın hafif trombositopeni varlığında (trombosit sayısı 100,000 / mm³) relaps gösteren veya refrakter hastalıklı düşük dereceli HDL hastalarında (%83) ve rituksimaba dirençli HDL hastalarında (% 74) makul etkinlik sağladı (22).

HDL'da diğer tedavi seçeneği 131I-tositumomab (Bexxar; Corixa and GlaxoSmithKline Corporations) tedavisidir. Kaminski ve ark. (27) tarafından yürütülen tek merkezli faz I/II çalışmasında genel yanıt oranı %71 ve tam yanıt oranı %34 bulundu. Yanıt oranı düşük dereceli tümörlü hastalarda orta dereceli tümörlü hastaların yaklaşık iki katı kadar (%83'e karşı %41) yüksekti. Yanıtlı hastalar için ortalama sağ kalım 12 ayıdır. Doz sınırlayıcı faktör geri dönüşlü hematolojik toksisite idi. Uzun dönemde 5/59 hastada hipotiroidi, 5/59 hastada myelodisplazi ve 3/59 hastada solid tümör gelişimi saptandı. En az iki kür kemoterapiye yanıtızsız hastalarda 75 cGy üstündeki dozların kullanıldığı faz III çalışmada (28) ise hastaların %65'inde kısmi veya tam yanıt mevcuttu. Çalışmanın sonuç değerlendirmesinde RIT'nin kemoterapiden daha etkin bir tedavi sağladığı ve daha uzun yanıt süreleri ya da oranlarına sahip olduğu vurgulandı. Bu sonuçlar neticesinde 131I-tositumomab'ın non-myelosüpresif dozlarının makul terapötik etkinlik ve toksisiteye sahip olduğu gösterilmiş oldu. Tam yanıt profilindeki görece düşüklük, alternatif olarak uygulanabilecek kök hücre tedavisi ve kemik iliği transplantasyonu eşliğinde myeloablative tedavi uygulamasını da gündeme getir-

di. Press ve ark. (29) 185–370 mCi tedavi dozları ile daha yüksek tümör yanıt oranları rapor etti. İki yıllık ortalama takip süresi sonunda progresyonsuz sağ kalım %62 ve toplam sağ kalım %93 bulundu ve 18/21 hastada objektif yanıt ve 16/21 hastada tam cevap elde edildi.

HDL'da RIT için her iki tedavide kullanılabilir durumdadır. Ancak, 90Y işaretli tedavi uygulama basitliği sunduğu ve FDA onayını ilk alan form olduğu için daha sıklıkta uygulama şansı bulmuştur. Heterojen ve büyük tümörlerde 90Y'nin beta enerjisinin ve doku penetrasyonunun daha yüksek olması da bir avantaj sağlamaktadır. Küçük ve difüz tümörlerde ise 131I işaretli tedavi ile daha iyi cevap oranları sağlanmaktadır. 131I ile işaretlemede myelosüpresif dozlar daha başarılı görülmekle birlikte oldukça karmaşık bir işlem gerektirmektedir. 90Y için göreceli bir dezavantaj gama emisyonunun olmamasıdır. Biyodağılım çalışmaları için identik sayılan 111In kullanılmış ve 90Y'nin biyo-dağılımını izlemek mümkün olmamıştır. 111In makul iyilikte olmakla birlikte kemik ve kemik iliği için identik değildir. Diğer yandan 131I tedavisinde yasalar gereği gama emisyonu nedeniyle hastalar özel şartlarda yatırılarak izlenmek zorundadır. Ancak pür beta yayıcı ajan için bu kısıtlama söz konusu değildir. Son olarak uygun tedavi seçiminin en azından dalında uzman medical onkoloji, nükleer tıp, radyasyon onkolojisi doktorları tarafından ortaklaşa kararlaştırılması, uygulanması ve takip edilmesi oldukça önemli bir konu olarak gündemdedir (1-3,22,24). Tablo V'te her iki tedavi için genel bir karşılaştırma sunulmuştur.

Son olarak indolent B-hücre lenfomalarda yapılan güncel bir faz I/II çalışmada 177Lu-DOTA-rituximab ümit verici bir tedavi seçeneği olarak rapor edilmiştir (30). Doz kısıtlayıcı toksisite trombositopeni ve lökopeni olarak belirlendi ve hematolojik yan etkiler haricinde toksisite ihmal edilebilir düzeyde bulundu.

T hücreli Hodgkin dışı lenfoma

RIT hedefi olarak sunulan T hücre ilişkili diferansiyasyon antijenleri vardır. Tedavi başarısı düşüktür. Foss ve ark. (32) T hücreli lenfoma ve lösemi tedavisinde 131I işaretli T-101 antikorunu (anti CD5) kullanmışlardır. Ancak, hastaların yarısında (5/10) kısmi yanıt alınmış ve tüm hastalarda bir siklus tedavi sonrasında insan anti-fare antikorunu (HAMA) gelişimi olmuştur.

Hodgkin lenfoma (Hodgkin Hastalığı = HH)

Hodgkin lenfoma (HL) hastalarının çoğu kemoterapi ve radyoterapi ile oldukça başarılı tedavi edilebilmektedir. Ancak rekürrensler siktir ve tedavisi güç olduğu için ek tedavilere ihtiyaç vardır. Rekürren HL için RIT çalışmaları radyoaktif işaretli ferritin antikorunu kullanımına odaklanmıştır (31). HL'lı hastaların RIT ile tedavisi için %60'lık

tedavi yanıtı oranı ve düşük toksisitesi oranları ile umut verici bir tedavi seçeneğidir.

Akut myeloid lösemi (AML)

Lösemik hücreler B, T ve primitif hücreleri kapsar. B hücreli tipte anti Lym 1 antikor ve anti-CD20 antikor ile tedaviler denenmiş, pek başarılı olmamış ve T hücreli tipte IL 2 reseptörü ile etkileşen 90Y anti Tac MAb tedavisi de denenmiş, kısmen başarılı bulunmuştur (3). Akut lösemide denenmiş diğer RIT uygulamaları radyoaktif işaretli anti-CD33, anti-CD45 ve anti-CD66 antikorları ile gerçekleştirilmiştir (32). Güncel olarak radyoaktif işaretli anti-CD66 antikorları ile yüksek riskli AML ve myelodisplastik sendrom (MDS) tedavi için faz I/II çalışmalar yapılmıştır. Bunjes ve ark. (34) 36 hastada standart tedavi ve kök hücre transplantasyonu (KHT) öncesinde 188Re işaretli RIT uygulamasının minimal toksisiteye sahip olduğunu ve tedavi ilişkili mortalitede bir artışa yol açmadığını bildirdi. Ringhoffer ve ark. (35) 55 yaş üstü 20 hastada T-hücre greftleme öncesinde 188Re (8/20) ve 90Y (12/20) işaretli RIT uygulamasının yaşlı hastalarda yüksek hedef doz değerleri ile faydalı ve güvenli olarak kullanılabileceğini rapor etti. Refrakter hastalarda sonuçların iyileştirilmesi için alfa yayıcılar veya alfa ve beta yayıcıların kombinasyonları yarar sağlayabilir (36).

Solid kanserler

Kolorektal kanser

Kolon kanseri MAb görüntülemesi için uygulama onayı verilen ilk tümördür ve 1990'lı yıllarda çeşitli antijenik hedefler (CEA, TAG-72, CC49 vb.) ile etkileşen Mab'lar ile RIT uygulamaları denenmiştir (1-3). Yeni milenyumun başında bu hastalığın RIT ile tedavisi için umut veren bir ön hedefleme uygulaması Knox ve ark. (36) tarafından bildirildi. Metastatik kolon kanserli hastalarda NR-LU-10 antikor/streptavidin tarafından ön hedeflenen 90Y-DOTA-biotin tedavisi uygulandı. Ancak, hem hematolojik (%8 oranında 3. ve 4. derece nötropeni, %8 oranında 3. derece ve %16 oranında 4. derece trombositopeni) hem de hematolojik olmayan (%16 oranında 4. derece diyare) toksisite gözlemlendi. Toplam yanıt oranı ise %18 olarak bulundu. 90Y-kimerik T84.66 (cT84.66) anti-CEA ile RIT uygulaması diğer bir umut verici güncel tedavi uygulamasıdır. Wong ve ark. (37,38) refrakter metastatik kolon kanserli hastalarda iki farklı faz I çalışması ile uygulamanın yararlılığı ve toksisite oranlarını inceledi. İlk çalışmanın (37) sonuçları 90Y-DTPA-kimerik T84.66 ile RIT ve 5-FU kombinasyonunun hematolojik toksisitede artışa yol açmadan birden fazla siklusa tedaviye imkan tanıdığı, fakat kemoterapi ilavesinin insan anti-kimerik antikor yanıtını azalttığı şeklinde rapor edildi. İkinci çalışmada (38) şelator olarak DOTA kullanıldı. Sonuçlar önceki çalışma ile benzerdi. RIT için en iyi sonucun minimal tümör dokusu

varlığında olabileceği vurgulandı.

Over Kanseri

Over kanserinin histolojik karakteri kolon kanserine oldukça benzerdir. Başlangıçta sıklıkla intraperitoneal olarak yayılır. Bu yüzden 131I, 90Y, 186Re vb. işaretli MAb ile intraperitoneal tedavi uygulamaları denenmiştir (3). Bunlar içinde en umut verici olanları mikrometastatik hastalık tedavisi ile uzamış sağ kalım elde edilebilmesi nedeniyle paklitaksel ile kombine edilen RIT uygulamaları olmuştur (39). Over kanserinde beta yayıcılar ile RIT için prelinik ve klinik faz I/II çalışmaları umut verici sonuçlar ortaya koymakla birlikte bu sonuçlar faz III çalışmalarında yeterli başarıyı getirmemiştir (40,41). Güncel olarak alfa yayıcılar ile RIT için yapılan klinik faz I çalışmalarda mikrometastatik hastalığın tedavisi için başarılı sonuçlar bildirilmiştir (41).

