

Türk

Klinik Laboratuvar

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

Dergisi



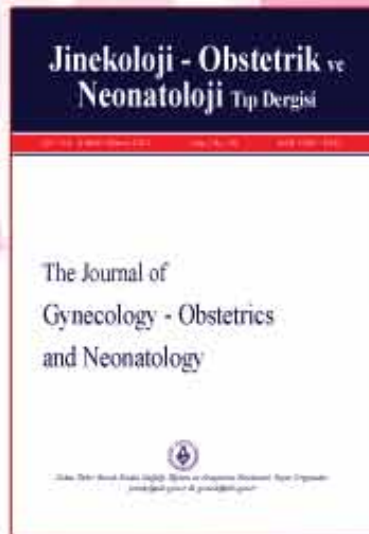
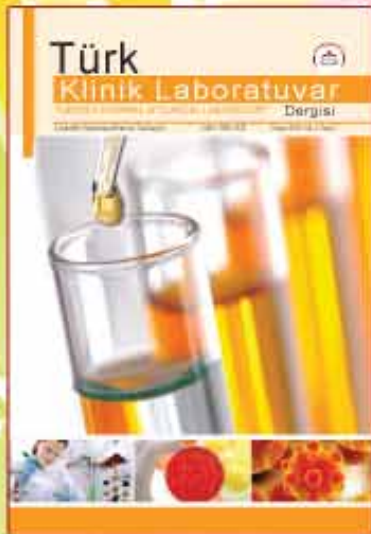
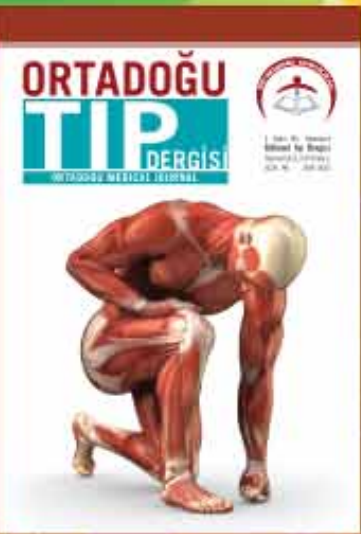
3 Ayda Bir Yayınlanan Bilimsel Tıp Dergisi

ISSN: 1309-7237

Kasım 2011 Cilt:2 Sayı:4



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

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ - TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

KASIM 2011 CİLT: 2 SAYI: 4 ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR/ NOVEMBER 2011 VOLUME: 2 ISSUE: 4
DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 40 TL (4 SAYI)

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

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

EDİTÖR/EDITOR : Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ

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

BÖLÜM EDİTÖRLERİ 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

Mesleki Sorumluluk Sigortasıyla
her zaman güvendesiniz...



Ortadoğu Grup
Sigorta

İvedik Cad. No:338/1 Yenimahalle / ANKARA
Tel: (0312) 343 02 52 • Faks: (0312) 343 02 42

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 ALTINDIŞ

Dr. Tülin ARAS

Dr. Nurettin ARDIÇ

Dr. Murat ARGON

Dr. Diler ASLAN

Dr. Gönül ASLAN

Dr. Sema AŞKIN

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. Feyzullah 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

Doç. Dr. Namık DELİBAŞ

İÇİNDEKİLER

INDEX

BAŞ EDITÖRDEN

Akciğer Tüberkülozlu Hastalar, Brusellozlu Hastalar Ve Sağlıklı Bireylerde Serum Neopterin Düzeyleri127

Serum Neopterin Level In Patients With Pulmonary Tuberculosis And Patients With Brucellosis

Salih CESUR, Sebahat AKSARAY, Hasan IRMAK, Gülnur TARHAN, Turan ASLAN, İsmail CEYHAN, Aydın ÇİFTÇİ, Engin GÜVENER

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Sıklığı ve Antibiyotik Direnç Oranları.....131

The Frequency Of Extended Spectrum Beta Lactamases and Antimicrobial Resistance Rates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Strains Isolated From Various Clinical Specimens

Hatice TÜRK DAĞI

Kanser ve D Vitamini İlişkisi.....137

The Relation Between Vitamin D and Cancer

Akif ALTINBAŞ, Alparslan KILIÇARSLAN, Ali CANBAY

Metilmalonik Asidemili Olguda Beyin Mrg Bulguları.....143

Brain Mri Findings In A Case Of Methylmalonic Acidemia

N. Kemal ALTINBAŞ

Warthin Tümörü Benzeri Papiller Tiroid Karsinomu: Olgu Sunumu.....145

Warthin-Like Tumor Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report

Serap EKİCİ, Canan ALTUNKAYA, Sırma YILMAZ, Ahmet BARIN, H.Müzeyyen ASTARCI, Muzaffer ÇAYDERE, Hüseyin ÜSTÜN

İç Anadolu Bölgesi İllerinden Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanemize Gelen Orofarengeal Form Tularemi Olgularının Değerlendirilmesi.....149

Evaluation Of The Oropharyngeal Tularemia Cases Admitted To Etlik İhtisas Education And Research Hospital From The Provinces Of Central Anatolia

Salih CESUR, Elif ERSOY ÇALLIOĞLU, Nilgün ALTIN, Yunus KARADAVUT, Göknur YAPAR TOROS, İrfan ŞENCAN, Refik ÇAYLAN



Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

Baş Editör

Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim Araştırma Hastanesi
Medikal Onkoloji Klinik Şefi

BAŞ EDİTÖRDEN

2011 yılının bu son sayısında sizlere hitap etmekten mutluyum.

Bu sayı ile yayıncılıkta Türk Klinik Laboratuvar Dergisinin 2. yılını tamamlamış olduk.

Bu sayımızda sizlere Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Bölümlerinden 3 çalışma sunuyoruz. Bu ilginç araştırma makalelerini değerlendirip bizlere görüşlerinizi gönderirseniz mutlu oluruz. Bu gönderileri “Editöre Mektup” şeklinde de yapabilirsiniz ve Dergimizde onlara memnuniyetle yer veririz.

Ayrıca bu sayımızda “Kanser ve Vitamin D İlişkisi” adlı bir derleme yer almaktadır. Bu konunun ilginizi çekeceğinden eminiz.

Dergimizde Radyoloji Bölümünden, nadir görülen bir vaka takdimi dikkatlerinize sunulmuştur: “Metilmalonik Asidemili Olguda Beyin MRG Bulguları” Bu tür vakası olanların bize yazıp olgularını paylaşmalarında tıp literatürü açısından yarar vardır.

“Warthin Tümörü Benzeri Papiller Tiroid Karsinomu: Olgu Sunumu” başlığı ile papiller tiroid kanserinin bir varyasyonu bu sayımızda yer almıştır. Nadir görülen vakaları sunmaya devam edeceğiz. Yukarıda da belirttiğim gibi nadir görülen vakası olan arkadaşların bunları bizlerle ve tıp kamuoyu ile paylaşmalarında bilim açısından bir çok yarar bulunmaktadır. Olgun ve uygun bir bilimsel tartışma zemininde vakaların değerlendirilmesi ve görüşlerin ortaya konması çok önemlidir.

Dergimizde Biyokimya, Patoloji, Nükleer Tıp Bölümlerinden de araştırma makalesi, derleme, vaka sunumu yer alsın istiyorsanız bizlere yazmanız ve çalışmalarınızı okuyucularımızla paylaşmanız yeterlidir.

Önümüzdeki yıl Dergimizin 3. yılında buluşmak üzere esen kalın !

Saygılarımla.

Prof Dr Mustafa ALTINBAŞ

Akciğer Tüberkülozlu Hastalar, Brusellozlu Hastalar ve Sağlıklı Bireylerde Serum Neopterin Düzeyleri

Serum Neopterin Level In Patients With Pulmonary Tuberculosis And Patients With Brucellosis

Salih CESUR¹, Sebahat AKSARAY², Hasan IRMAK³, Gülnur TARHAN⁴, Turan ASLAN⁵, İsmail CEYHAN⁶, Aydın ÇİFTÇİ⁷, Engin GÜVENER⁸

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

² Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul,

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

⁴ Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu, Kırşehir

⁵ Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

⁶ Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı, Tüberküloz Referans ve Araştırma Laboratuvarı, Ankara

⁷ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Dahiliye Servisi, Kırıkkale

⁸ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

Geliş Tarihi: 11.08.2011

Kabul Tarihi: 13.09.2011

Özet

Amaç: Neopterin hücre aracılı immün cevabın aktivasyonu için duyarlı bir indikatördür. Ayrıca T lenfositleri ve makro-faj aktivitelerinin bir belirteç olduğu bazı enfeksiyon hastalıklarında çeşitli vücut sıvılarında neopterin konsantrasyonunun saptanması önemli bir göstergedir. Bu çalışmanın amacı aktif akciğer tüberkülozlu hastalar, brusellozlu hastalar ve sağlıklı bireylerde serum neopterin düzeylerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya 39 akciğer tüberkülozlu hasta (10 kadın, 29 erkek, yaş ortalaması 40.6), 16 brusellozlu hasta (7 kadın, 9 erkek, yaş ortalaması 35.8) ve 39 sağlıklı birey (16 kadın, 23 erkek, yaş ortalaması 41.2) olmak üzere toplam 94 birey dahil edildi. Malignite, otoimmün hastalık, kan transfüzyonu yapılan ve ya diğer enfeksiyon hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta ve kontrol grubundan toplanan serum örnekleri test çalışılana kadar -20 °C' de saklandı. Serum örneklerinde neopterin konsantrasyonu üretici firmanın (IBL, Hamburg, Germany) test protokolüne uygun olarak çalışıldı.

Bulgular: Ortalama serum neopterin düzeyi sırası ile akciğer tüberkülozlu hastalarda 18.56 ± 14.23 nmol/L, brusellozlu hastalarda 33.82 ± 22.27 nmol/L ve sağlıklı bireylerde 9.87 ± 2.90 nmol/L olarak belirlendi. Serum neopterin düzeyi akciğer tüberkülozlu ve brusellozlu hastalarda kontrol grubunu göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Neopterin düzeyleri bakımından akciğer tüberkülozlu ve brusellozlu hastalar arasında da farklılıklar vardı.

Sonuç: Çalışmamızda aktif akciğer tüberkülozlu ve brusellozlu hasta grubunun her ikisinde de neopterin düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak neopterin bruselloz ve tüberküloz gibi kronik enfeksiyon hastalıklarının tanısı ve takibinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Neopterin, Tüberküloz, bruselloz

Abstract

Aim: Neopterin is a sensitive indicator for activation of cell-mediated immun reactions and thus, determination of neopterin concentrations in various body fluids is of diagnostic marker in a variety of infectious diseases in which T lymphocytes and macrophages are involved.

The aim of this study was to compare the serum neopterin levels in patients with pulmonary tuberculosis, in patients with brucellosis and healthy subjects.

Material and Methods: Thirty-nine patients with pulmonary tuberculosis (10 females, 29 males, mean age:40.6) 16 patients with brucellosis (7 females, 9 males, mean age: 35.8) and 39 healthy subjects (16 females, 23 males, mean age: 41.2) were included in this study. The patients who had another infection, malignity, autoimmune disease , surgical intervention and recently blood transfusion were not included the study. Serum samples were collected from the patients and control groups and stored at -20°C until analysed. Neopterin concentrations were measured by ELISA according to the protocol of manufacturer by IBL (Hamburg, Germany).

Results: Mean neopterin levels were 18.56 ± 14.23 nmol/L in patients with pulmonary tuberculosis , 33.82 ± 22.27 nmol/L in patients with brucellosis and 9.87 ± 2.90 nmol/L in healthy subjects, respectively. Serum neopterin levels were found to be significantly higher in patients with tuberculosis and in patients with brucellosis compared with healthy controls. Besides, there were differences between patients with pulmonary tuberculosis and patients with brucellosis

Conclusion: In our study showed that neopterin levels increased both in patients with active pulmonary tuberculosis and in patients with brucellosis. Neopterin can be used in diagnosis and follow up the patients who had chronic infectious diseases such as brucellosis and tuberculosis.