Beyin Tümörleri

Beyin tümörleri genellikle lokal agresif ve ölümcül hastalıklardır. RIT için birkaç güncel araştırma mevcuttur. Bu amaçla 131I işaretli anti tenascin antikor ve 90Y işaretli biotin-streptavidin antikor ile çalışmalar yapılmıştır (3,42). Riva ve ark. (43) glioblastomda RIT ile daha iyi yanıt oranları (%40-47) ve uzamış median sağ kalım (25-31 ay) rapor etmiştir.

Sonuç

Yakın zamana kadar işaretsiz MAb'lar temelinde geliştirilen hedefe yönelik kanser tedavisi uygulama alanına artık radyoaktif işaretli MAb tedavileri de dahil olmuş bulunmaktadır. RIT başlangıçta radyasyon güvenliği, dozimetri, radyofarmasötik hazırlığı ve düşük yanıt oranları nedeni ile umulan maliyet etkinliğini yakalayamadı. Ancak, günümüzde pratik üretim, uygulama kolaylığı ve daha iyi yanıt oranları ve makul toksisite düzeyi ile B hücreli lenfoma tedavisinde FDA onayı almış, ulaşılabilir iki tedavi ajanı bulunmaktadır. Akut myeloid lösemi (AML) başta olmak üzere diğer hematolojik kanser türlerinde ve bazı solid kanserlerde araştırmalar halen devam etmektedir. Geleceğe dönük olarak teranostik ajanlar ile tanı ve tedavi kavramı içerisinde RIT kendine yeni uygulama alanları geliştirecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. J Nucl Med. 2002 May;43(5):693-713.
2. Sharkey RM, Goldenberg DM. Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. J Nucl Med. 2005 Jan;46 Suppl 1:115S-27S.
3. Diagnostic nuclear medicine. Fourth edition. Chapter 47. Richard L. Wahl. Radiolabeled monoclonal antibody therapy.



4. Behr TM, Memtsoudis S, Sharkey RM, Blumenthal RD, Dunn RM, Gratz S, Wieland E, Nebendahl K, Schmidberger H, Goldenberg DM, Becker W. Experimental studies on the role of antibody fragments in cancer radio-immunotherapy: Influence of radiation dose and dose rate on toxicity and anti-tumor efficacy. *Int J Cancer*. 1998 Aug 31;77(5):787-95.
5. Goel A, Augustine S, Baranowska-Kortylewicz J, Colcher D, Booth BJ, Pavlinkova G, Tempero M, Batra SK. Single-Dose versus fractionated radioimmunotherapy of human colon carcinoma xenografts using ¹³¹I-labeled multivalent CC49 single-chain fvs. *Clin Cancer Res*. 2001 Jan;7(1):175-84.
6. Honegger A. Engineering antibodies for stability and efficient folding. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(181):47-68.
7. Milenic DE. Radioimmunotherapy: designer molecules to potentiate effective therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2000 Apr;10(2):139-55.
8. Reilly RM. Radioimmunotherapy of solid tumors: the promise of pretargeting strategies using bispecific antibodies and radiolabeled haptens. *J Nucl Med*. 2006 Feb;47(2):196-9.
9. Lazar GA, Desjarlais JR, Jacinto J, Karki S, Hammond PW. A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization. *Mol Immunol*. 2007 Mar;44(8):1986-98. Epub 2006 Oct 31.
10. Boerman OC, van Schaijk FG, Oyen WJ, Corstens FH. Pretargeted radioimmunotherapy of cancer: progress step by step. *J Nucl Med*. 2003 Mar;44(3):400-11.
11. Kraeber-Bodéré F, Rousseau C, Bodet-Milin C, Ferrer L, Faivre-Chauvet A, Champion L, Vuillez JP, Devillers A, Chang CH, Goldenberg DM, Chatal JF, Barbet J. Targeting, toxicity, and efficacy of 2-step, pretargeted radioimmunotherapy using a chimeric bispecific antibody and ¹³¹I-labeled bivalent hapten in a phase I optimization clinical trial. *J Nucl Med*. 2006 Feb;47(2):247-55.
12. Barendswaard EC, Humm JL, O'Donoghue JA, Sgouros G, Finn RD, Scott AM, Larson SM, Welt S. Relative therapeutic efficacy of (¹²⁵I)- and (¹³¹I)-labeled monoclonal antibody A33 in a human colon cancer xenograft. *J Nucl Med*. 2001 Aug;42(8):1251-6.
13. Couturier O, Supiot S, Degraef-Mouglin M, Faivre-Chauvet A, Carlier T, Chatal JF, Davodeau F, Cherel M. Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 May;32(5):601-14.
14. Zalutsky MR, Reardon DA, Pozzi OR, Vaidyanathan G, Bigner DD. Targeted alpha-particle radiotherapy with ²¹¹At-labeled monoclonal antibodies. *Nucl Med Biol*. 2007 Oct;34(7):779-85. Epub 2007 May 11.
15. Rosenblat TL, McDevitt MR, Mulford DA, Pandit-Taskar N, Divgi CR, Panageas KS, Heaney ML, Chanel S, Morgenstern A, Sgouros G, Larson SM, Scheinberg DA, Jurcic JG. Sequential cytarabine and alpha-particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2010 Nov 1;16(21):5303-11.
16. Park JA, Kim JY. Recent advances in radiopharmaceutical application of matched-pair radiometals. *Curr Top Med Chem*. 2013 Feb 1;13(4):458-69.
17. Kotzerke J, Bunjes D, Scheinberg DA. Radioimmunoconjugates in acute leukemia treatment: the future is radiant. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Dec;36(12):1021-6.
18. Wiseman GA, White CA, Stabin M, et al. Phase I/II ⁹⁰Y-Zevalin radioimmunotherapy dosimetry result in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:766-77.
19. Chong HS, Milenic DE, Garmestani K, Brady ED, Arora H, Pfister C, Brechbiel MW. In vitro and in vivo evaluation of novel ligands for radioimmunotherapy. *Nucl Med Biol*. 2006 May;33(4):459-67. Epub 2006 May 2.
20. Wahl RL, Kroll S, Zasadny KR. Patient specific whole-body dosimetry: principles and a simplified method for clinical implementation. *J Nucl Med* 1998;39:14S-20S.
21. Barbet J, Kraeber-Bodéré F, Vuillez JP, Gautherot E, Rouvier E, Chatal JF. Pretargeting with the affinity enhancement system for radioimmunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 1999 Jun;14(3):153-66.
22. Marcus R. Use of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 2005 Feb;32(1 Suppl 1):S36-43.
23. Zhang MM, Gopal AK. Radioimmunotherapy-based conditioning regimens for stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 2008 Apr;45(2):118-25.
24. Bischof Delaloye A. The role of nuclear medicine in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Leuk Lymphoma*. 2003;44 Suppl 4:S29-36.
25. Knox SJ, Goris ML, Trisler K, et al. Yttrium-90-labeled anti CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 1996;2:457-70.
26. Wiseman GA, White CA, Sparks RB, Erwin WD, Gh BR. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial of Zevalin radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001 Jul-Aug;39(1-2):181-94.
27. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, Francis IR, Ross CW, Tuck M, Regan D, Fisher S, Gutierrez J, Kroll S, Stagg R, Tidmarsh G, Wahl RL. Radioimmunotherapy with iodine (¹³¹I) tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood*. 2000 Aug 15;96(4):1259-66.
28. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, Saleh M, Leonard J, Fehrenbacher L, Lister TA, Stagg RJ, Tidmarsh GF, Kroll S, Wahl RL, Knox SJ, Vose JM. Pivotal study of iodine I ¹³¹I tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 2001 Oct 1;19(19):3918-28.
29. Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, Martin PJ, Nelp WB, Glenn S, Fisher DR, Porter B, Matthews DC, Gooley T, et al. Phase II trial of ¹³¹I-B1 (anti-CD20) antibody therapy with autologous stem cell transplantation for relapsed B cell lymphomas. *Lancet*. 1995 Aug 5;346(8971):336-40.

30. Forrer F, Oechslein-Oberholzer C, Campana B, Herrmann R, Ma-ecke HR, Mueller-Brand J, Lohri A. Radioimmunotherapy with ¹⁷⁷Lu-DOTA-Rituximab: Final Results of a Phase I/II Study in 31 Patients with Relapsing Follicular, Mantle Cell, and Other Indolent B-Cell Lymphomas. *J Nucl Med*. 2013 Apr 9. (Epub ahead of print)
31. Vriesendorp HM, Quadri SM. Radiolabeled immunoglobulin therapy in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Biother Radiopharm*. 2000 Oct;15(5):431-45.
32. Kotzerke J, Bunjes D, Scheinberg DA. Radioimmunoconjugates in acute leukemia treatment: the future is radiant. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Dec;36(12):1021-6.
33. Bunjes D, Buchmann I, Duncker C, Seitz U, Kotzerke J, Wiesneth M, Dohr D, Stefanic M, Buck A, Harsdorf SV, Glatting G, Grimminger W, Karakas T, Munzert G, Döhner H, Bergmann L, Reske SN. Rhenium 188-labeled anti-CD66 (a, b, c, e) monoclonal antibody to intensify the conditioning regimen prior to stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: results of a phase I-II study. *Blood*. 2001 Aug 1;98(3):565-72.
34. Ringhoffer M, Blumstein N, Neumaier B, Glatting G, von Harsdorf S, Buchmann I, Wiesneth M, Kotzerke J, Zenz T, Buck AK, Schauwecker P, Stilgenbauer S, Döhner H, Reske SN, Bunjes D. ¹⁸⁸Re or ⁹⁰Y-labelled anti-CD66 antibody as part of a dose-reduced conditioning regimen for patients with acute leukaemia or myelodysplastic syndrome over the age of 55: results of a phase I-II study. *Br J Haematol*. 2005 Aug;130(4):604-13.
35. Kotzerke J, Bunjes D, Scheinberg DA. Radioimmunoconjugates in acute leukemia treatment: the future is radiant. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Dec;36(12):1021-6.
36. Knox SJ, Goris ML, Tempero M, Weiden PL, Gentner L, Breitz H, Adams GP, Axworthy D, Gaffigan S, Bryan K, Fisher DR, Colcher D, Horak ID, Weiner LM. Phase II trial of yttrium 90-DOTA-biotin pretargeted by NR-LU-10 antibody/streptavidin in patients with metastatic colon cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:406-14.
37. Wong JY, Shibata S, Williams LE, Kwok CS, Liu A, Chu DZ, Yamauchi DM, Wilczynski S, Ikle DN, Wu AM, Yazaki PJ, Shively JE, Doroshow JH, Raubitschek AA. A Phase I trial of ⁹⁰Y-anti-carcinoembryonic antigen chimeric T84.66 radioimmunotherapy with 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2003 Dec 1;9(16 Pt 1):5842-52.
38. Wong JY, Chu DZ, Williams LE, Liu A, Zhan J, Yamauchi DM, Wilczynski S, Wu AM, Yazaki PJ, Shively JE, Leong L, Raubitschek AA. A phase I trial of (⁹⁰Y)-DOTA-anti-CEA chimeric T84.66 (cT84.66) radioimmunotherapy in patients with metastatic CEA-producing malignancies. *Cancer Biother Radiopharm*. 2006 Apr;21(2):88-100.
39. Meredith RF, Alvarez RD, Partridge EE, Khazaeli MB, Lin CY, Macey DJ, Austin JM Jr, Kilgore LC, Grizzle WE, Schlom J, LoBuglio AF. Intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer: a phase I study. *Cancer Biother Radiopharm*. 2001 Aug;16(4):305-15.
40. Meredith RF, Buchsbaum DJ, Alvarez RD, LoBuglio AF. Brief overview of preclinical and clinical studies in the development of intraperitoneal radioimmunotherapy for ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Sep 15;13(18 Pt 2):5643s-5645s.
41. Seidl C, Essler M. Radioimmunotherapy for peritoneal cancers. *Immunotherapy*. 2013 Apr;5(4):395-405.
42. Reardon DA, Zalutsky MR, Bigner DD. Antitennascin-C monoclonal antibody radioimmunotherapy for malignant glioma patients. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007 May;7(5):675-87.
43. Riva P, Franceschi G, Riva N, Casi M, Santimaria M, Adamo M. Role of nuclear medicine in the treatment of malignant gliomas: the locoregional radioimmunotherapy approach. *Eur J Nucl Med*. 2000 May;27(5):601-9.

Sorumlu yazar: Dr. Salih Sinan Gültekin

Dişkapi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

1 Nükleer Tıp Bölümü, Ankara

Gsm: 0 533 761 49 91

E-mail: gultekinsinan@gmail.com

Acil Hipertansiyon ve Hipertansif Krizde Tedavi Stratejileri

Hypertensive Emergency And Treatment Strategies of Hypertensive Crisis

Ramazan COŞAR¹, Serap BİBEROĞLU², Aydın ÇİFCİ¹

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

² Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Acil Tıp Uzmanı, Kırıkkale, TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 22.07.2013

Kabul Tarihi: 20.12.2013

Özet

Hipertansif kriz sistolik kan basıncının 180 mmHg, diyastolik kan basıncının ise 120 mmHg'dan yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. İki alt başlıkta incelenen hipertansif krizde hipertansif acil (emergency) ile hipertansif öncelikli durum (urgency) ayırımı yapabilmek için hedef organ hasarının araştırılması gerekmektedir. Hipertansif acil durumlarda hem hastanın hayatını kurtarmak hem de ilerleyici hedef organ hasarını önleyebilmek için tedaviye hızlı bir şekilde başlanmalıdır.

AnahtarKelimeler: Hipertansif kriz, acil servis, tedavi

Abstract

Hypertensive crisis defined as having more than 180 mmHg in systolic blood pressure or more than 120 mmHg in diastolic blood pressure. Hypertensive crisis is examined in two subtitle, hypertensive emergency and hypertensive urgency. Target organ damage should be investigated to distinguish. Treatment should be started quickly to prevent progressive target organ damage and save lives in hypertensive crisis.

Keywords: Hypertensif crisis, emergency service, treatment

Giriş

Hipertansiyon kardiyak atım volümü veya periferik vasküler direnç artışı sonucu gelişen bir durumdur. Genç erişkinlerde ortaya çıkan hipertansiyonda kardiyak atım volümünde artış ön planda iken daha sonra ortaya çıkan hipertansiyonda periferik vasküler dirençte artış önemlidir. Hipertansiyon ülkemizde ve dünyada en yaygın kronik hastalıklardan birisidir (1). 2000 yılı itibari ile dünyada hipertansiyon prevalansı %26,4 olarak bildirilmiş, 2025 yılına kadar %60 lık artış beklenmektedir (2). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü'nden Bülent Altun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; ülkemizde hipertan-

siyon prevalansının %32,7, farkındalığın ise %48,6 olduğu gösterilmiştir (3).

Hipertansiyonda hedef kan basıncı yıllar içerisinde giderek daha düşük değerlere inmiştir. Amerika'da en son 2003 yılında güncellenen 7. Ulusal Ortak Bildirisinde (JNC 7) optimal kan basıncı değeri < 120/80 mmHg olarak belirtilmiş ve 115/75 mmHg'dan itibaren sistolik kan basıncında her 20 mmHg ve diyastolik kan basıncında her 10 mmHg'lık artışın kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat artırdığı vurgulanmıştır (1). Güncellenmiş sınıflama tabloda sunulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: JNC 7 Kan Basıncı Sınıflaması (3).

Kan Basıncı Sınıflaması	Sistolik Kan Basıncı mmHg	Diastolik Kan Basıncı mmHg
Normal	< 120	ve < 80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre 1	140-159	veya 90-99
Evre 2	≥160	veya ≥100

Hipertansif hastaların yaklaşık %1 'i yaşamlarının herhangi bir döneminde hipertansif kriz ile acil servise başvurmaktadır (2).

Tanımlar

Sistolik kan basıncının 180 mmHg, diyastolik kan basıncının ise 120 mmHg'dan yüksek olması (hedef organ hasarı olsun veya olmasızın) hipertansif kriz olarak tanımlanmaktadır. Hipertansif acil (emergency) ve hipertansif öncelikli durum (urgency) olmak üzere 2 alt başlıkta incelenmektedir. Bu iki farklı durumu birbirinden ayıran hipertansiyonun rakamsal değerleri değil, hedef organ hasarının bulunup bulunmamasıdır. Bu 2 klinik durumun prognozları birbirinden farklı olduğundan acil serviste ayırıcı tanısı çok önemlidir (1).

Hipertansif acil durum (emergency): Farklı derecelerde kan basıncı yüksekliği ile birlikte beyin, kalp ve böbrek gibi hedef organlarda hasarın bulunduğu, acil müdahale gerektiren klinik durumu ifade eder. Hipertansif acil durumlar (Tablo 2 deki gibi) ilerleyici hedef organ hasarı ile komplike olmuş ciddi kan basıncı artışlarıdır. Hipertansif acil gerçek bir acil durumdur, tanısı hemen konulmalıdır. Tedavisinin hızlı bir şekilde başlanması kalıcı hedef organ hasarını engellemek için önemlidir (1).

Tablo 2: Hipertansif acil durumlar (1)

- Akut intrakraniyal olay
- Hipertansif ensefalopati
- Akut aort diseksiyonu
- Akut koroner sendromlar (MI, unstable angina pectoris)
- Akut sol kalp yetersizliği
- Eklampsi
- Adrenerjik kriz (feokromositoma krizi, clonidine kesilme sendromu, amfetamine aşırı alımı, kokain)
- Renaltransplantasyon sonrası ciddi hipertansiyon
- Ciddi yanıklar
- Ciddi epistaksis
- Postoperatif ciddi hipertansiyon

Hipertansif öncelikli durum (urgency): Sistolik kan basıncı >180 mmHg olup organ yetersizliği bulguları yoktur ancak organ yetersizliği için risk mevcuttur. Kan basıncı yüksekliği oral ilaçlarla günler içerisinde düşürülmelidir

(1).

Bu iki durum incelendiğinde kan basıncı yüksekliğinin tek başına hipertansif aciliyeti belirlemediği unutulmamalıdır. Eşlik eden hedef organ hasarı çok önemlidir. Hedef organ hasarı gelişiminin patofizyolojisinde otoregulasyonun bozulması ve damarlarda ani vasküler direnç artışı rol oynar. Kan basıncındaki ani yükselme damarlarda direnç artışı ve vazokonstriksiyon ile birlikte olur. Şiddetli vazokonstriksiyon sonrası damarlarda mekanik hasar gelişir. Bunun sonucunda gelişen endotel hasarı, koagülasyon kaskadı ve trombosit aktivasyonu, arteriyollerde fibrinoid nekroz gelişimi olur. Damarlarda yaygın hasarlanmayla beraber hedef organlarda perfüzyon bozukluğu ve iskemi gelişir (1).