Keywords: Neopterin, tuberculosis, brucellosis

Giriş

Neopterin, T lenfositleri tarafından sekrete edilen gama interferonun indüksiyonu ile makrofajlar ve monositler tarafından üretilir. Kimyasal olarak düşük molekül ağırlıklı bir pteridin bileşiği olup 2-amino, 4-oxo, primdino-pirazino-(pterin) halkası taşır. D-izomeri türevleri insan metabolizması için önemlidir. Vücutta dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin olarak bulunmaktadır. Aktif monosit/makrofajlarda GTP' tan GTP siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile sentezlenir. Neopterin biyolojik olarak stabil bir sitokindir ve immün cevap sırasında salgılandığında kolaylıkla tespit edilebilmektedir (1). Neopterin düzeyinin otoimmün hastalıklar, transplantasyon sonrası gelişen hastalıklar ve çeşitli enfeksiyon hastalıklarında yükseldiği gösterilmiştir (1-2). Serum, idrar, serobrospinal sıvı ve plevra sıvısı gibi vücut sıvılarında neopterin konsantrasyonu ölçülerek hücrel immün cevap belirlenebilmektedir (1).

Neopterin konsantrasyonu hücrel immün yanıtın önemli olduğu tüberküloz ve bruselloz gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılmıştır (1,2,4-10). Hücre aracılı immün reaksiyonlar Mycobacterium tuberculosis ve Brucella türleri gibi hücre içi bakterilerin ne-

den olduğu enfeksiyonlarda önemli rol oynar (3). Tüberküloz ve bruselloz dünyada ve Türkiye'deki pek çok bölgede önemli sağlık problemidir. Relaps ve tedavi başarısızlığı her iki enfeksiyonda da görülebilir (3,5). Bu çalışmada tüberkülozlu hastalar, brusellozlu hastalar ve sağlıklı bireylerde serum neopterin düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada akciğer tüberkülozlu 39 hasta (10 kadın, 29 erkek, yaş ortalaması:40.6), brusellozlu 16 hasta (7 kadın, 9 erkek, yaş ortalaması: 35.8) ve 39 sağlıklı birey (16 kadın, 23 erkek, yaş ortalaması: 41.2) değerlendirildi. Malignite,otoimmün hastalık,cerrahi müdahale, son zamanlarda kan transfüzyonu yapılmış veya diğer enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol gruplarından toplanan serum örnekleri test edilene kadar -20°C de saklandı. Neopterin konsantrasyonu üretici firmanın IBL (Hamburg, Germany) önerilerine göre ELISA yöntemi ile çalışıldı. Test sonuçlarının istatistiksel analizi SPSS 10.01 programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher exact testi kullanıldı. $P<0.001$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ortalama neopterin düzeyleri akciğer tüberkülozlu hastalarda 18.56 ± 14.23 nmol/L, brusellozlu hastalarda 33.82 ± 22.27 nmol/L ve sağlıklı bireylerde 9.87 ± 2.90 nmol/L olarak bulundu. Akciğer tüberkülozlu ve brusellozlu hastalarda serum neopterin düzeyi kontrol grubunu temsil eden sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hasta grupları birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Sonuçlar Tablo'da gösterildi.

Tablo 1: Aktif akciğer tüberkülozlu hastalar, brusellozlu hastalar ve sağlıklı bireylerdeki neopterin düzeyleri

Gruplar	Sayı(n)	Neopterin düzeyi (nmol/L) Ortalama±Standart sapma	p değeri
Aktif akciğer tüberkülozlu hasta	39	18.56 ± 14.23	$p < 0.001$
Brusellozlu hasta	16	33.82 ± 22.27	$p < 0.001$
Sağlıklı bireyler	39	9.87 ± 2.90	$p < 0.001$

Tartışma

Mycobacterium tuberculosis ve brucella türü bakteriler hücre içi patojenlerdir. Bu patojenler makrofajlar ve fagozitoz yapan diğer hücrelerde çoğalabilirler ve konak hücre içerisinde uzun süre yaşayabilir (1). Neopterin aktive olmuş T lenfositlerinden salgılanan gama interferon ile stimüle edilen monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Neopterin hücrel immun yanıtın duyarlı bir belirteci olarak kullanılabilir (1,2). Hücrel immunité tüberküloz ve brusellozun her ikisinde önemli rol bir oynar. Tüberküloz ve brucella gibi hücre içi bakterilere karşı gelişen koruyucu bağışıklık çeşitli T hücre alt tipleri ve sitokinler arasında etkileşime bağlıdır. Tüberküloz ve bruselloza karşı oluşan hücre aracılıklı bağışıklık antibakteriyel aktivitenin gelişimi için aktive olmuş makrofajlar ve lenfositlerin sitokin üretimini kapsar (3-5). Neopterin M.tuberculosis ve brucella türleri gibi hücre içi bakteriler ve virusların uyarısı ile aktive olan monosit ve makrofajlardan salgılanır (1,2,4-10). Bu çalışmada, serum neopterin düzeyi sağlık grubu ile karşılaştırıldığında aktif akciğer tüberkülozlu ve brusellozlu hastalarda anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Ayrıca akciğer tüberkülozlu ve brusellozlu hastalar arasında da farklılık sap-

landı ($p < 0.001$). Tüberküloz yüksek mortalite ve morbidite oranı ile dünyada ve Türkiye'de önde gelen enfeksiyonlarından biridir. Tüberküloz enfeksiyonunun patojenezinde, hücre aracılı immunitenin aktivasyonu (makrofaj aktivasyonu ve T lenosit proliferasyonu) en önemli rol oynar. Akciğer tüberkülozlu hastalarda çeşitli vücut sıvılarında neopterin düzeyleri yüksek saptanmıştır (6-10). Yüksek ve ark (6) akciğer tüberkülozlu hastaların bronkoalveolar lavaj (BAL), serum ve idrar örneklerinde neopterin düzeyini akciğer kanseri, pnömoni ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek saptamışlardır. Aynı çalışmada orta derecede ilerlemiş tüberkülozlu hastaların idrar örneklerindeki neopterin düzeyi minimal tüberküloz hastalığı olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada akciğer tüberkülozlu hastalarda kültür sonuçlarına göre hastalığın kesin tanısı konulmadan önce BAL, serum ve özellikle idrar örneklerindeki neopterin düzeyinin radyolojik bulgular ile korelasyonu akciğer tüberkülozu olasılığını güçlendirdiği belirtilmiştir.

Immanuel ve ark. (7) HIV negatif tüberküloz hastalarında, serum neopterin düzeyinin tedaviden önce arttığını ve bir ay sonra azaldığını, tedavinin sonunda normal düzeyine döndüğünü bildirmişlerdir (7). Bu çalışmada yaygın lezyonu olanlarda %11- 45 ve sınırlı lezyonu olanlarda % 11-56 oranında azalma kaydedilmiştir. Neopterin düzeyinin tedavi sonrasındaki artış nedenin bakteriyolojik relaps ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada neopterin düzeyinin tedavi sonrasındaki cevabın gözlenmesinde de belirleyici bir parametre olarak kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır. Immanuel ve ark.'nın (8) yaptığı başka bir çalışmada, serumda PPD ile stimülasyon sonrasında neopterin konsantrasyonunun kendiliğinden serbest kaldığı ve mononükleer hücre kültürü süpernatantlarında tüberküloz hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. Mohamed ve ark. BAL örneklerindeki neopterin düzeyinin akciğer tüberkülozlu hastalarda tüberkülozun aktivite düzeyini gösterebileceğini bildirmişlerdir (9). Daha önce yaptığımız bir çalışmamızda, çoklu ilaca dirençli tüberküloz olguları ile relapslı olgular ve yeni olgular arasında neopterin düzeyleri arasında fark gözlenmedi (10). Ruiz ve ark.'nın (4) brusellozlu hastalar ve sağlıklı bireylerde serum interferon γ - ve neopterin düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında serum neopterin konsantrasyonunu brusellozlu hastalarda 28 ± 24.7 nmol/L ve sağlıklı bireylerde 8.7 nmol/L olarak saptamışlardır. Bu çalışmada serum interferon γ -düzeyi sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuştur (4).

Akbulut ve ark. (5) 30 brusellozlu hasta ve 30 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada serum neopterin düzeyi hasta grubunda (54.15 ± 33.66 nmol/L) sağlıklı bireylerden

(8.75±2.48 nmol/L) daha yüksek bildirmişlerdir. Bu çalışmada standart tedavi uygulamasından 45 gün sonra neopterin düzeyi tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedaviye cevap veren hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerdeki neopterin düzeyinin tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve hastalığın prognozunun takibinde kullanılabilecek bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (5).

Çalışmamızda tüberkülozlu ve brusellozlu hasta grubunda neopterin düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlendi. Neopterin bruselloz ve tüberküloz gibi kronik enfeksiyon hastalıklarının tanısında ve tedavi takibinde kullanılabilir. Tedavi takibi yapılan hastalarda neopterin düzeyinin etkinliğini belirlemek için tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki dönemlerde neopterin düzeyinin ölçülmesi yararlı olacaktır. Bu konu ile ilgili olarak daha geniş kapsamlı kontrol çalışmalarının yapılmasının yararlı olacağı görüşüdeyiz.

Teşekkür

Bu çalışmayı Neopterin ELISA kiti temin ederek destekleyen IBL Medikal (Türkiye) Firmasına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Neopterin. Monitoring the activation of cell –mediated immunity. IBL Neopterin catalogue. Hamburg, Germany. <http://www.ibl.hamburg.com>
2. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, et al. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant diseases. Clin Rev Clinical Laboratory Sciences 1992;29:307-341.
3. Young EJ. Brucella species. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (editors) Principles and Practices of Infectious Disease. 5th ed., Churrhill Livingstone, 2000; 2386-93.
4. Ruiz AD, Armani MA, Weiss G, et al. Increased interferon- γ and neopterin concentrations in patients with acute brucellosis. Journal of Infectious Diseases 1993;167:504-5.
5. Akbulut H, Çelik A, Akbulut P, et al. Neopterin level in patients with brucellosis. 13 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease, 2003. Proceedings and Abstract Book, p.149 (P686).
6. Yüksekokul I, Ozkan M, Akgul O, et al. Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7: 771-6.
7. Immanuel C, Rajeswari R, Rahman F, et al. Serial evaluation of serum neopterin in HIV seronegative patients treated for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5:185-90.
8. Immanuel C, Swamy R, Kannapiran M, et al. Neopterin as a marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1:175-80.
9. Mohammed KH, Mobasher AA, Yousef AR, et al. BAL neopterin:

a novel marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. Chest 2001; 119:776-80.

10. Aslan T, Cesur S, Hoca NT ve ark. Akciğer tüberkülozlu hastalarda serum neopterin düzeyleri. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 2004. Kongre Kitabı, p. 374(P 356).

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih CESUR
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Cebeci, Ankara - TÜRKİYE
E-mail: scesur89@yahoo.com

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Sıklığı ve Antibiyotik Direnç Oranları

The Frequency Of Extended Spectrum Beta Lactamases and Antimicrobial Resistance Rates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Strains Isolated From Various Clinical Specimens

Hatice TÜRK DAĞI

Batman Bölge Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Batman - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 22.07.2011

Kabul Tarihi: 13.09.2011

Özet

Amaç: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi Gram olumsuz bakterilerde beta-laktam direncinin en önemli sebebidir. Bu çalışmanın amacı çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının GSBL üretimini ve antibiyotik direnç oranlarını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Batman Bölge Devlet Hastanesi'nde 2009-2010 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının GSBL üretimi ve antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle yapıldı. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptandı. ESBL üretimi, CLSI standartlarına göre çift disk sinerji testi ile belirlendi.