Bulgular

Hastanın değerlendirilmesinde öncelikle tanının doğrulanması gerekmektedir. Kan basıncı her iki koldan uygun şekilde ölçülmelidir. Anamnez ve fizik muayene tanı koymamızda ve etyolojide yararlı bilgiler edinmemizi sağlar. Anamnezde var olan hipertansiyonun süresi, hedef organ hasarı, geçirilmiş serebrovasküler olaylar, antihipertansif tedavi alıp almadığı, kullandığı ilaçlar, yakın zamanda ilaç değişimi, alkol veya narkotik madde kullanımı, kan basıncının kontrol altında olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hedef organ hasarını düşündürecek semptomlar; baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, görme bozukluğu (hipertansif ensefalopati), nörolojik defisit, lateralizasyon (inme), göğüs ağrısı, nefes darlığı çarpıntı (anjina, myokard enfarktüsü), sırt ağrısı (aort diseksiyonu), oligüri, hematüri (ciddi renal hasar) araştırılmalıdır (1).

Fizik muayenede kan basıncı her iki koldan mümkünse hem ayakta hem de yatarak ölçülmelidir. Kardiyovasküler ve nörolojik sistem fizik muayenede değerlendirilmelidir. Laboratuvar olarak üre, kreatinin, elektrolitler, tam kan sayımı, EKG, PA akciğer grafisi ve tam idrar tetkiki istenmelidir. Hedef organ hasarı mevcutsa hipertansif acil, mevcut değilse hipertansif öncelikli durum olarak değerlendirilmelidir. Hipertansif aciller bazı sekonder hipertansiyon formlarında kendini gösterebilir, bu durumda hasta stabil olduktan sonra etyoloji araştırılmalıdır (4).

Tedavi

Hipertansif acillerde kullanılacak ilaçların etkisi hızlı, yarılanma süresi kısa, titre edilebilir ve ciddi yan etkisi bulunmamalıdır. Bunun yanı sıra "hastaya zarar vermeme" ilkesi de unutulmamalıdır. Kan basıncının hızlı düşürülmesi hipertansif durumda otoregulatuar kapasitenin altına inilmesine; serebral, renal, kardiyak kan akımının bozulmasına ve bu organlarda iskemi ve infarktlara yol açar. Hipertansif öncelikli durumlarda kan basıncı hızlı düşürülmemeli, kontrolü 24-48 saat içinde sağlanmalıdır. Bu durumda kısa etkili oral antihipertansifler (Tablo 3) kullanılarak kan basıncı hedef değer 160/100 mmHg civarına 24-48

Tablo 3: Hipertansif öncelikli durumda kullanılabilir ilaçlar (1)

İlaç	Doz	Pik zamanı	Yarı ömrü	Yan etki
Kaptopril	12.5-25 mg po	15-60 dk	1.9 saat	Renal arter stenoz varlığında akut böbrek yetmezliği
Labetolol	200-400 mg po	20-120 dk	2.5-8 saat	Bulantı, kalp bloğu, bronkospazm
Furosemid	25-50 mg po	1-2 saat	0.5-1.1 saat	Hipovolemi
Amplodipin	5-10 mg po	1-6 saat	30-50 saat	Çarpıntı, flushing, baş ağrısı, periferik ödem
Felodipin	5-10 mg po	2-5 saat	11-16 saat	
Isradipin	5-10 mg po	1-1.5 saat	8-16 saat	
Pirazosin	1-2 mg po	1-2 saat	2-4 saat	Çarpıntı, ortostatik hipotansiyon, senkop

Tablo 4: Hipertansif acil durumda kullanılabilir ilaçlar (1)

İlaç	Doz	Etki başlangıcı	Etki süresi	Yan etki
Vazodilatasyon yapanlar				
Sodyum Nitroprussid	0.25-10 µg/kg/dk infüzyon	Derhal	1-2 dk	Hipotansiyon, kusma, terleme, siyanid toksisitesi,
Nikardipin	2-10 mg/saat infüzyon	5-10 dk	2-4 saat	Flushing, refleks taşikardi
Fenoldopam	0.1-0.6 µg/kg/dk bolus	5-10 dk	10-15 dk	Baş ağrısı, hipotansiyon
Nitrogliserin	5-100 µg/dk infüzyon	1-3 dk	5-15 dk	Baş ağrısı, kusma
Enalaprilat	1.25-5 mg	15 dk	4-6 saat	Hipotansiyon, böbrek yetmezliği, anjiödem
Hydralazin	10-20 mg bolus	10 dk	2-6 saat	Refleks taşikardi
Adrenerjik inhibitörler				
Labetolol	20-80 mg bolus- 0.5-2 mg/dk infüzyon	5-10 dk	2-6 saat	Bulantı-kusma, bronkospazm, kalp bloğu
Esmolol	500 µg/kg/dk bolus, 50-100 µg/kg/dk infüzyon	1-2 dk	10-30 dk	Bulantı, kalp bloğu, astım, kalp yetmezliği
Fentolamin	5-10 mg/dk	1-2 dk	3-5 dk	Refleks taşikardi

saat içerisinde düşürülmelidir (4, 5).

Sodyum nitroprussid: Arteriyel ve venöz dilatasyon yaparak etki göstermektedir. Etkisi saniyeler içerisinde başlamakta olup 1-2 dakika sürmektedir. Yarılanma ömrü 3-4 dakikadır. Başlangıç dozu 0.25 µg/kg/dk , en yüksek dozu 8-10 µg/kg/dk dır. Potent ve hızlı etkisinden dolayı infüzyon süresince intaarteriyel monitörizasyon önerilmektedir. Akut akciğer ödemi, hipertansif ensefalopati, aort diseksiyonu tablosu ile başvuran hastalarda önerilmektedir (6). Kullanımında en önemli yan etkisi siyanid toksisitesidir. Koma, ensefalopati, konvülsiyon, kardiyak arrest, geri dönüşümsüz nörolojik anormallikler siyanid toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir (7). Siyanid toksisitesinden kaçınmak için infüzyon süresi 24-48 saati geçmemeli, yüksek dozdan (>2 µg/kg/dk) kaçınılmalıdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğunda risk artmaktadır. Siyanid toksisitesinin önlenmesinde ve tedavisinde tiyosulfat kullanılabilir (8).

Nitrogliserin: Venöz vazodilatasyon yaparak myokard oksijenlenmesini ve koroner perfüzyonu artırır. Akut koro-

ner sendrom, akut akciğer ödemi, koroner bypass cerrahisi gibi klinik durumlarda kullanılmaktadır(4). Başlangıç dozu 5 µg/dk, en yüksek dozu 100 µg/dk dır. Etkisi 2-5 dakika içerisinde başlamakta, 5-10 dk içinde sonlanmaktadır. Serebral vazodilatasyona bağlı baş ağrısı, volüm azlığında hipotansiyon ve refleks taşikardi yapabilir.

Esmolol: Kısa etkili kardioselektif beta adrenerjik blokerdir. Vazodilatasyon özelliği yoktur. Etkisi 60 sn gibi kısa sürede başlamakta ve 10-20 dk sürmektedir (9). Postoperatif hipertansif durumlarda, supraventriküler taşikardi- li hipertansif hastalarda kullanılabilir. 0.5-1 mg/kg yükleme dozundan sonra 50-300 µg/kg/dk hızında infüzyon verilebilmektedir(9-11).

Diüretikler: Böbrek hastalığı veya akut akciğer ödemi gibi volüm yüklenmesi olan durumlarda kullanılırlar. Kullanılan en önemli diüretik potent diüretik olan furosemiddir. İnfüzyondan sonra 5-15 dakika içinde venlerde kapasitansı artırıp 20 dakika içerisinde natriüze neden olurlar. Hipovolemide ve tuz kaybettiren nefropatilerde kullanılmamalıdır (12).

Labetolol: Selektif α_1 -adrenerjik ve non-selektif beta adrenerjik reseptör blokerdir. Total periferik kan akımını azaltmadan sistemik vasküler direnci azaltmaktadır; bu sayede serebral, renal, ve koroner kan akımı korunabilmektedir (12). Etkisi ilaç uygulandıktan 5-10 dk sonra başlamaktadır. Akut koroner sendrom, iskemik inme, hipertanfi ensefalopati ve aort disseksiyonu gibi durumlarda önerilmektedir (12). İlacın 20 mg'lık yükleme dozundan sonra 20-80 mg arası dozların 10 dakikada bir verilmesi ya da 0.5-2 mg/dk infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir (4).

Nikardipin: Serebral ve koroner vazodilatör etkiye sahip yüksek vasküler selektivite gösteren bir kalsiyum kanal antagonistidir. Etkisi 1-5 dk içerisinde başlamaktadır (4). Başlangıç infüzyon hızı 5 mg/saat dir. Her 5 dakikada bir titrasyon yapılarak maksimum 15 mg/saat dozuna kadar artırılabilir. Sistolik kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı durumlarında önerilmektedir (13).

Fenoldopam: Dopamin reseptör agonisti olup periferik vazodilatasyona neden olur. Ayrıca renal arterlerde vazodilatasyon yaparak sodyumun geri emilimini engeller, natriürezisi ve diürezisi sağlar. Başlangıç olarak 0.1 μ g/kg/dk dozu önerilmektedir. Her 15 dakikada bir doz titrasyonu yapılması gerekmektedir. Etkisi 5 dakikadan sonra başlamakta olup maksimum etkisi 15 dakika içinde ortaya çıkar (12).

Hidralazin: Arteriyel vazodilatör bir ajandır. Etkisi 15-30 dakika içerisinde başlamakta, kan basıncını hızlı düşürmektedir. Öngörülemez hipotansif etkisi nedeniyle hipertansif acillerde kullanımından kaçınılmalıdır (4).

Nifedipin: Hipertansif acillerde oral yoldan ya da sublingual yoldan kullanılmaktadır. 5-10 dakika içerisinde kan basıncını hızlı bir şekilde düşürmekte, etki süresi yaklaşık 6 saat kadar sürmektedir (14). Kullanımından sonra ciddi kontrolsüz kan basıncı düşüşüne bağlı serebral, renal ve kardiyak patolojilere yol açabileceğinden hidralazin gibi öngörülemez hipotansif etkisi nedeniyle hipertansif acillerde kullanılmamalıdır (4).

Sonuç

Acil servise hipertansif kriz tablosu ile başvuran hastalar anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile hızlıca değerlendirilmeli; hipertansif acil veya öncelikli durum ayırımı öncelikli olarak yapılmalıdır. Hipertansif öncelikli durumlarda hastanın takibi ve tedavisi acil servislere oral antihipertansif ilaçlar ile yapılabilir. Hipertansif krizde ise tanının hızlı bir şekilde konulması, hastanın yoğun bakımda monitorizasyonu, tedaviye hızlı bir şekilde intravenöz antihipertansiflerle başlanması ve seri davranılması hastanın mortalite ve morbiditesinin azaltılmasında en önemli noktadır.

Kaynaklar

1. Chobanian, A.V., et al., Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003. 42(6): p. 1206-52.
2. Kearney, P.M., et al., Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005. 365(9455): p. 217-23.
3. Altun, B., et al., Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in adults with chronic kidney disease in Turkey: results from the CREDIT study. *Kidney Blood Press Res*, 2012. 36(1): p. 36-46.
4. Sarafidis, P.A., N. Khosla, and G.L. Bakris, Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis*, 2007. 49(1): p. 12-26.
5. Rosei, E.A., M. Salvetti, and C. Farsang, European Society of Hypertension Scientific Newsletter: treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *J Hypertens*, 2006. 24(12): p. 2482-5.
6. Khot, U.N., et al., Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2003. 348(18): p. 1756-63.
7. Robin, E.D. and R. McCauley, Nitroprusside-related cyanide poisoning. Time (long past due) for urgent, effective interventions. *Chest*, 1992. 102(6): p. 1842-5.
8. Hall, V.A. and J.M. Guest, Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulfate prophylaxis. *Am J Crit Care*, 1992. 1(2): p. 19-25; quiz 26-7.
9. Gray, R.J., Managing critically ill patients with esmolol. An ultra short-acting beta-adrenergic blocker. *Chest*, 1988. 93(2): p. 398-403.
10. Grossman, E., A.N. Ironi, and F.H. Messerli, Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Safety*, 1998. 19(2): p. 99-122.
11. Varon, J. and P.E. Marik, Clinical review: the management of hypertensive crises. *CRITICAL CARE-LONDON*, 2003. 7(5): p. 374-384.
12. Haas, A.R. and P.E. Marik, Current diagnosis and management of hypertensive emergency. *Semin Dial*, 2006. 19(6): p. 502-12.
13. Curran, M.P., D.M. Robinson, and G.M. Keating, Intravenous nifedipine: its use in the short-term treatment of hypertension and various other indications. *Drugs*, 2006. 66(13): p. 1755-82.
14. Karnik, N.D., et al., Nifedipine, captopril, metoprolol and nifedipine with metoprolol in hypertensive crisis in non-intensive care setting. *J Assoc Physicians India*, 1996. 44(7): p. 480-2.

Sorumlu Yazar: Dr. Aydın ÇİFCİ

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

Gsm: 0 531 929 17 05

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

Ampisilin - Sulbaktam Tedavisi Sonrasında Stevens - Johnson Sendromu Gelişen Olguda *E.coli* Sepsisi

E. coli Sepsis In a Patient Developing Stevens - Johnson Syndrome After Ampicillin Sulbactam Treatment

Salih CESUR¹, Nilgün ALTIN², Göknur YAPAR TOROS³, Ethem ÇELİK⁴, Sani Namık MURAT⁴, Kamer KOLDAŞ⁵, Gülkan SOLGUN³, İrfan ŞENCAN², Sami KINIKLI¹

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

² Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

³ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

⁴ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

⁵ Yenimahalle Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

Geliş Tarihi: 11.12.2013

Kabul Tarihi: 20.12.2013

Özet

Stevens-Johnson sendromu yüksek ateş, pürülan konjunktivit, eroziv stomatit ve ciltte yaygın ekzantemle karakterize bir hastalıktır. Etiyolojisinde çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Olguların büyük kısmında ilaçlar sorumludur, ancak enfeksiyonlar, kimyasal maddeler ve malign hastalıklar da etiyojide rol oynayabilir. Bu sendroma neden olan ilaçlardan başlıcaları; antibiyotikler, antiepileptik ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlardır. Antibiyotiklerden trimetoprim-sulfametoksazol Stevens-Johnson sendromuna en sık neden olan antibiyotiktir. Sülfonamidler dışında aminopenisilinler, kinolonlar, sefalosporinler ve tetrasiklinler de bu sendroma neden olabilir.

Burada ampisilin-sulbaktam tedavisi sonrasında Stevens-Johnson sendromu gelişen ve sonrasında *E.coli*'ye bağlı sepsis nedeniyle ölümlü sonuçlanan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Steven- Johnson Sendromu, ampisilin-sulbaktam, *E.coli*, sepsis.

Abstract

Steven-Johnson Syndrome is a disease characterized by high fever, purulent conjunctivitis, erosive stomatitis and diffuse skin exanthema. A variety of factors plays a role in its etiology. In the majority of cases drugs are responsible; however, infections, chemicals and malignant diseases may also play a role in its etiology.

The most prominent of drugs known to cause this syndrome are antibiotics, antiepileptic drugs, and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Of the antibiotics, trimethoprim-sulfamethoxazole is the most common antibiotics causing Stevens- Johnson syndrome. Except for sulfonamides, aminopenicillins, quinolones, cephalosporins and tetracyclines can cause this syndrome too.

*Hereby a case developing Stevens - Johnson syndrome after treatment with ampicillin –sulbactam, and then resulting in death due to sepsis developed as a result of *E.coli* is presented.*

Keywords: Steven- Johnson Syndrome, ampicillin-sulbactam, *E.coli*, sepsis.

Olgu

Seksen yaşında olgu ampisilin-sulbaktam tedavisi sonrasında gelişen Steven-Johnson sendromu, yaygın ödem ve aterosklerotik kalp hastalığı tanılarıyla kardiyoloji

servisine yatırıldı. Anamnezinden pnömoni tanısıyla 10 gün süreyle ampisilin-sulbaktam tedavisi kullandıktan bir hafta sonra vücudunda eritematöz büller ve yaygın ödem, ağızda yaraların çıktığı, yeme ve içmesinin bozulduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde; kan basıncı: 100/ 70 mmHg, ateşi: 37,7 °C idi. Laboratuvar testlerinde lökosit sayısı 5400/mm³, %64.8 nötrofil, Hb: 11,2 g/dl, sedimentasyon hızı 35mm/saat, CRP 22 mg/L, ANA testi negatifti. Hastaya Steven-Johnson sendromuna yönelik destek tedavisi başlandı. Dermatoloji konsültasyonu istenen hastaya düşük doz kortikosteroid tedavisi başlandı.

Hastanın yatışının ikinci hastasında büllöz lezyonlarında gerileme olmadı, vücudunda yağın ödem gelişti. Genel durumunun kötüleşen ve solunum sıkıntısı olan hasta dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Solunum yetmezliği gelişen hasta ventiletöre bağlandı.

Fizik muayenesinde; ateş: 39°C, kan basıncı: 70/ 50 mm/Hg, nabız 126/dk, solunum seslerinde kabalaşma mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar testlerinde lökosit sayısı: 3500/mm³, %96,3 nötrofil, Hb: 7 g/dl, PLT: 6/mm³, CRP: 136 mg/L sedimentasyon hızı:54, AST: 60 U/L, ALT: 55 U/L Ateşi 39,8 °C'ye yükselen hastadan kan, idrar ve trakeal aspirat kültürleri alındıktan sonra sepsis ön tanısıyla ampirik olarak meropenem tedavisi başlandı. Sıvı tedavisine rağmen hipotansiyonun ve hemodinamik bozukluğun devam etmesi üzerine tedaviye dobutamin eklendi. Trombositopenisi için trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma verildi.

Buna rağmen trombosit değerleri yükselmedi. Hastada yaygın damar içi pıhtılaşma düşünüldü. Tedavinin 3. günü iki kan kültüründe de ESBL pozitif *E.coli* rapor edildi. Antibiyotik tedavisi ve sepsise yönelik destek tedavilerine devam edildi. Tedavinin 6.günü genel durumu kötüleşen hasta kardiyopulmoner yetmezlik sonucu öldü.

Sonuç olarak, antibiyotik tedavisi sonrasında Stevens-Johnson sendromu gelişen hastalarda sepsis gelişebileceği akıldaki tutulmalı ve hastalar yakın takiple izlenmelidir.