Bulgular: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz oranı *E.coli* suşlarında % 39.1 ve *K.pneumoniae* suşlarında %38.6 olarak saptanmıştır. GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* suşlarının antibiyotik direnç oranları sırasıyla; amikasin için %32 ve %7, siprofloksasin için %68 ve % 13, piperasilin-tazobaktam için %14 ve %3, trimethoprim-sulfametoksazol için %69 ve %25, gentamisin için %54 ve %22 ve ampisilin %100 ve %46 olarak belirlendi. GSBL üreten ve üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları ise; amikasin için %32 ve %17, siprofloksasin için %68 ve % 17, piperasilin-tazobaktam için %32 ve %6, trimethoprim-sulfametoksazol için %73 ve %23, gentamisin için %64 ve %23 ve ampisilin %100 ve %100 olarak bulunmuştur. Meropenem karşı direnç saptanmamıştır.

Sonuç: Bu sonuçlar, *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL üretiminin yüksek olduğu ve GSBL üreten suşlara karşı meropenemin en etkili ajan olduğunu gösterdi. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarları ve klinisyenler, ESBL üreten mikroorganizmaları tanımalı, antibiyotik yönetimi ve enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, antibiyotik direnci

Abstract

Aim: Extended-spectrum β -lactamases (ESBL) are very important mechanism of beta-lactam antimicrobial resistance in Gram negative bacteriae. The aim of this study was to determine the antibiotic resistance rates and the ESBL production of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from various clinical specimens.

Material and Method: Antibiotic resistance rates and the ESBL production of *E.coli* and *K.pneumoniae* strains isolated from various clinical specimens in 2009-2010 years in the Batman State Regional Hospital were assessed retrospectively. The isolates were identified by conventional methods. Antibiotic susceptibility tests were performed by the Kirby-Bauer disk-diffusion method according to the standards of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). ESBL production was determined by double disc synergy method according to CLSI standards.

Results: The rate of ESBL production was % 39.1 in *E.coli* strains and %38.6 in *K.pneumoniae* strains. The antibiotic resistance rates of the ESBL producing and non-producing *E.coli* strains were 32% and 7% for amikacin, 68% and 13% for ciprofloxacin, 14% and 3% for piperacillin-tazobactam, 69% and 25% for trimethoprim-sulfamethoxazole, %54 and 22% for gentamicin and 100% and 46% for ampicillin respectively. The antibiotic resistance rates of the ESBL producing and non-producing *K.pneumoniae* strains were 32% and 17% for amikacin, 68% and 17% for ciprofloxacin, 32% and 6% for piperacillin-tazobactam, 73% and 23% for trimethoprim-sulfamethoxazole, %64 and 23% for gentamicin and 100% and 100% for ampicillin respectively. Meropenem resistance was not determined.

Conclusion: The results indicate that the ESBL production of *E.coli* and *K.pneumoniae* strains is significantly high and meropenem is the most active agent against ESBL producing organisms. Clinical microbiology laboratories and clinicians must learn to recognize organisms that are likely to encode an ESBL, so that proper antimicrobial management and infection control prevention can be instituted.

Keywords: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, extended-spectrum β -lactamase, antibiotic resistance

Giriş

Gram negatif bakteriler gerek hastane gerekse toplum kökenli infeksiyonların önde gelen etkenlerindedir. Hücre duvarlarındaki dış membran yapısı nedeniyle Gram pozitiflere kıyasla antibiyotiklere daha dirençli olan bu mikroorganizmalar, ayrıca genetik madde aktarımı ve/veya antibiyotiklerin seçici baskısı ile çoklu direnç özelliği kazanmıştır (1).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi Gram olumsuz bakterilerde beta-laktam direncinin en önemli sebebidir (2). GSBL üreten mikroorganizmalar 1980'li yıllardan sonra dünya çapında bir problem haline gelmiştir (3). GSBL pek çok Gram negatif bakteride saptanabilmekle birlikte en sık *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında bulunmuştur (4). Yüksek GSBL sıklığı tedavide zorluklara neden olmakta, mortalite ve morbidite oranlarını artırmaktadır(5).

Bu çalışmanın amacı Batman Bölge Devlet Hastanesi'nde 2009-2010 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının ESBL üretimini ve antibiyotiklere direnç oranlarını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Batman Bölge Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2009-2010 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları-

nın GSBL üretimi ve antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelendi.

Kan kültürleri Bact-Alert 3D (bioMerieux, Fransa) tam otomatik kan kültür cihazında takip edildi. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden EMB ve %5 koyun kanlı agara pasaj ekimleri yapıldı. Laboratuvarımıza gönderilen idrar, balgam ve yara yeri örnekleri EMB ve koyun kanlı agara ekildi. Ayrıca balgam ve yara örneklerinden hazırlanan Gram boyalı preparatlar lökosit, epitel ve baskın bakteri varlığı yönünden değerlendirilmiş, uygun örnekler çalışmaya alındı.

Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle(gram boyama, oksidaz testi, laktoz fermentasyonu, üre testi, indol testi, hareket özelliği vs) yapıldı. Bakterilerin antibiyotik duyarlılık testi, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptandı. ESBL üretimi, CLSI standartlarına göre çift disk sinerji testi ile taranmış ve fenotipik doğrulama testi ile belirlendi (6). ESBL üretimini belirlemek için seftazidim (30µg), seftazidim/klavulanik asit (30/10 µg) ve sefotaksim (30 µg), sefotaksim/klavulanik asit (30/10 µg) diskleri kullanıldı. İlaçların zon çapları farkının klavulanik asit ile test edildiğinde tek başına test edilmesine göre 5 mm ve üstünde geniş olması ESBL pozitif olarak değerlendirilmiştir. Standart suş olarak ATCC *E.coli* 25922 kullanılmıştır.

GSBL üreten ve üretmeyen organizmaların antibiyotik du-

yarıllıkları arasındaki farkın istatistiksel değerlendirilmesinde Fisher exact testi uygulanmıştır.

Bulgular

Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 284 *E.coli* ve 57 *K.pneumoniae* suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların izole edildiği örnek kliniklere göre dağılımı Tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir. Suşların en çok üroloji kliniği ve idrar örneklerinden izole edildiği tespit edilmiştir.

GSBL oranı *E.coli* suşlarında % 39.1 ve *K.pneumoniae* suşlarında %38.6 olarak saptandı. GSBL üreten ve üret-

meyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları Tablo 3 ve 4’te gösterilmiştir. Meropenem karşı direnç saptanmamıştır. Suşlara en etkili diğer antibiyotiklerin amikasin ve piperasilin/tazobaktam olduğu belirlenmiştir. GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. *K.pneumoniae* suşlarında, amikasin dışında, bütün antibiyotiklerde GSBL üreten suşlardaki direnç GSBL üretmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Tablo 1: *E.coli* suşlarının izole edildikleri klinik ve örnekler göre dağılımı

	İdrar	Yara	Balgam	Kan	Bronş lavajı	Toplam
Üroloji	96	1		3		100 (35)
İç hastalıkları	42		1	2		45 (16)
Genel cerrahi	23	7		1		31(11)
Nefroloji	28		1			29(10)
Enfeksiyon hastalıkları	17	4	1	2		24(9)
Acil servis	14	5	1	1		21(7)
Göğüs hastalıkları			14		3	17(6)
Reanimasyon yoğun bakım	1			2	1	4(1)
Diğer klinikler	4	9				13(5)
Toplam n (%)	225 (80)	26 (9)	18 (6)	11 (4)	4(1)	284(100)

Tablo 2: *K.pneumoniae* suşlarının izole edildikleri klinik ve örnekler göre dağılımı

	İdrar	Yara	Balgam	Kan	Bronş lavajı	Toplam
Üroloji	17					17(30)
Acil servis	2	2	3	3		10(18)
Enfeksiyon hastalıkları	7	2				9 (16)
Göğüs hastalıkları			2		3	5(9)
Nefroloji	5					5(9)
Genel cerrahi	3					3(5)
İç hastalıkları	3					3(5)
Reanimasyon yoğun bakım	1			1		2(4)
Diğer klinikler	1				2	3(5)
Toplam n (%)	39 (68)	4 (7)	5 (9)	4 (7)	5 (9)	57 (100)

Tablo 3: GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotikler	GSBL pozitif (n:111)		GSBL negatif (n:173)		
	sayı	%	sayı	%	
Ampisilin	111	100	80	46	p< 0.01
Amoksisilin-klavulanat	100	90	54	31	p< 0.01
Amikasin	35	32	12	7	p< 0.01
Seftriakson	111	100	10	6	p< 0.01
Sefepim	111	100	5	3	p< 0.01
Seftazidim	111	100	5	3	p< 0.01
Meropenem	0	-	0	-	
Piperasilin/tazobaktam	15	14	5	3	p< 0.01
Tetrasiklin	78	70	55	32	p< 0.01
Gentamisin	60	54	38	22	p< 0.01
Siprofloksasin	75	68	23	13	p< 0.01
Trimetoprim/sülfametoksazol	18	16	5	9	p> 0.01

Tablo 4: GSBL pozitif ve negatif *K.pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotikler	GSBL pozitif (n:22)		GSBL negatif (n:35)		
	sayı	%	sayı	%	
Ampisilin	22	100	35	100	
Amoksisilin-klavulanat	22	100	10	29	p< 0.01
Amikasin	7	32	6	17	p> 0.05
Seftriakson	22	100	5	14	p< 0.01
Sefepim	22	100	3	9	p< 0.01
Seftazidim	22	100	3	9	p< 0.01
Meropenem	0	-	0	-	
Piperasilin/tazobaktam	7	32	2	6	p< 0.05
Tetrasiklin	16	73	10	29	p< 0.01
Gentamisin	14	64	8	23	p< 0.01
Siprofloksasin	15	68	6	17	p< 0.01
Trimetoprim/sülfametoksazol	16	73	8	23	p< 0.01

Tartışma

Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) başta *E.coli* ve *K.pneumoniae* olmak üzere çeşitli Enterobacteriaceae türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktam direncine yol açmaktadır. Bu enzimler penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamlar gibi pek çok beta-laktam antibiyotiği hidrolize ederek bu grup antibiyotiklerde dirence neden olur. GSBL üreten suşlar duyarlılık testlerinde bu antibiyotiklere karşı in-vitro duyarlı bulunsa bile dirençli olarak bildirilmelidir (7,8).

Türkiye’de yapılan MYSTIC 2007 çalışmasında GSBL oranı *E.coli*’de %19.5 ve *K.pneumoniae* kökenlerinde %48.7 olarak tespit edilmiştir (4). Ülkemizde çok merkezli HITIT-2 surveyans çalışmasında 2007 yılında hastanede yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL oranları %42 ve %41.4 olarak bulunmuştur (9). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda GSBL oranları *E. coli*’de %18-38.5, *K. pneumoniae*’de %24-49 oranları arasında bildirilmiştir (10,11,12,13,14). GSBL pozitifliğinin düşük saptandığı çalışmalar da bulunmaktadır. İstanbul’da özel bir hastanede yapılan çalışmada *E.coli* suşlarının GSBL pozitiflik oranları 2004 yılında % 3.8 iken 2005, 2006, 2007 yıllarında % 5.9, % 9.4, % 13.7 ve 2008’de % 17.2 olarak bulunmuştur. *Klebsiella* spp. suşlarında ise 2004-2005 yıllarında % 7.4 ve % 7.7 olan GSBL pozitiflik oranı, 2006 yılında % 15.7’ye yükselmiş, 2007 ve 2008 yıllarında da bu yüksek oran biraz artarak (% 16.3) devam etmiştir (15). Bizim çalışmamızda GSBL oranı *E.coli* suşlarında % 39.1 ve *K.pneumoniae* suşlarında %38.6 olarak saptanmıştır. Hem ülkemizde ya-

pılan çeşitli çalışmaların sonuçları, hem de çalışmamızda elde edilen sonuçlar dikkate alındığında ülkemizde yüksek oranda GSBL pozitifliği bildirilmektedir.

Geniş spektrumlu beta-laktamazlar plazmidler aracılığı ile aktarılırken beraberinde diğer antimikrobiyal direnç genleri de aktarılabilir. Bu da çoklu ilaç direnci bulunan mikroorganizmaların ortaya çıkmasını sağlamakta ve GSBL pozitif patojenlerin tedavisinde seçenekleri azaltmaktadır (16).