Tartışma

Steven – Johson Sendromu (SJS) ciddi seyirli mukokutanöz hastalıklarından biridir ve genellikle ilaç kullanımı sonucunda gelişir.

SJS'unun sıklığı milyon kişi – yıl başına 1-7 olgudur. Erişkinde SJS'unun %60'a yakın oranda ilaçlara atfedilmek-

tedir. İlaçlar dışında enfeksiyonlar, bazı kimyasal maddeler ve malign hastalıklar da etiolojide rol oynar. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ise altta yatan bir neden saptanamadığı bildirilmektedir (1-3).

SJS görülmesiyle güçlü ilişkisi olan başlıca ilaçlar; antibiyotiklerden sülfonamid türevleri, aminopenisilinler, makrolidler, kinolonlar, sefalosporinler ve tetrasiklidir. Anti-konvülzan ilaçlardan fenobarbital, karbamazepin, fenitoin ve valproik asit en sık bildirilen ilaçlardır. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlardan bütazon ve oksikam türevleri de bu sendroma neden olabilir (4).

Raucci ve ark. (5) 29 SJS'lu çocukta yaptıkları vaka kontrol çalışmasında antibiyotik ve kortikosteroid kullanımını risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Thammakumpee J ve Yongsiri S. (6) 'nin Tayland'da yaptıkları çalışmada SJS olan olguları 5 yıl süreyle retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya 15 SJS ve 9 toksik epidermal nekrolizis (TEN) olmak üzere 24 olgu dahil edilmiştir. Çalışma SJS'na en sık neden olan ilaç grubu %66,7 oranıyla antibiyotikler olarak belirlenmiştir.

Olgularda septisemi ve akciğer enfeksiyonları yüksek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Steroid tedavisinin düşük mortalite oranıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Fathallah N ve ark. (7) 18 aylık bir çocukta amoksisilin-klavunat tedavisi sonrası SJS geliştiğini bildirmişlerdir.

SJS tedavisinin esası tanının erken konması, neden olan ilacın kesilmesi ve destek tedavisinin erken başlanmasıdır. SJS'na en sık neden olan antibiyotik grubu sülfonamidlerdir .

Weinand ve ark. (8) Almanya'da yanık merkezinde yaptıkları 27 yıllık çalışmada 72 SJS , SJS /TEN ve TEN olgusunu değerlendirmişlerdir. Çalışmada SJS ve TEN'li hastaların yaş aralığı 61-70 yaş arası olarak belirlenmiştir. Hastalarda genel mortalite oranı %38 olarak saptanırken, en sık mortalite nedeni sepsis olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada SJS'da mortaliteye en fazla neden olan ilaçlar antibiyotikler, en az neden olan ilaçlar ise non-steroid antiinflatuvar ilaçlar olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada regresyon analizinde dializ, mekanik ventilasyon ve 65 yaş üzerinde olmak mortaliteyle ilişkili yüksek risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Arca ve ark. (9) pnömoni tanısıyla ampisilin – sulbaktam tedavisi başlanan 2 yaşında bir çocukta SJS ve TEN birlikteliği bildirmişlerdir.

SJS tedavisinde kortikosteroidler, siklosporin, talidomid, siklofosfamid ve plazmaferez kullanılabilir. Yakın zamanda introyenöz immunglobulin tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (4). Tükenmez ve ark. intravenöz immung-

lobulin (IVIg) tedavisi ile başarılı yanıt alınmasına rağmen solunum yetmezliğinden ölen, diğeri ise IVIC tedavisine rağmen solunum yetmezliği ve Klebsiella sepsisi ile kaybedilen bir olgu olmak üzere iki olgu sunmuşlardır.

Ampisilin-sulbaktam tedavisine bağlı Stevens-Johnson sendromu gelişimi literatürde nadiren bildirilmiştir. Sunduğumuz olguda ampisilin-sulbaktam tedavisi sonrasında Stevens-Johnson sendromu gelişen ve sonrasında *E.coli*'ye bağlı sepsis sonrasında ölümlü sonuçlanan bir olgu sunulmuştur.

Sonuç olarak, antibiyotik tedavisi sonrasında Stevens-Johnson sendromu gelişen hastalarda sepsis gelişebileceği akıldaki tutulmalı ve hastalar yakın takiple izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Köse Ş, Yalçın AD, Akkoçlu G. Stevens-Johnson sendromlu bir olgu sunumu. *Asthma Allergy Immunol* 2012;10:158-162.
2. Hazin R, İbrahimi OA, Hazin MI, Kimyay-Asadi A. Steven- Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Medicine* 2008; 40: 129-38.
3. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taiteb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 83: 347-52.
4. Tükenmez G, Mansur AT, Tütüncü D, Serdar ZA, Aydınöz İE. Toksik epidermal nekrolizde intravenöz immunoglobulin tedavisi: İki olgu sunumu. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2005;39(2): 136-141.
5. Raucci U, Rossi R, Da Cas R, Rafaniello C, Mores N, Bersani G, et al. Stevens-johnson syndrome associated with drugs and vaccines in children: a case-control study. *PLoS One*. 2013; 8(7): e68231.
6. Thammakumpee J, Yongsiri S. Characteristics of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a 5-year retrospective study. *J Med Assoc Thai*. 2013; 96(4):399-406.
7. Fathallah N, Hanen Z, Slim R, Boussofara L, Najet G, Bouraoui K, Ben Salem C. Co-amoxiclav-induced Stevens Johnson syndrome in a child. *Pan Afr Med J*. 2013;14:38.
8. Weinand C, Xu W, Perbix W, Lefering R, Maegele M, Rathert M, Spilker G. 27 years of a single burn centre experience with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: analysis of mortality risk for causative agents
9. Arca E, Köse O, Erbil AH, Nişancı M, Akar A, Gür AR. A 2-year-old girl with Stevens--Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Pediatr Dermatol*. 2005 ; 22(4):317-20

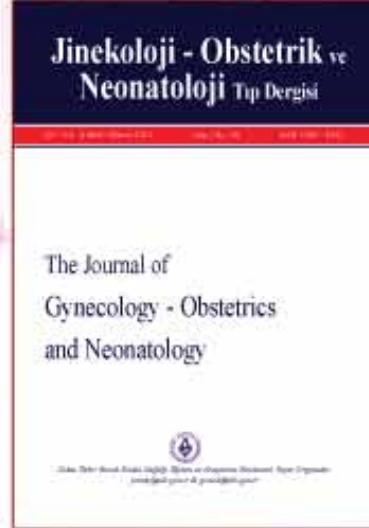
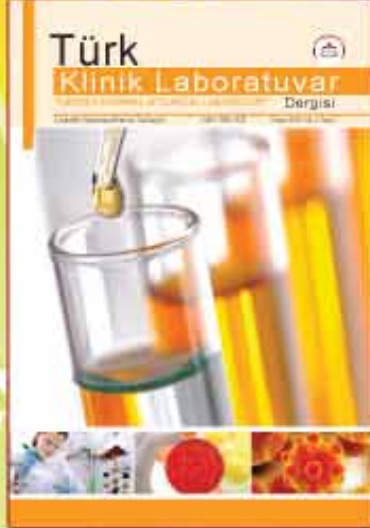
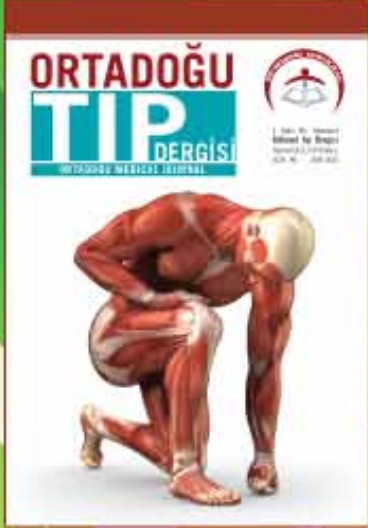
Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih CESUR,

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Cebeci-Ankara

E-mail: scesur89@yahoo.com

BİLİMSEL YAYINLARIMIZDA SİZ DE YERİNİZİ ALIN!



KURUMSAL KİMLİK TASARIMI - DERGİ - KATALOG - KİTAP
DERGİ İLANLARI - BROŞÜR - INSERT - AFİŞ
BILLBOARD - RAKET - MEGALIGHT - AMBALAJ TASARIMI
PROMOSYON ÜRÜNLERİ

Bayındır 2 Sokak. No: 63/12 Kocatepe - ANKARA
Tel: 418 40 77 - Faks: 418 40 67
www.dntortadoguyayincilik.com

TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ

YAZIM KURALLARI / YAZARLARIN DİKKATİNE



1. Türk Klinik Laboratuvar Dergisi DNT Ortadoğu Yayınevi'nin süreli yayını olarak üç ayda (Şubat, Mayıs, Ağustos ve Kasım) bir yayımlanır.
2. Derginin amacı Klinik Laboratuvar konularında yapılan deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, derlemeler, olgu sunumları, kısa raporlar ve editöre mektup türünden yazılar ile okuyucular arası bilgi alış verişini sağlamak ve böylece ülkemizin bilimsel gelişimine katkıda bulunmaktır. Bu kapsamda Mikrobiyoloji, Biyokimya, Toksikoloji, Patoloji, Radyoloji ve Nükleer Tıp olmak üzere 6 klinik laboratuvar dalı yer almaktadır.
3. Derginin dili Türkçe ve İngilizcedir. Olgu sunumları, deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimelerin bulunması zorunludur. Kısa raporlar, editöre mektup ve derleme türü makaleler ile tamamı İngilizce hazırlanan yazılarda Türkçe özet olma zorunluluğu yoktur. Kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı ve ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir.
4. Türkçe ve İngilizce özet en az 100 en çok 200 kelimedenden oluşmalıdır. Araştırma türü yazılarda özet, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, 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.
5. Metinde mikroorganizmaların isimleri ilk geçtikleri yerde cins ismi büyük harf ile başlayarak tür ismi ise tamamı küçük harflerden olmak üzere tam olarak ve orjinal latince yazılmalı, daha sonraki kullanımlarda cins isminin ilk harfi büyük yazılarak nokta konulmalı ve tür ismi küçük harflerle tam bir şekilde yazılıp kısaltılmış olarak kullanılmalıdır (örneğin: Tuberküloz etkeni yazıda ilk geçtiği yerde Mycobacterium tuberculosis ikinci ve daha sonraki yerlerde ise M. tuberculosis olarak kısaltılmış halde yazılmalıdır). Mikroorganizmaların latince isimleri ya italik olarak yazılmalı veya italik olmalarını sağlamaya yönelik altları çizilerek yazılmalıdır. Yazıda mikroorganizmaların sadece cins adı belirtiliyorsa ya Türkçe'ye kazandırılmış şekli (örneğin mikobakteri, brusella gibi) ya da orijinal latincesi (Mycobacterium, Brucella gibi) yazılmalıdır. Türkçe yazıldığı durumda isimlerin italik olarak yazılması zorunlu değildir.
6. Antibiyotik ve ilaç isimleri dil bütünlüğünü sağlamak açısından aynı metin içerisinde ya okunduğu gibi veya orijinal İngilizce olarak italik ve cümle başında değilse ilk harfi küçük olarak yazılmalıdır. Örneğin: penisilin veya peniciline gibi.
7. Dergiye gelen yazılar, isimleri gizli tutularak konuyla ilgili üç danışma kurulu üyesine gönderilir. En az iki danışma kurulu üyesinin olumlu görüşünü alan yazılar yayımlanmaya hak kazanır.
8. Belirtilen yazım esaslarına uygun olmayan yazılar işleme konulmaz.
9. Türkçe olarak yazılan araştırma makaleleri aşağıda düzene uygun olarak yazılmalıdır;
 - a. Sayfa: Başlık (Türkçe), Yazarlar, Kurumu, Yazışma adresi.
 - b. Sayfa: Özet (Türkçe), Anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler.
 - c. Sayfa ve sonraki sayfalar sırasıyla Giriş, Materyal ve Metod, Sonuçlar, Tartışma ve Kaynaklar.
10. Olgu sunumu olarak yazılan makalelerde de yukarıdaki ilk 2 sayfa için geçerli düzene uyulmalı, üçüncü sayfadan itibaren yazının türüne uygun şekilde kaleme alınmalıdır.
11. Dergide yayınlanacak derleme türündeki yazılar gönderilmeden önce editörler kuruluna bilgi verilmeli ve onay alınmalıdır.
12. Tablo, şekil ve resimler (numaraları ve/veya alt yazıları ile birlikte) gönderilecek olan üç örnekten yalnızca birinde yazı içinde yer alması istenilen şekilde hazırlanmalı (eklenmeli, yapılandırılmalı vs.), diğer iki örnekte numara, başlık veya alt yazıları ile birlikte her biri Jpg formatında gönderilmedir. Yine bu son iki örnekte yazı danışma kurulu üyelerine isim saklı olarak gönderileceği için, yazar isimleri ve çalışmanın yapıldığı yer ile ilgili bilgiler bulunmamalıdır (boş bırakılmalı veya okunamayacak şekilde silinmelidir).
13. Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır.

a)Kaynak bir dergi ise; Yazar(lar)ın Soyadı Adının başharf(ler)i, (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 3 yazar belirtilmeli Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl; Cilt: ilk ve son sayfa numarası. Örnek: Saubolla MA, Keihn, TE, White MH, Rudinsky MF and Armstrong D. Mycobacterium haemophilum: Microbiology and expanding clinical and geographic spectra of disease in humans. Clin. Microbiol.Rev. 1996;9:435-447.

b)Kaynak bir kitap ise; Yazar(lar)ın Soyadı, adının başharf(ler)i. Kitabın adı, Kaçınıcı baskı olduğu, basım yeri, basımevi, basım yılı. Örnek: Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA. Medical Microbiology. 5th Edition. London. The Mosby Company, Wolfe Publications Ltd. 2005.

c)Kaynak kitaptan bir bölüm ise; Bölüm yazar(lar)ının Soyadı Adının başharf(ler)i, Bölüm başlığı, In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı, Kaçınıcı baskı olduğu, Basım yeri. Yayınevi. Baskı yılı. Bölümün ilk ve son sayfa numarası. Örnek: Nolte FS and Metchock B. Mycobacterium. In: Murray PR, Baron EC, Pfaller MA, Tenover FC and Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition, American Society for Microbiology Pres. 1995:400-437.

d)Bir derginin ilave eki ise : Yazar(lar)ın Soyadı, adının başharf(ler)i. (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 3 yazar belirtilmeli Türkçe kaynaklar için "ve ark.", Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl; Cilt: Parantez içinde ilave sayı numarası-kodu, ilk ve son sayfa numarası. Örnek: Weiss K. Vancomycin resistant enterococci: The value of infection control antibiotic control policy. Can J Infect Dis Med Microbiol 2006;17 (Suppl. B):9-12

e)Elektronik olarak yayımlanan dergi ise: Yazar(lar)ın Soyadı, adının başharf(ler)i. (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 3 yazar belirtilmeli. Türkçe kaynaklar için "ve ark.", Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi. Yıl; Cilt: Sayfa(ları) Elektronik baskı tarihi. Örnek: Zhou L and Pollard AJ. A fast and highly sensitive blood culture PCR method for clinical detection of Salmonella enterica serovar Typhi. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2010;9:14 Epub 2010 Apr 19

f)Web sitesi ise: Sitenin adı, Erişim tarihi: Erişim adresi . World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 11 Mayıs 2010: <http://www.who.int>

g)Yayımlanmamış veriler içerik ile kuvvetli bir bağlantısı varsa ve gerekli ise, ismi ve tarihi yazılabilir.

14.Olgu sunumlarının giriş ve tartışma kısımları kısa-öz olmalı, kaynak sayısı 15 den az olmalıdır.

15.Kısa raporlara özet yazılmamalı, en fazla 5 adet anahtar kelime, 10 kaynak, 1500 kelime, 2 tablo ve/veya şekil olmalı ve yazının hemen sonunda sırasıyla yazar isimleri, ünvanları ve yazışma adresleri bulunmalıdır.

16.Editöre mektup, dergide daha önce yayımlanmış yazılara bilimsel eleştiri yapmak, katkı sağlamak ya da orjinal bir çalışma olarak sunulmamış veya sunulamayacak bilgilerin paylaşılması amacıyla hazırlanmış en fazla 1000 kelimedenden oluşan, kısa-öz ve 6 dan az sayıda kaynağı olmalı özet içermemelidir.

17.Yazılar, yazının yayımlanmamış yada yayımlanmak üzere başka bir dergide üzere gönderilmemiş olduğunu bildiren, makaledeki isim sırasına uygun biçimde yazarlarca imzalanmış bir üst yazı ile gönderilmelidir.

18.Daha önce sunumu yapılmış bildiriler tarih ve yer belirtilmesi durumunda yayımlanabilir.

19.Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

20.Dergimizde yayımlanan yazıların yayın hakkı DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş.'ne aittir.

21.Metinler yazıcı ile A4 kağıda, kağıdın sadece bir yüzüne ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Üç nüsha olarak Flash disk veya CD ye kaydedilmeli aşağıdaki adrese veya e-mail: bilgi@ortadoguyayincilik.com gönderilmelidir. Başka bir elektronik aygıt örneğin 3.5" disket kullanılmamalıdır.

Adres: DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş.