Kinolonlar Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde sık tercih edilen ilaçlardır. Ancak GSBL üreten bakterilerde kinolon direnci sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Uyanık ve ark.(17) tarafından yapılan çalışmada siprofloksasin direnci GSBL üreten *E.coli* suşlarında % 67, üretmeyenlerde % 24; GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarında % 7 oranında saptanırken, GSBL üretmeyen *K.pneumoniae* suşlarında dirence rastlanmamıştır. İstanbul’da yapılan bir çalışmada ise GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında siprofloksasin direnci % 85 ve % 20; üretmeyenlerde ise aynı sıra ile % 18 ve % 10 olarak bulunmuştur (10). Van’da yapılan bir çalışmada GSBL üreten *E.coli* suşlarında siprofloksasin direnci % 77, GSBL negatif *E.coli* suşlarında % 28; *K.pneumoniae* suşlarında ise aynı sıra ile direnç oranları % 16 ve % 12 olarak saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda siprofloksasin direnci GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında % 68, GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırasıyla % 13-%17 oranında tespit edilmiştir. GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının siprofloksasin dirençleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu sonuçlar GSBL üreten mikroorganizmalarda siprofloksasin direncinin yüksek olduğunu ve duyarlılık test sonucuna göre kullanılması gerektiğini göstermektedir.

GSBL üretimi ile ilişkili gene sahip bakterilerin birçoğunda aynı zamanda aminoglikozid direnci ile ilişkili genler de bulunabilmektedir. Bu duruma bağlı olarak, GSBL pozitif bakterilerle oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde aminoglikozidler in-vitro duyarlı bulunsada tedavide başarısızlık olabileceğinden tek başına kullanılması önerilmemektedir (18). Konya’da kan kültürlerinden izole edilen GSBL üreten *E.coli* suşlarında gentamisin direnci %63 iken GSBL üretmeyenlerde bu oran %12 olarak saptanmıştır (19). Delialioğlu ve ark.(20) tarafından yapılan bir çalışmada GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* kökenlerinde gentamisin direnç oranları sırasıyla %61 ve %52 iken üretmeyenlerde aynı sırayla %18 ve %12 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda gentamisin direnci GSBL üreten *E.coli* suşlarında %54, *K.pneumoniae* suşlarında %64, GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırasıyla %22 ve %23 olarak tespit edilmiştir. GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının gentamisin direnci arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Aminoglikozidler arasında amikasin, daha az sayıda aminoglikozid modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle Gram negatif bakteri infeksiyonlarında grubun diğer üyelerine kıyasla daha etkindir. Albayrak ve ark.(21) tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* kökenlerinde direnç oranları sırasıyla % 12.3 ve %25 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda amikasin direnci GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında %32, GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırasıyla %7 ve %17 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar GSBL üreten mikroorganizmalarla infekte hastalarda ampirik tedavide aminoglikozit direnci’nin göz önünde bulundurulması gerektiğini gösterir.

Gür ve ark.(9) yaptıkları HITIT 2 çalışmasına göre GSBL-pozitif *E. coli* ve *K.pneumoniae*’da piperasilin-tazobaktama %28 ve % 38 oranında direnç saptanmıştır. İzmir’de yapılan bir çalışmada GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının piperasilin-tazobaktama direnç oranları %26 ve %59 olarak bulunmuştur (22). Işık ve ark.(23) tarafından yapılan bir çalışmada piperasilin-tazobaktama GSBL pozitif *Klebsiella* suşlarında %18.4, GSBL negatiflerde %4.5 oranında direnç saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu oran GSBL üreten *E.coli* suşlarında %14, *K.pneumoniae* suşlarında %32, GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırasıyla %3 ve %6 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda karbapenem dışında en etkili antibiyotığın piperasilin-tazobaktam olduğu

saptanmıştır. Bu da hastanemizde GSBL ürettiği bilinen patojenlerin neden olduğu infeksiyonlarda piperasilin-tazobaktamın uygun bir ampirik ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Trimethoprim-sulfametoksazol komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda GSBL üreten *E.coli* suşlarında %69, *K.pneumoniae* suşlarında %73, GSBL üretmeyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırasıyla %25 ve %23 olarak tespit edilmiştir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda da yüksek direnç oranları bildirilmektedir. Trimetoprim sulfametoksazol için verilerin değerlendirilmesi sonucunda, artık ampirik tedavide kullanımının uygun olmayacağı görülmektedir.

Karbapenemler GSBL üreten mikro organizmalarla oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde en etkili ajanlardır. Tedavide sık kullanılmalarına bağlı olarak bu ajanlara karşı da direnç gelişimi ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda imipeneme karşı direnç oranları *E.coli* suşları için % 0-1; *Klebsiella* suşları için % 0-3 arasında saptanmıştır (10,21,24,25,26). Çalışmamızda meropenem direnci saptanmamıştır. Ülkemizde GSBL üreten bakterilere karşı karbapenem ve diğer bazı antibiyotiklerin etkinliğinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda tüm antibiyotik grupları içerisinde karbapenemlerin en etkili antibiyotikler olduğu bildirilmiştir (13,19,22,27).

Bu sonuçlar, *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL üretiminin oldukça yüksek ve GSBL üreten organizmalara karşı meropenemin en etkili ajan olduğunu göstermektedir. Gram negatif bakterilerde GSBL üretiminin artışı oldukça ciddi bir problemdir ve bu mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotikler oldukça kısıtlıdır. Tedavisi pahalı ve güç hastane infeksiyonlarına neden olan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının GSBL üretimi sürekli izlenmeli, infeksiyonların tedavisinde tercih edilen geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler dikkatli kullanılmalı, GSBL üreten suşlar ile infekte hastalar izole edilmeli ve ayrıntılı sürveyans çalışmaları yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Gülay Z. Gram Negatif Çomaklarda Antibiyotik Direnci: 2003-2004 Türkiye Haritası. ANKEM Derg 2005; 19(Ek 2): 66-77.
2. Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G, and The Italian ESBL Study Group: Occurrence of extended-spectrum β -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: Implications for resistance to β -lactams and other antimicrobial drugs, Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 196-202.
3. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Sıklığı ve Antibiyotik Direnç Oranları

century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat [review]. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933–51.

4. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Turkish MYSTIC Study Group. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000–2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 59: 453–7.

5. Yakupoğulları Y, Toraman ZA, Kizirgil A: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten kan izolatu *Klebsiella* suşlarına karşı beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg* 2004; 18(2): 109-12.

6. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement M100-S18, CLSI, Wayne, Pa (2008).

7. Kizirgil A, Demirdag K, Ozden M, Bulut Y, Yakupoğulları Y, Toraman ZA: In vitro activity of three different antimicrobial agents against ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* blood isolates, *Microbiol Res* 2005; 160(2):135-40.

8. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S: Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2006;13(3):147-50.

9. Gür D, Haşçelik G, Aydın N et al: Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *J Chemother* 2009; 21(4): 383-9.

10. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı *ANKEM Derg* 2008;22(4):175-182.

11. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. *ANKEM Derg* 2007;21(3):155-160.

12. Delialioğlu N, Öcal ND, Emekdaş G Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella türlerinde* genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları *ANKEM Derg* 2005;19(2):84-87.

13. Köksal F, Sirekbasan S, Ak K, Küçükbasmacı Ö, Samastı M. Kan kültürlerinden İzole Edilen Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Kökenlerinin Prevalansı ve Antimikrobiyal Direnç Paternleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* (2009) 39 (1-2): 31-5.

14. Iraz M. Malatya Devlet Hastanesi'nde Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Pozitifliği ile Antibiyotik Duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2009;23(4):161-5.

15. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T ve ark. Beş Yılda İzole Edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella spp.* Suşunda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretiminin Yıllara, Kliniklere ve Örnek Türlerine Dağılımı. *ANKEM Derg* 2010;24(1):34-41.

16. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible

organisms producing extended-spectrum betalactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39(6): 2206-12.

17. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karamişe M. Kan Kültürlerinden Soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında GSBL Sıklığı ve Ertapenem Dahil Çeşitli Antibiyotiklere İn-vitro Duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2010;24(2):86-91.

18. Paterson DL: Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum betalactamases (ESBLs), *Clin Microbiol Infect* 2000;6(9):460-3.

19. Arslan U, Türk Dağı H, Yüksekaya Ş, Uysal E, Tuncer İ. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığı ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Oranı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2010; 40 (3): 169 – 174.

20. Delialioğlu N, Öcal ND, Emekdaş G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella türlerinde* genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları. *ANKEM Derg* 2005;19(2):84-87.

21. Albayrak N, Kaya Ş. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üretimleri ve Antibiyotik Direnç Oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* (2009) 39 (1-2): 16-21.

22. Yılmaz N, Ağuş N, Köse Ş, Yurtsever SG, Öner Ö. Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz Salgılayan *Escherichia coli* Ve *Klebsiella Pneumoniae* Suşlarının Ertapenem ve Diğer Antibiyotiklere Duyarlılıkları *Türk Mikrobiyol Cem Derg* (2009) 39 (3-4): 80-84.

23. Işık F, Arslan U, Tuncer İ: Klinik Örneklerden Soyutlanan *Klebsiella Türlerinde* Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Varlığı ve Antibiyotik Duyarlılığı *İnfeksiyon Derg* 2007; 21 (1): 33-8

24. Güler Ö, Aktaş O, Uslu H: Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılığının araştırılması, *ANKEM Derg* 2008;22(2):72-80.

25. Karaoğlan İ, Zer Y, Süner A, Namıdurdu M: Bazı Enterobacteriaceae türlerine ertapenemin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2008;22(4):183-7.

26. Tunçcan ÖG, Ketten DT, Dizbay M, Hızal K: Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2008;22(4):188-92.

27. Işık F, Arslan U, Tuncer İ: Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Üretimi ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 2008; 42(1):131-6.

Sorumlu Yazar: Dr. Hatice TÜRKDAĞI
Batman Bölge Devlet Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BATMAN
Tel: 0 (488) 2210705/1306
E-mail: haticeturkdagi@yahoo.com

Kanser ve D Vitamini İlişkisi

The Relation Between Vitamin D and Cancer

Akif Altınbaş^{1,2}, Alparslan Kılıçarslan³, Ali Canbay¹

¹ Essen Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bölümü, ALMANYA

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç hastalıkları AD., Genel Dahiliye Ünitesi, Ankara, TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 25.04.2011

Kabul Tarihi: 13.09.2011

Özet

Vücuttaki kalsiyum dengesi ve kemik döngüsü açısından önemi bilinen D vitaminin son yıllarda anti-inflamatuar, anti-anjiyogenik ve anti-tümöral özellikleri ön plana çıkmıştır. Karaciğerdeki fibrotik süreci durdurma konusundaki etkisi, kanseri önlemede veya tedavi aşamasındaki rolü araştırılmaktadır. Günümüzde, yoğun bilgi birikimine rağmen halen D vitaminin kanser gelişimindeki esas rolü net değildir. D vitamini tedavisi ile birlikte gösterilen *in vitro* ve kısmi *in vivo* başarılar olması ise dikkatleri bu alana yöneltmiştir. Bu derlemede, D vitaminin olası anti-tümöral etkilerini epidemiyolojik verilerden başlayarak klinikte D vitaminin kullanıldığı alanları ve sonuçlarını incelemeye çalışacağız.

Anahtar Kelimeler: Kanser, D vitamini eksikliği

Abstract

The anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-tumoral feature of vitamin D became more prominent in the recent years, besides its well-known role in bone turnover and calcium equilibrium in body. The affects on stopping the ongoing fibrotic process in liver and the role in cancer prevention or treatment have been widely investigated. Up to date, even the huge data coming from the investigations the association between vitamin D and cancer is still controversial. After the success of vitamin D using in cancer therapy in vitro and also partially in vivo studies, the attentions once again focused on this field. In this review, we try to discuss the anti-tumoral affect of vitamin D with starting from the epidemilogic data and also determine the area of vitamin D used for its anti-tumoral affect.

Keywords: Cancer, vitamin D deficiency

Giriş

Güneş ışınlarındaki ultraviyole B yoluyla vücutta sentezlenen veya diyetten elde edilen D vitamini eksikliği, özellikle daha az güneş ışığına maruz kalan gelişmiş batı ülkelerinde

bir sorun olmaya devam etmektedir. ABD’de gerçekleştirilen klinik çalışmalarda %25-50 oranında D vitamini yetersizliğinden bahsedilmektedir (1). Ülkemizde toplum tabanlı bir çalışma olmamakla birlikte belirli risk grupla-

rında gerçekleştirilen araştırmalarda yaşlılarda %30 (2), hamile kadınlarda %79,5 (3) oranında D vitamini eksikliği bildirilmiştir. 25-OH vitamin D, 1- α -hidroksilaz aracılığıyla vücutta aktif formu olan 1,25-OH vitamin D'ye dönüşmektedir. 1- α -hidroksilaz enzimi böbrekte, prostat ve lenfoma tümör hücrelerinde (4) gösterilmiştir. D vitamini vücut depolarını en iyi yansıtan formu serumdaki 25-OH vitamin D düzeyidir. Serum 25-OH vitamin D eksikliği için kabul edilen eşik değer 20-25 ng/mL (50- 62,5 nmol/L)'dir (1, 4).

D vitamini ve Kanser ilişkisi

Kanser (CA) hücrelerinde yapılan çalışmalarda, D vitamini bileşiklerinin apoptozu arttırdığı görülmüştür ki CA hücrelerinde asıl sorunun apoptozun azalmasına bağlı hücrelerdeki aşırı büyüme olduğu bilinmektedir (5). Meme CA ve kalın barsak CA hücreleri üzerindeki D vitamini apoptozu artırıcı olumlu rolü gösterilebilmiştir (6). Ancak, klinik pratikte kullanılacak D vitamini dozlarının fazlalığı, yan etki, kalsiyum dengesindeki olumsuz etkisi nedeniyle mümkün görünmemektedir. Bu nedenle çeşitli D vitamini bileşikleri gündeme gelmektedir (7). Apoptozun bilinen iki yolağından hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerinin önemli rol oynadığı ekstrensek yolağı D vitamini aracılı apoptoz artışında yer aldığı dikkati çekmiştir (5). Yani D vitamini aracılı apoptozis ile p53 tümör supresör geninin ve intrinsek yolağıta esas rolde bulunan mitokondri aracılı yolağıta önemli bir katkısı olmadığı anlaşılmıştır.

Son zamanlarda D vitamini anti-proliferatif, anti-apoptotik ve anti-tümöral etkisinin gözlemlenmesi üzerine CA ile D vitamini arasındaki ilişkisini inceleyen çalışmalara ağırlık verilmiştir. Serum D vitamini düzeyi ile ilişkisi en güçlü olarak tespit edilen kanserler meme CA (8, 9), kolo-rektal CA (10, 11), multipl miyelom (12) ve prostat CA'dır (13). Güneş ışığına daha fazla maruziyetin olduğu bölgelerde non-Hodgkin lenfomanın daha az görülmesi üzerine NHL olgularında (T hücreli lenfoma ve difüz büyük hücreli) D vitamini düzeyi incelenmiş ve 25-OH vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda prognoz kötüleşmiştir (4). Kolo-rektal CA'lı vakaların incelendiği NHANESIII verilerine 25-OH vitamin D düzeyi eklenip yeniden bir analiz yapılmış, düşük 25-OH vitamin D düzeyi olan hastalarda kolo-rektal CA prognozu daha kötü bulunmuştur (14).

Gözlemsel çalışmalar sonucunda dikkati çeken bazı kanserler ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişki (15) üzerine toplum tabanlı 7- 10 kohort çalışmanın verileri serum 25-OH vitamin D düzeyleri ele alınarak yeniden değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 1). D vi-

tamini eksikliği tespit edilen her CA hastasına D vitamini replasmanı önerilmesi açısından daha veriler yetersiz görülmektedir (16- 19, 21, 22). NHANES III verileri 25-OH vitamin D düzeyleri de dikkate alınarak yeniden değerlendirilmiştir (20). Genel olarak kanserler değerlendirildiği zaman 25-OH vitamin D >100 nmol/L iken kadınlarda CA görülme riski azalırken erkeklerde CA riski artmaktadır (20). Daha önce 25 OH vitamin D ile kolo-rektal CA ve meme CA mortalitesi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Ancak, istatistiksel anlamlılığa ulaşamamış olsa da 25-OH vitamin D düzeyleri arttıkça (>100 nmol/L) kolo-rektal CA mortalitesinin azaldığı, 25-OH vitamin D düzeyleri azaldıkça da (<25 nmol/L) kadın meme CA'da ve prostat CA mortalitesinin arttığı görülmüştür (20).

Tablo 1: Kanserler ile D vitamini serum düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen toplum tabanlı kohort çalışmalar.

Kaynak	Kanser türü	İlişki varlığı	Vaka ve kontrol sayısı
16	Endometrium CA	yok	830 ve 992
17	Böbrek CA	yok	775 ve 775
18	Epitelyal Over CA	yok	516 ve 770
19	NHL	yok	1353 ve 1778
20	NHL/ lösemi	yok	58/ 16819
21	Pankreas CA	Yüksek vit. D düzeylerinde (>100 nmol/L) CA riski 2x artıyor	952 ve 1653
22	Özefagus ve mide CA	Asyalılarda düşük vit. D düzeyinde CA riski artıyor Hiç sigara içmemiş kişilerde düşük vit. D düzeyinde CA riski azalıyor	1065 ve 1066
20	Meme CA (kadın)	Düşük vit. D düzeyinde mortalite riski artıyor	53/ 16819
20	Prostat CA	Düşük vit. D düzeyinde mortalite riski artıyor	74/ 16819
20	Akciğer CA	Erkeklerde; yüksek vit. D düzeylerinde (>100 nmol/L) CA riski 2x artıyor	252/ 16819
20	Kolo-rektal CA	Yüksek vit. D düzeyinde mortalite riski azalıyor	95/ 16819

Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça serum 25-OH vitamin D düzeyinin düştüğü görülmektedir (23). Bu nedenle çalışma sonuçlarının değerlendirilme esnasında VKİ de dikkate alarak ek analiz yapılması gerekmektedir. Örneğin, endometrium CA vakalarında kontrollere göre serum 25-OH vitamin D düzeyinin daha düşük olduğu görülmüş ancak VKİ dikkate alındıktan gruplar arasındaki fark ortadan kalkmıştır (7). Toplamda 67.361 kolo-rektal CA vakasının değerlendirmeye tabi tutulduğu retrospektif bir analizde özellikle erkeklerde olmakla birlikte VKİ arttıkça kolo-rektal CA riskinin arttığı dikkati çekmiş (23). D vitamini hassas CA olarak adlandırdıkları kolo-rektal ve meme CA vakalarında VKİ ' in etkisinin incelendiği başka bir meta-analizde de D vitamin düşüklüğü nedeniyle CA riski artışının yaklaşık %20' sinden aslında yüksek VKİ ' in sorumlu olduğunu görmüşlerdir (24).

Sonuç olarak, lipofilik bir steroid olan D vitamininin vücuttaki adipoz doku oranından etkileneceği dikkate alınarak yapılan incelemelerde serum 25- OH vitamin D düzeyinin tüm CA türlerine genellenememekle birlikte bazı CA türlerinin sıklığı ile doğru ilişki saptanmıştır. Yüksek serum D vitamini düzeyleri, kolo-rektal CA mortalitesini azaltıcı yönde, akciğer ve pankreas CA mortalitesini ise arttırıcı yönde etkisi dikkati çekmiştir.

Kanserde D Vitamini tedavisi

1980'li yılların başında öncelikle hayvan çalışmalarında başlayan D vitamin ile CA tedavisi çalışmalarını CA hücre dizilerindeki laboratuvar çalışmaları ve küçük hasta sayılı insan çalışmaları izlemiştir (13). Farelerdeki miyeloid lösemi tedavisinde D vitamininin sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (25). Ancak, miyelodisplastik sendrom tedavisi ile ilk insan çalışmalarında (18 hasta) klinik iyileşme görülemedi ve hastaların çoğunda hiperkalsemi gelişmiştir (26). Prostat CA tanısı olan 13 hastada uygulanan daha düşük (2 mg/gün yerine 1.5mq/gün) uygulanan oral 1,25-OH vitamin D tedavisiyle hastaların yarısında uzun süreli PSA süpresyonu yanıtı elde etmişlerdir (27). Hatta bu dozlarda hiperkalsemi riskinin de düşük olduğu dikkati çekmiştir. Bu çalışmaları özellikle prostat CA tanısı olan hastalarda değişik D vitamini analogları ile gerçekleşen tedaviler izlemiştir (13). Burada amaç, hiperkalsemiye sebep olmadan CA prognozuna en iyi etkiye sahip olan formülasyonu ve ilaç dozunu tespit etmektir. Androjene duyarsız prostat CA'da 250 hastayı kapsayan bir çalışmada dosetaksel yanına DN101 kombinasyonu (yüksek doz kalsitriol) eklenmesi ile PSA' da istenen düşüş gerçekleşemese de sağkalımda iyileşme dikkati çekmesi (28) üzerine 1200 hastalık bir çalışma planlanmış, ancak erken analizde D vitamin replasman kolunda artan ölüm oranları görülmesi üze-

rine çalışma erken sonlandırılmış (13). İleri evre prostat CA vakarında PSA' dan ziyade parathormon (PTH) düzeyinin sağkalım ile ilişkili bulunması, kemik metastazlarında D vitamin replasmanının rolünün incelenmesine yol açmıştır (13). Hayvan çalışmalarda, D vitamin eksikliği varlığında prostat CA (29) ve meme CA (30) kemik metastazlarının daha hızlı büyüdükleri ortaya konmuştur.

Hepatositte (31) ve ardından hepatosellüler CA hücrelerinde (32, 33) artmış D vitamini reseptörü (VDR) ekspresyonunun gösterilmesi üzerine anti-tümöral etkinliğini değerlendirmek amacıyla prognozu son derece kötü olan ileri evre hepatosellüler karsinoma (HCC) tedavisinde bir vitamin analogu olan seokalsitol kullanılmış ve 33 hastanın ikisinde tam kür, 12'sinde ise stabil hastalık elde edilmiştir (32). Kalsitriol tedavisinin MHCC97 hepatosit hücre dizisindeki anti-tümöral etkiyi değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada lipodol ultra-sıvıda daha etkin olmak üzere hücrelerin G0/G1 fazında akümülyasyonunu sağladığı ve S fazındaki hücre sayısının azaldığı görülmüştür (34). CA hücrelerinde D vitamin uygulanması büyümenin durdurulması sonrasında hiperkalsemiye yol açmadan hepatik arterden lipodol içinde 10mq/gün dozunda aktif D vitaminin verilebileceği gösterilmiştir (35).

Meme CA tedavisinde ise D vitamin kullanımını araştıran Amerika'dan yeni yayınlanmış bir çalışmada meme CA rekürrensi ile 25-OH vitamin D serum düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilememiştir (36). Ayrıca, premenopozal kadınlarda diyetdeki yüksek D vitamini alımı ile rekürrens arasında bir ters ilişki gözlenmiş iken genelde D vitamini tedavisi ile de meme CA rekürrensi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Tam tersi sonuç ise subtropik bölgeden Tayvan'dan bildirilmiştir (37). Meme CA' ya karşı koruyucu etkinliğin günde 30 dakikadan daha fazla güneş ışığına maruz kalan ve günlük 5mg aktif D vitamini alan premenopozal ve normal VKİ ' ne sahip kadınlarda görülmüştür. Japonya'dan 1803 meme CA vakasının incelendiği çalışmada ise pre-menopozal kadınlarda D vitamin ve kalsiyum alımının, post-menopozal kadınlarda ise sadece kalsiyum alımının CA riskini azalttığı ortaya konmuştur (38).