Bayındır 2 Sok. 63/12 Kocatepe/ANKARA

Tel: 0 (312) 418 40 77 & Fax: 0 (312) 418 40 67

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com

İletişim: Aslı ÇALIŞKAN

Tel: (0312) 418 40 77

e-posta: asliscaliskan06@gmail.com

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS



1. Turkish Journal of Clinical Laboratory is a periodical journal of the DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.S. and is published quarterly (February, May, August and November).
2. The goal of the Journal is to present and improve collective scientific knowledge dealing with Clinical laboratory via experimental, clinical and epidemiological studies, reviews, short communications, letters to the editor and case reports to the readers to improve our the scientific background. Turkish Journal of Clinical Laboratory contains 6 clinical laboratory fields including microbiology, biochemistry, toxicology, pathology and radiology and nuclear medicine.
3. The publishing languages is Turkish and English. Case reports, reviews, experimental, clinical and epidemiological studies shall have a title, an abstract and key words. Short communications and letters to the editor may not have abstract and key words. Anatomic terminology shall be based on Latin nomenclature. Abbreviations shall be internationally accepted and shall be defined accordingly in the text in parenthesis when first mentioned and used in the text.
4. Microorganism names shall be written with the full Latin names of the genus and the species when first mentioned in the text. The genus and species names shall be italicized. Later, the first letter of the genus should be capitalized while the species name is in lower case letters if the context makes the meaning clear (e.g. *Mycobacterium tuberculosis* M. tuberculosis).
5. All drugs and antibiotics should be written with their generic names.
6. All manuscripts should comply with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produced and updated by the International Committee of Medical Journals Editors (www.icmje.org).
7. Turkish Journal of Clinical Laboratory executes compliance with the Declaration of Helsinki Principles (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>). All manuscripts concerning human topics have to contain a statement in the "Materials and Methods" section, indicating that the study was approved by the a authorized body (e.g. Institutional Review Board). There shall also be a formal declaration about informed consent obtained from research subjects, and it shall be placed in the "Materials and Methods" section. All manuscripts dealing with experimental animal subjects must contain a statement indicating the study was designed and performed according to "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=5140) with the approval of the authorized board (e.g. National or Institutional Ethical Board), in the "Materials and Methods" section. If the editor ask for a copy of the approval document, it should be sent to him.
8. To be published the submitted manuscript(s) shall conform to the instructions promptly. The Editor, the Section's Editor or the Editorial Executive Board have the right to reject it(them), They may ask additional revisions or to revise the format of manuscripts according to the rules.
9. Initial evaluation of the submitted papers is performed by either the Editor or the Section's Editor and the Editorial Executive Board. The papers are sent to three selected reviewers as blinded-manuscripts. For the acceptance of the manuscripts should be get at least two reviewers' affirmative opinions. The Editor has the authority regarding reviewer selection. The reviewers are mainly selected from Advisory Board. The Editor may decide to send the manuscript to independent reviewers if he needs.
10. The dates of submission and acceptance of the manuscript are stated in the end of the manuscript when published in the journal.
11. The manuscripts shall be sent via e-mail bilgi@ortadoguyayincilik.com.tr or via regular post to the address of "Turkish Journal of Clinical Laboratory **Bayındır 2 Sok. 63/12 Kocatepe/ANKARA, TURKEY**" enclosed with three printed copies and a copy on a CD or flash disk. Other electronic materials such as 3,5" floppy disks are not acceptable.
12. The manuscript text shall be written in Arial font, 10 point-type, double-spaced with 2,5 cm margins on the left and right, with 3 cm bottom and upper sides. The article shall be prepared in IBM compatible programs (Microsoft Windows, at least, Microsoft Word 98). The pages shall be arranged in numerical order beginning from the first page, and the numbers shall be at the bottom right corner of each page. The main text body shall not contain any information regarding author(s)'s name or affiliation.
13. The author and all the co-authors shall sign a cover a letter declaring acceptance of full responsibility for the accuracy of the full contents of the paper. They shall also declare that the manuscript has not been previously published and/or not currently submitted to any other scientific journal or publication. The letter shall include contributions and responsibilities of each author, and whether there is a conflict of interest regarding manuscript. It shall also be declared, if there is no conflict of interest. In case of any financial contributions or the donations from any sponsors shall also be declared in this letter. The letter may be scanned and sent by mail (bilgi@dentortadoguyayincilik.com) or sent by fax to (+903124184067).
14. Provided contribution that is not enough to be an author such as the data collection, statistical analysis, technical assistance, reviewers and writing should to be in the acknowledgement part.
15. The manuscript which has been presented previously as an abstract in any scientific activities such as congress or symposium, may be published if it has the date and the place of the meeting.
16. The title page shall contain the following: 1) the title of the article, which shall be concise but informative, 2) a short running title of no more than 50 characters (including spaces), 3) full names (first, middle and last names) of each author with academic degrees (highest degrees), 4) name of place(s), department(s) and institution(s) where the work was carried out, 5) disclaimer(s), if any, 6) the full postal and email address of the author responsible for correspondence regarding the manuscript, 7) the source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs Authors should indicate on this page whether the study has been presented previously as an abstract in any scientific events such as congress or symposiums.
17. There should be at least two (but, not more than six) key words complying with the Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH) (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
18. Research Articles shall include; Title, structured abstract (Introduction, Materials and Methods, Results and Conclusion, limited to 350 words), and key words in English, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgement and References. Research articles shall be not more than 5000 words and 50 references.

- 19.** The Editor's approval is required before submitting a review article since reviews to be published are planned by the Editor.
- 20.** The reviews shall include; Title, unstructured abstract and key words and the main text section. Abstract must have maximum 250 words. The number of references shall not exceed 60.
- 21.** Case reports shall include; Title, abstract and key words. Introduction, Case, Discussion and References. Case reports should have a short introduction and discussion sections, and an unstructured abstract should be prepared as one paragraph. The number of references must to be maximum 15.
- 22.** Independent reports representing a remarkable contribution in the related field may be submitted as a short communication. The maximum length of a short communication is 1500 words. They shall include a title, an unstructured paragraph of abstract and 2-6 key words. The main text shall include a maximum of two figures and/or two tables. The number of references must to be maximum 15.
- 23.** The letters to the Editor may be submitted for addressing issues or exchanging views on topics arising from published articles or uncommitted subjects without original research interest. It shall be maximum 1000 words and including an abstract. The number of references must to be maximum 10.
- 24.** Figures and tables shall be numbered according to the sequence of referral within the text. Each item shall be cited in the text.
- 25.** Each table shall be prepared with double spacing on an one side of separate page. Tables shall have a brief title. Authors shall place explanatory matter in footnotes not in the heading. Explanations shall be made for all nonstandard abbreviations in footnotes. The following symbols may use for abbreviations, *, **, †, ‡, §, ††, ‡‡. Each table shall be cited in text.
- 26.** Figures shall be either photographed or professionally drawn, and these items shall be submitted via e-mail as high-quality digital images. If the manuscript has been sent via email as electronic file, figures shall be sent in a format that will produce high-quality image (for example, JPEG, iff, epd, pdf or GIF, not bitmap). Before submitting figures, authors shall control the images on a computer screen in order to ensure image-quality.
- 27.** X-ray films, pictures, photographs and other diagnostic images should be high-quality. Letters, numbers, and symbols on figures must be clear and consistent throughout, and large enough to remain legible when the figure is reduced for publication.
- 28. References ;**References shall be numbered consecutively in the order in where they are mentioned in the text. Identify references in the text, tables and legends at the end of the sentences in brackets. List all authors up to six authors. For more than six authors, list the first six authors followed by "et al". Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "ULAKBIM/Turkish Medical Index".
- Journal articles;**The names of the first six authors, title of the article, abbreviated title of the journal, the year of publication, numbers of the volume and relevant page numbers of the article. Saubolla MA, Keihn, TE, White MH, Rudinsky MF and Armstrong D. Mycobacterium haemophilum: Microbiology and expanding clinical and geographic spectra of disease in humans. Clin. Microbiol.Rev. 1996;9:435-447.
- Supplement;** The names of the authors, title of the article, abbreviated title of the journal, the year of publication, numbers of the volume, numbers of supplement in bracket and relevant page numbers of the article. Weiss K. Vancomycin resistant enterococci:The value of infection control antibiotic control policy Can J infect Dis Med Microbiol 2006;17 (Suppl. B):9-12
- Book;** The names of the authors, title of the book, numbers of the edition, the city, the publisher, the year of publication. Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA. Medical Microbiology. London. 5th Edition. The Mosby Company, Wolfe Publications Ltd. 2005.
- Book chapter;** The names of the authors, title of the article, the editors, title of the book, numbers of the edition and the issue if existing, the city, the publisher, the year of publication and the relevant page numbers of the article. Nolte FS and Metchock B. Mycobacterium. In: Murray PR, Baron EC, Pfaller MA, Tenover FC and Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition, American Society for Microbiology Pres. 1995:400-437.
- Congress presentation;** The names of the six authors, title of the presentation, the editors, title of the congress book, title of the congress, date of the congress, the city, the country, the publisher, the year, the relevant page numbers. Riley LW. A Novel Diagnostic test to differentiate latent TB infection and active disease European Society of Mycobacteriology 30th Annual Congress 2009 July 5-8; Porto, Portugal; Skyros-Porto; 2009. p. 32
- Journal published electronically;** The names of the first six authors, title of the article, abbreviated title of the journal, year of the publication, numbers of the volume, the relevant page numbers, electronically publication date. Zhou L and Pollard AJ. A fast and highly sensitive blood culture PCR method for clinical detection of Salmonella enterica serovar Typhi. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2010;9:14 Epub 2010 Apr 19
- Web site;** The name of the web site. Accessed date. Available from: Address of the web site. World Health Organization (WHO). Accessed date: 2010 May11. Available from: <http://www.who.int> Unpublished data: Unpublished data may be cited if they strongly needs as reference as "author(s), unpublished data and year"
- 29.** Scientific and all legal responsibilities pertaining to the paper belong to the authors. The ideas and recommendations mentioned in the articles and accuracy of the references are the responsibility of the authors. The owner of copyright of the accepted manuscript is the **DNT ORTADOGU YAYINCILIK A.S.** After acceptance of the manuscript, a copyright transfer form is sent to the author of correspondence by e-mail and required to be signed and returned by e-mail: (bilgi@dentortadoguyayincilik.com) or by fax (+903124184067).
- 30.** Authors will not have any payment for their the accepted manuscript(s) such as royalty payment.
- 31.** Accepted or not accepted manuscripts, pictures or CDs will not be sent back to the author.
- 32.** The issue including their article(s) will not be sent to the authors, if they are not subscribers of the journal,
- 33.** Not: In this instruction, the verbal form -"shall" implies that compliance with a requirement is mandatory for compliance with the instructions; -"should" implies that compliance with a requirement is strongly recommended but not mandatory for compliance with the instructions; -"may" implies that compliance with a requirement is permitted to be accomplished in a particular manner for compliance with the instructions.

Sağlıklı nesil, sağlıklı toplum...



İvedik Cad. No: 338/A-B Yenimahalle - ANKARA
Tel: 0 (312) 315 55 45 (pbx) Fax: 0 (312) 315 33 35
www.buyukortadogutip.com.tr - yonetim@buyukortadogutip.com.tr