CA gelişiminin önlenmesi için kabul edilen serum 25-OH vitamin D seviye aralığı 36-48 ng/ ml' dir (39). CA hastalarında D vitamini replasmanına yanıtı değerlendirmek amacıyla yani CA tanısı alan bütün hastalara günlük 2000 IU D3 kapsül verilmiş (39). Ortalama 14,7 hafta sonunda 25-OH vitamin D düzeyi kontrolü yapılan 799 hastanın ortalama 25 OH vitamin D düzeyinin 19,1 ng/ml' den 36,2 ng/ml' ye yükseldiği dikkati çekmiş. D vitamini tedavisine yanıt görülen hastaların alt grup analizde pankreas ve kolo-rektal CA tanısı olan hastaların yarısından ço-

ğunda (%53,3) yanıt gözlenmezken akciğer CA, meme CA ve prostat CA hastalarının çoğunda yanıt dikkati çekmiştir (sırasıyla, %69,2, %56,6 ve %70) (39). Yanıt verenler ile vermeyenler arasında hastalık evresi, yaş ve cinsiyet gibi dağılımlarda bir farklılık olmadığı dikkati çekmiştir. D vitamini tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastalar arasındaki VKİ açısından fark olup olmadığına bu çalışmada bakılmamıştır. Obez kişilerde daha yüksek dozlarda D vitamin replasmanının gerekebileceği literatürde yer almaktadır (23).

Kalsiyum replasmanı sonrasında kolonda saptanan CA öncülü olarak kabul edilen adenomların rekürrens sıklığının azalması (40) da dikkate alınarak adenom tespit edilen hastalara prospektif olarak günlük 2000 mg kalsiyum ve 800 IU D3 vitamin replasmanı yapılmış ve ortalama 6 ay sonraki kontrollerde yapılan immüno-histokimyasal çalışmalarda VDR ekspresyonunun arttığı ortaya konmuştur (41).

D vitamin bağlayıcı globulinden derive makrofaj aktive edici faktörün tümöral doku içerisinde makrofaj aktivasyonu sağlayarak anti-tümöral ve anti-anjiogenik özelliği, HCC hayvan modellerinde gösterilmiştir (42). Bu anti-tümöral etkisinin vasküler endotelial büyüme faktörü üzerinden gerçekleştiği görülmüştür.

Vitamin D'nin dokudaki hedefi: Vitamin D Reseptörleri

D vitamini, etkinliklerini geni 12q12-q14 kromozomu üzerinde bulunan nükleer bir reseptör olan VDR üzerinden gerçekleştirmektedir (43). Daha az aktif VDR'ye sahip olunmasının CA duyarlılığını veya daha agresif bir CA riskini arttırdığı hipotezinden yola çıkılarak bir çok CA türünde VDR gen polimorfizm çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Literatürdeki çalışma sonuçları genel olarak değerlendirildiği zaman özellikle D vitamin hassas CA türleri (prostat, deri, meme, over, NHL ve kolo-rektal CA) ile FokI polimorfizmi arasından bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (43). VDR FokI ve BsmI polimorfizmi ile CA ilişkisi araştıran bütün çalışmaların ele alındığı (22 prostat CA, 19 meme CA, 14 kolo-rektal CA, 5 deri CA, 2 NHL, 2 renal hücreli CA, 2 over CA, 1 mesane CA ve 1 baş-boyun CA çalışması) bir meta-analizde değerlendirilmiştir (43). FokI ff'nin FF'ye göre meme CA gelişimi açısından %14, deri CA gelişimi açısından ise %30 artmış bir riske neden olduğu anlaşılmıştır. Ancak, kolo-rektal CA ile FokI polimorfizmi arasında doğrudan bir ilişki tespit edilememiştir. Sadece kadınlarda erkeklere oranla FokI ff'nin artmış risk ile ilişkili olabileceği görülmüş, bu farklılığın ise kadınlarda genelde düşük olarak tespit edilen 25-OH vitamin D serum düzeyleri ile bir bağlantısı olup olmadığı bilinmemektedir. Prostat CA gelişimi açısından BsmI Bb'nin BB'ye göre %17 artmış risk taşıdığı görülmüştür. FokI ve

BsmI polimorfizmlerinin yanında başka gen polimorfizmlerinin değerlendirmeye alındığı literatür derlemelerinde görülmüştür ki meme CA gelişimi için ayrıca BsmI, malign melanom için ise FokI genotipinin artmış risk taşımaktadır (44).

HCC gelişimi açısından ise alkolik sirotik vakalarda BAT ATC ve GTT haplotip taşıyıcılarda artmış bir risk söz konusu iken viral hepatit orijinli siroz vakalarında gen polimorfizm ile bir ilişki tespit edilememiştir (45). Serum 25-OH vitamin D düzeyinin de incelendiği bu çalışmada, sonuç olarak serum 25-OH vitamin D düzeyi >15ng/ml ve BAT ATC haplotipine sahip kişilerde HCC gelişimi daha az görülüyor.

Özetle, bütün bu çalışmaların ışığında, D vitamini hassas CA türleri ile serum 25-OH vitamin D düzeyi arasında CA gelişimi ve mortalitesi açısından bir ilişki olduğu dikkati çekmektedir. En etkin ve en az yan etki profiline sahip D vitamini analoglarının gelişimi ile CA tedavisinde D vitamini uygulaması, sağkalımı arttıran bir faktör olmaya aday gibi durmaktadır. HCC gibi solid organ tümörlerinde birlikte verileceği lipiodol gibi bileşik ve daha lokalize tedaviye olan sağlayacak hepatik artere spesifik uygulama gibi tedavi seçeneklere ihtiyaç duyulmaktadır. CA' da D vitamini tedavisi tek başına uygulanabileceği gibi prostat CA çalışmalarında olduğu gibi birbirlerinin etkilerini azaltmayan, ideali de potansiyalize eden başka bir kemoterapötik ajan ile verilebilecektir. D vitamini gen polimorfizminin de CA gelişimi açısından öneminin anlaşılması sayesinde VDR ekspresyonu üzerinden etki eden hedef ilaçların yanında tedaviye yönelik gen çalışmalarını da gündeme getirmektedir. Aktif D vitamini tedavisinin sadece belirli D vitamini genotipine sahip kişilerde etkin olduğunun gösterilmesi sonucunda ise tedavi öncesi rutin hasta değerlendirme sürecine VDR ekspresyonu oranının veya genotip tayininin de girmesine yol açacaktır.

Sonuç olarak; anti-proliferatif, anti-apoptotik, anti-anjiogenik ve anti-tümöral özellikleri ile ilgili bilgilerin her geçen gün arttığı D vitamini, ileride CA hastalarının değerlendirilmesinde ve tedavisinde önemli bir konuma gelecektir.

Kaynaklar

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357:266-81.
2. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. Arch Gerontol Geriatr. 2005; 40:53-60.
3. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants.



- Turk J Pediatr. 2003; 45:315-20.
4. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Miccallef IN et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4191-8.
 5. Mathiasen IS, Lademann U, Jäättelä M. Apoptosis induced by vitamin D compounds in breast cancer cells is inhibited by Bcl-2 but does not involve known caspases or p53. *Cancer Res.* 1999; 59:4848-56.
 6. Naveilhan, P., Berger, F., Haddad, K., Barbot, N., Benabid, A.-L., Brachet, P., and Wion, D. Induction of glioma cell death by 1,25(OH)₂ vitamin D₃: towards an endocrine therapy of brain tumors. *J. Neurosci. Res.* 1994; 37: 2178–86.
 7. Vieth, R. The mechanism of vitamin D toxicity. *Bone Miner.* 1990; 11: 267–72.
 8. Crew KD, Shane E, Cremers S et al: High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:2151-6.
 9. Chen P, Hu P, Xie D, et al: Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121:469-77.
 10. Gorham ED, Garland CF, Garland FC et al: Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97:179-94.
 11. Yin L, Grandi N, Raum E et al: Meta-analysis: Longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:113-25.
 12. Ng AC, Kumar SK, Rajkumar SV et al: Impact of vitamin D deficiency on the clinical presentation and prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol* 2009; 84:397-400.
 13. Schwartz GG. Vitamin D and intervention trials in prostate cancer: from theory to therapy. *Ann Epidemiol.* 2009; 19:96-102.
 14. Fiscella K, Winters P, Tancredi D, Hendren S, Franks P. Racial disparity in death from colorectal cancer: Does vitamin D deficiency contribute? *Cancer.* 2011; 117:1061-9.
 15. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality: Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer.* 1992; 70:2861–69.
 16. Zeleniuch-Jacquotte A, Gallicchio L, Hartmuller V, Helzlsouer KJ, McCullough ML, Setiawan VW et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of endometrial cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010; 172:36-46.
 17. Gallicchio L, Moore LE, Stevens VL, Ahn J, Albanes D, Hartmuller V et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of kidney cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010; 172:47-57.
 18. Zheng W, Danforth KN, Tworoger SS, Goodman MT, Arslan AA, Patel AV et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of epithelial ovarian cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010; 172:70-80.
 19. Purdue MP, Freedman DM, Gapstur SM, Helzlsouer KJ, Laden F, Lim U et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of non-hodgkin lymphoma: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010; 172:58-69.
 20. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006). *Cancer Res.* 2010; 70:8587-97.
 21. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010; 172:81-93.
 22. Abnet CC, Chen Y, Chow WH, Gao YT, Helzlsouer KJ, Le Marchand L et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of esophageal and gastric cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010; 172:94-106.
 23. Harriss DJ, Atkinson G, George K, Cable NT, Reilly T, Haboubi N et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis.* 2009; 11:547-63.
 24. Lagunova Z, Porojnicu AC, Grant WB, Bruland Ø, Moan JE. Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? *Mol Nutr Food Res.* 2010; 54:1127-33.
 25. Honma Y, Hozumi M, Abe E, Konno K, Fukushima M, Hata S, et al. 1 α ,25d Dihydroxyvitamin D₃ and 1 α -hydroxyvitamin D₃ prolong survival time of mice inoculated with myeloid leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983; 80:201–4.
 26. Tobler A, Koeffler HP. Differentiation of human acute myelogenous leukemia cells: Therapeutic possibilities. *Acta Haematol.* 1987; 78 (Suppl 1): 127–35.
 27. Osborn JL, Schwartz GG, Smith DC, Bahnson RR, Day R, Trump DL. Phase II trial of oral 1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) in hormone refractory prostate cancer. *Urologic Oncol.* 1995; 1:195–8.
 28. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, et al. Doubleblinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: A report from the ASCENT investigators. *J Clin Oncol.* 2007; 25:669–74.
 29. Zheng Y, Zhou H, Ooi LL, Snir AD, Dunstan CR, Seibel MJ. Vitamin D deficiency promotes prostate cancer growth in bone. *Prostate.* 2011; 71:1012-21.
 30. Ooi LL, Zhou H, Kalak R, Zheng Y, Conigrave AD, Seibel MJ, Dunstan CR. Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis. *Cancer Res.* 2010; 70:1835-44.
 31. Berger U, Wilson P, McClelland RA, Colston K, Haussler MR, Pike

- JW, Coombes RC. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:607-13.
32. Dalhoff K, Dancey J, Astrup L, Skovsgaard T, Hamberg KJ, Loftis FJ et al. A phase II study of the vitamin D analogue Seocalcitol in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2003; 89:252-7.
33. Miyaguchi S, Watanabe T. The role of Vitamin D3 receptor mRNA in the proliferation of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:468-72.
34. Wu FS, Zheng SS, Wu LJ, Teng LS, Ma ZM, Zhao WH, Wu W. Calcitriol inhibits the growth of MHCC97 hepatocellular cell lines by downmodulating c-met and ERK expressions. *Liver Int*. 2007; 27:700-7.
35. Pourgholami MH, Morris DL. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in lipiodol for the treatment of hepatocellular carcinoma: cellular, animal and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89-90:513-8.
36. Jacobs ET, Thomson CA, Flatt SW, Al-Delaimy WK, Hibler EA, Jones LA et al. Vitamin D and breast cancer recurrence in the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93:108-17.
37. Lee MS, Huang YC, Wahlqvist ML, Wu TY, Chou YC, Wu MH et al. Vitamin d decreases risk of breast cancer in premenopausal women of normal weight in subtropical taiwan. *J Epidemiol*. 2011; 21:87-94.
38. Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hirose K, Hosono S, Watanabe M et al. Association between vitamin D and calcium intake and breast cancer risk according to menopausal status and receptor status in Japan. *Cancer Sci*. 2010; 101:1234-40.
39. Vashi PG, Trukova K, Lammersfeld CA, Braun DP, Gupta D. Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in oncology. *Nutr J*. 2010; 9:60.
40. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1765-71.
41. Ahearn TU, McCullough ML, Flanders WD, Long Q, Sidelnikov E, Fedirko V et al. A randomized clinical trial of the effects of supplemental calcium and vitamin D3 on markers of their metabolism in normal mucosa of colorectal adenoma patients. *Cancer Res*. 2011; 71:413-23.
42. McCullough ML, Weinstein SJ, Freedman DM, Helzlsouer K, Flanders WD, Koenig K et al. Correlates of circulating 25-hydroxyvitamin D: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010; 172:21-35.
43. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis*. 2009; 30:1170-80.
44. Köstner K, Denzer N, Müller CS, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res*. 2009; 29:3511-36.
45. Falleti E, Bitetto D, Fabris C, Cussigh A, Fontanini E, Fornasiere E et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:3016-24.

Sorumlu Yazar: Dr. Akif ALTINBAŞ
Emrah Mah Göksel Sok. No:27/8
İncirli, Ankara
Tel: 0 (312) 326 5795
E-mail: drakifa@yahoo.com

Metilmalonik Asidemili Olguda Beyin MR Bulguları

Brain MR Findings In A Case Of Methylmalonic Acidemia

N. Kemal ALTINBAŞ

S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji E.A. Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 27.07.2011

Kabul Tarihi: 13.09.2011

Özet

Metilmalonik asidemi (MMA), multifaktöriyel, otozomal resesif geçiş gösteren, sıklıkla nörolojik bulgularla seyreden, organik asit metabolizmasındaki kalıtsal bir bozukluktur. Nörolojik şikayetlerle hastanemize başvuran ondokuz aylık kız olgunun magnetik rezonans (MR) görüntüleri MMA için tipik sayılabilecek selektif ve simetrik globus pallidus tutulumu göstermektedir. Laboratuvar bulgularının da desteklediği, nadir görülen MMA tanılı hastanın MR görüntüleri okuyucularla paylaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Magnetik rezonans görüntüleme, metilmalonik asidemi

Abstract

Methylmalonic acidemia (MMA) is a multifactorial, autosomal recessive, inherited organic acid metabolism disorder often presenting with neurological symptoms. The magnetic resonance (MR) images of selectively and symmetrically affected globus pallidus was discussed in a 19-month female patient who admitted to the hospital with neurological symptoms. The MR images of a rare MMA case diagnosed with laboratory findings were presented.

Keywords *Magnetic resonance imaging, methylmalonic acidemia.*

Giriş

Metilmalonik asidemi (MMA), trikarboksilik asit siklusunda enzimatik defekte bağlı ortaya çıkan kalıtsal bir bozukluktur. Otozomal resesif geçiş gösterir. Metilmalonil CoA-mutaz defekti söz konusudur. Bu defekt kobalamin eksikliğinde de görülebilir (1). MMA insidansının 1/48000 ile 1/250000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2). MMA, metabolik asidoza yol açabilir. Bu hastalık yaşamın ilk ayı içinde bebekte beslenme güçlüğü, musküler hipotoni, koreoatetoz, mikrosefali ve nöbetlerin ortaya çıkması ile saptanır. Konvansiyonel MR görüntülemesinde atrofi ve myelinasyon gecikmesi ile birlikte anormal beyaz cevher sinyali görülür. Bazal ganglion lezyonları si-

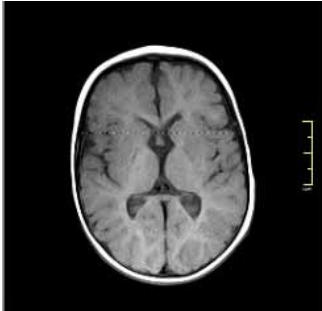
metriktir (3). Tipik olarak MMA'da globus pallidusta tutulum söz konusu olup globus pallidusun selektif nekrozu MMA için önemli bir MR görüntüleme bulgusudur (4,5). Bazal ganglion tutulumu bir yaşın sonunda ortaya çıkmaya başlar (1). Metabolik asidozun akut dönemlerinde difüzyon ağırlıklı incelemelerde anormallikler izlenmektedir (2). Bazal ganglion lezyonları ileri dönemde nekroz şeklindedir (3). Bu bebeklerde yaşamın ilk yılında sulkuslar ve fissürlerde genişlemeler görülebilir. Bu yazıda, nadir görülen MMA hastalığına ait tipik beyin MR bulgularının sunulması amaçlandı.

Olgu

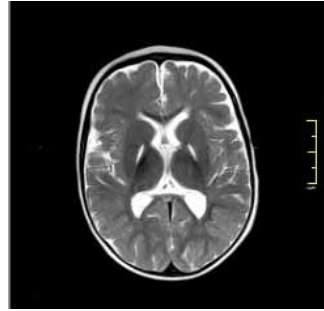
19 aylık kız olgu sol bacağını oynatamama şikayeti ile has-

tanemize başvurdu. Olguya doğum sonrası dönemde metilmalonik asidemi tanısı konulduğu ve bu nedenle takipli olduğu öğrenildi. Üç ay önce kusma ve dehidratasyon nedeni ile yatırılarak tedavi edilirken sol alt ekstremitte monoparezisinin ortaya çıktığı öğrenildi. Daha öncesinde ise yaklaşık 2 aydır sıralamasının olduğu, bir yaşından bu yana da emeklediği öğrenildi. Ancak şu anda ayakta durma, sıralama, emikleme, desteksiz oturma yetilerinin bulunmadığı, sadece destekle oturabildiği belirlendi. Olgunun, anne ve babasının ikinci dereceden akraba oldukları ve ailenin hayattaki dördüncü çocuğu olduğu öğrenildi. Ailesel sistemik ya da genetik hastalık öyküsü ve doğum esnasında hipoksi öyküsü yoktu.

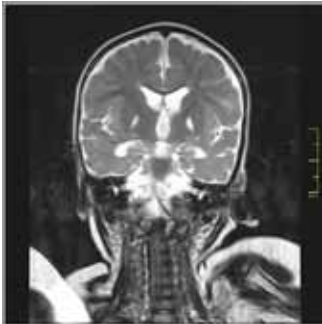
Olgunun Radyoloji Ünitimizde çekilen MR görüntüleme incelemesinde T1A görüntülerde hipointensite (Resim1), T2A görüntülerde bilateral globus palliduslarda hiperintensite (Resim 2a,2b) ve FLAIR sekansta hiperintensiteyle karakterize görünüm izlendi (Resim 3). Difüzyon ağırlıklı incelemelerde bu aşamada kısıtlanma saptanmadı (Resim 4a,4b). Radyolojik bulguları metabolik bir hastalığı düşündürten hastanın doğum sonrası metilmalonik asidemi tanısı almış olduğu öğrenildi. Bu MR görüntüleme bulgularıyla olgumuzda metilmalonik asideminin beyin tutulumu olduğu değerlendirildi.



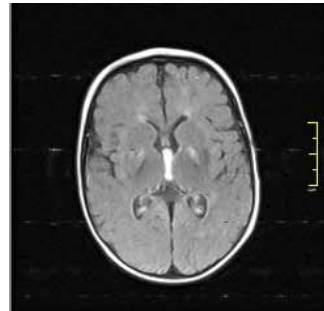
Resim 1:Bazal ganglion seviyesinden alınan T1 ağırlıklı aksiyal görüntüde globus palliduslarda bilateral simetrik hipointensite izlenmektedir.



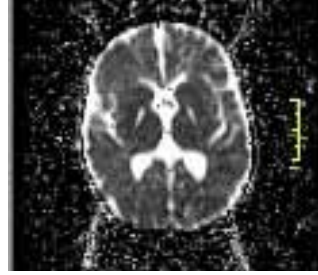
Resim 2a: MMA'lı olguda T2 ağırlıklı aksiyal görüntüde globus palliduslarda bilateral simetrik hiperintensite izlenmektedir.



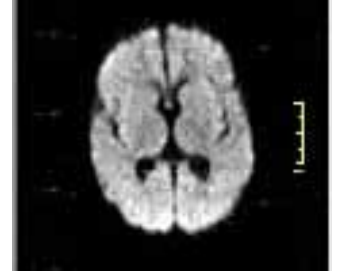
Resim 2b: MMA'lı olguda T2 ağırlıklı koronal plan görüntüde globus palliduslarda bilateral simetrik hiperintensite izlenmektedir.



Resim 3:Bazal ganglion seviyesinden alınan FLAIR görüntüde globus palliduslarda bilateral simetrik hiperintensite izlenmektedir.



Resim 4a-b:ADC haritasında difüzyon artışı saptandı.



Resim 4 a-b: Difüzyon ağırlıklı görüntülerde bu aşamada kısıtlanma saptanmadı.

Tartışma

Çocukluk yaş grubunda nöbet, motor kayıplar veya zeka geriliğiyle gelen olgularda beyin MR görüntüleme (veya BT' de) bazal ganglionlar düzeyinde değişiklikler varsa metabolik hastalıklar düşünülmelidir. Özellikle de globus pallidus etkilenmişse laboratuvar bulgularıyla da desteklenerek ayırıcı tanıda metilmalonik asidemi değerlendirilmelidir (4,5). Olgunun globus palliduslarının selektif ve simetrik olarak tutulmuş olması dolayısı ile MMA için tipik bir hasta olduğu görülmektedir.

Metabolik asidozun akut dönemlerinde MMA'lı hastalarda difüzyon ağırlıklı incelemelerde kısıtlanma izlenmektedir (2).Olgumuzda MR çekiminden en son üç ay önce metabolik asidozu telkin eden şikayetler ile hastanemize başvurduğu ancak bu dönemde alt ekstremitte perezisi nedeni ile yalnızca diz MR ve ultrasonu ile değerlendirildiği anlaşılmıştır. Bu nedenle, MR çektiğimiz bu aşamada akut dönemde bulunmayan olgumuzda difüzyon ağırlıklı incelemede kısıtlanma saptanmaması doğaldır. Kronik dönem bulgusu olarak difüzyon ağırlıklı görüntülerde izointens, ADC haritasında ise hiperintens sinyal özelliği göstermiştir (Resim 4).

Sonuç olarak; metilmalonik asidemi gibi enzim defektleri'nin erken tanısında MR görüntüleme yönteminin yararlı olduğu görüşündeyiz.

Kaynaklar

- 1.Grossman RI, Yousem DM. Nöroradyoloji Bilinmesi Gerekenler. 2. baskıdan çeviri. İzmir, İzmir Güven Kitabevi. 2009. p.406-407.
- 2.Michel SJ, Given CA 2nd, Robertson WC Jr. Imaging of the brain, including diffusion-weighted imaging in methylmalonic acidemia. Pediatr Radiol 2004;34:580-582.
- 3.Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. AJNR 1994;15:1459-1473.
- 4.Yesildag A, Ayata A, Baykal B, Koroglu M, Yildiz H, Oral B, Oktem F, Oyar O.Magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging in methylmalonic acidemia. Acta Radiol 2005;46:101-3.
- 5.Bindu PS, Kovoov JM, Christopher R. Teaching NeuroImages: MRI in methylmalonic acidemia. Neurology. 2010;74:e14.

Sorumlu Yazar: Dr. N. Kemal ALTINBAŞ

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji E.A. Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Tel: 0 532 702 91 60

E-mail: namikaltin@gmail.com

Warthin Tümörü Benzeri Papiller Tiroid Karsinomu: Olgu Sunumu

Warthin-Like Tumor Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report

Serap EKİCİ, Canan ALTUNKAYA, Sırma YILMAZ, Ahmet BARIN, H.Müzeyyen ASTARCI, Muzaffer ÇAYDERE, Hüseyin ÜSTÜN

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 27.07.2011

Kabul Tarihi: 13.09.2011

Özet

Papiller karsinom tiroidin en sık primer malign neoplazmidir. Büyüme paterni, selüler ve stromal özelliklerine göre papiller tiroid karsinomunun değişik morfolojik varyantları tanımlanmıştır. Onkositik papiller tiroid karsinomu nisbeten nadir tümörlerdir ve eozinofilik sitoplazmik değişiklikler gösteren tümör hücreleri ile karakterizedir. Papiller tiroid karsinomunun Hürthle hücreli varyantı tüm papiller karsinomların %1-11'ini oluşturur. Bu tümörler , onkositik hücrelerin oluşturduğu papiller formasyonlar ile karakterizedir.

Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinde Onkositik varyant papiller tiroid karsinomu tanısı verilen hastanın tiroidektomi materyalinin değerlendirilmesi sonucu Hashimoto tiroiditi zemininde gelişmiş Warthin tümörü benzeri onkositik varyant papiller tiroid karsinomu olarak rapor edilmiştir. Nadir görülen warthin benzeri bir tümör olması nedeniyle olgu sunumu yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Papiller karsinoma, tiroid , warthin tümörü , onkosit, lenfoid stroma

Abstract

Papillary thyroid carcinoma is the most common primary malignant neoplasm of thyroid. Several morphological variants of papillary carcinoma have been recognized based on the architecture, growth pattern, cellular and stromal features. Papillary oncocyctic thyroid carcinomas are relatively uncommon tumours characterized by eosinophilic cytoplasmic changes of tumour cells. Hurthle cell variant of papillary carcinoma accounts for 1% to 11% of all papillary carcinomas. These tumors are characterized by papillary formation lined by oncocyctic cells. Thyroid fine needle aspiration cytology diagnosis of oncocyctic variant of papillary thyroid carcinoma as a result of the evaluation of patients with Hashimoto's thyroiditis, thyroidectomy material basis of oncocyctic variant of papillary thyroid carcinoma developed in Warthin like tumor have been reported. This is a rare case of thyroid papillary carcinoma similar to Warthin's tumor of the salivary gland was presented.

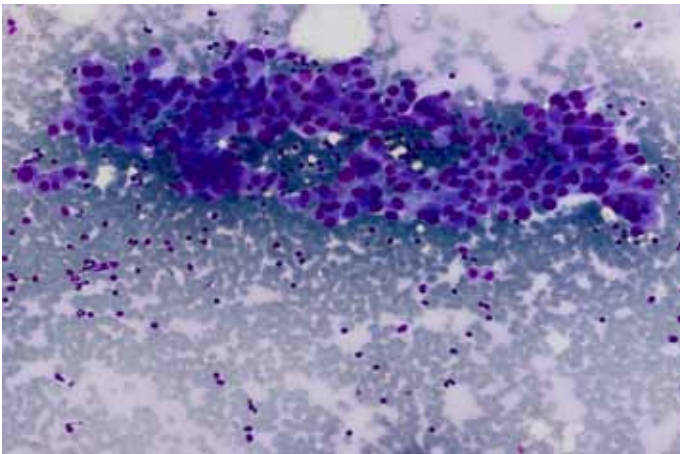
Keywords Papillary carcinoma, thyroid, Warthin's tumor, oncocyte, lymphoid stroma

Giriş

Tiroidin en sık primer malign neoplazmı olan papiller karsinomun Hürthle hücreli varyantı tüm papiller karsinomların % 1-11'ini oluşturur. Onkositik metaplazi tiroidin hem malign hem de benign lezyonlarında genellikle görülür (1). Apel ve arkadaşları Papiller tiroid karsinomunun yeni bir varyantını 13 vakalık bir seri ile tanımlamışlardır ve tükürük bezinde karşılaşılan bir tümöre yakın benzerliği nedeniyle Warthin tümör benzeri papiller tiroid karsinomu olarak adlandırmışlardır. Ayrıca, Apel ve arkadaşlarının serisindeki tüm vakalar tiroidit zemininde ortaya çıkmıştır (2).

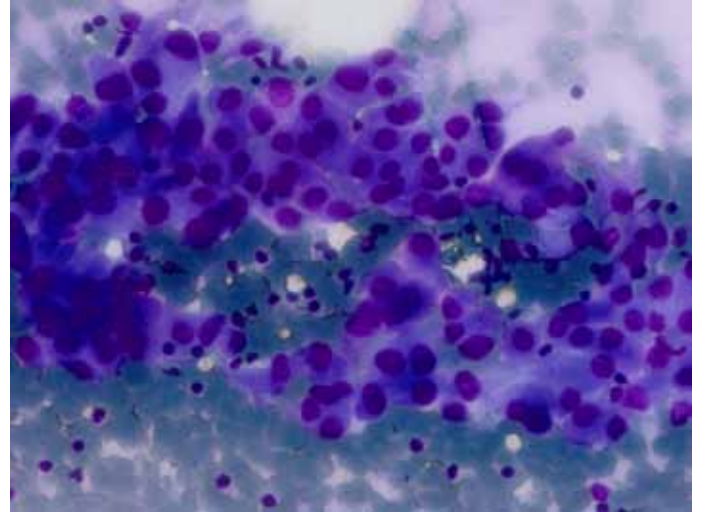
Olgu

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 49 yaşındaki kadın hastaya uygulanan tiroid ultrasonografisinde tiroidit bulguları ve sol lob-istmus bileşkesinde 13x9mm boyutlarında papiller tiroid karsinomu açısından şüpheli nodül izlenmiştir. Nodülden yapılan ince iğne aspirasyon preparatlarının incelenmesinde; periferik kan elemanları arasında, iri, ekzantrik nükleuslu ve tozsuz kromatinli skuamatoid sitoplazmalı, bazıları intranükleer inklüzyon içeren pleomorfik atipik Hürthle hücre gruplarının yer yer papiller yapılar oluşturduğu dikkati çekmiştir (Resim 1-4). Ayrıca çok sayıda lenfosit agregat izlenmiştir. Tanımlanan sitomorfolojik bulgularla Hashimoto tiroiditi zemininde gelişmiş onkositik varyant papiller tiroid karsinomu düşünülmüştür.

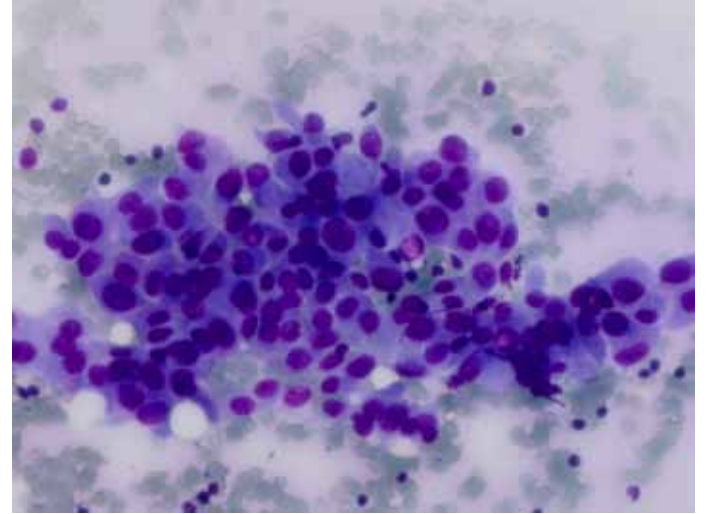


Resim 1:Hürthle hücre grupları ile lenfosit agregatları (MGG x100)

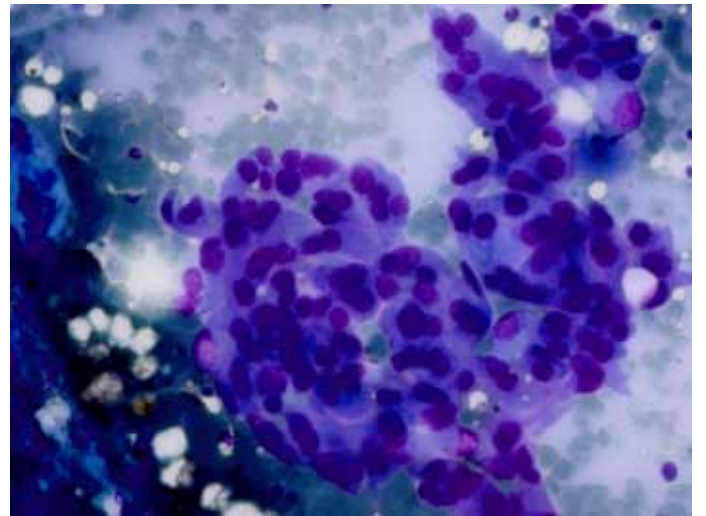
Daha sonra Genel Cerrahi Kliniği tarafından uygulanan bilateral total tiroidektomi materyali kliniğimize gönderilmiştir. Tiroidektomi örneğinin makroskopik incelemesinde; sol lobda kapsül altı yerleşimli, 1x0,8cm boyutlarında düzensiz sınırlı, krem renkli bir alan izlenmiştir. Bu alandan hazırlanan kesitlerde; yer yer papiller gelişim gösteren yer yer ise follikül oluşturan, tirod



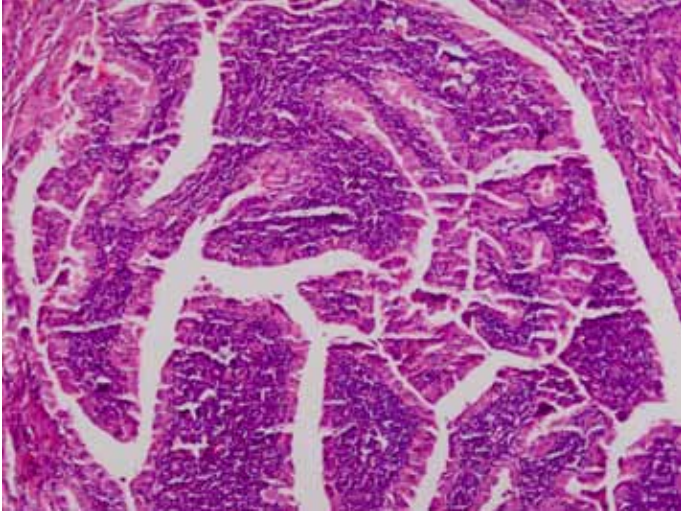
Resim 2:Pleomorfik atipik Hürthle hücre grupları (MGG x 200)



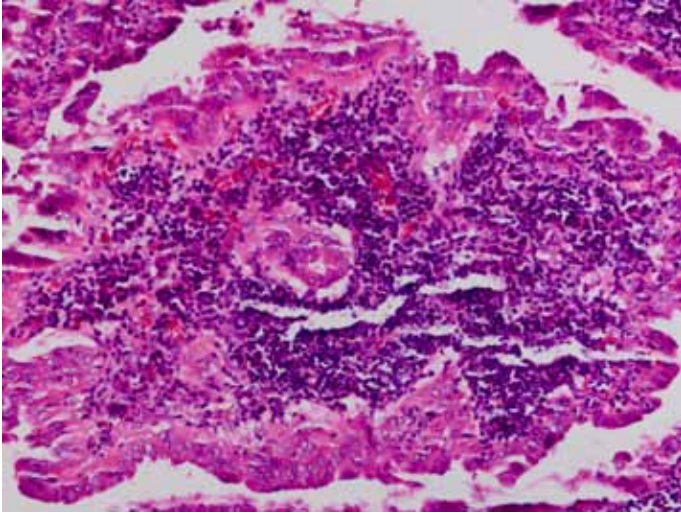
Resim 3:İntranükleer inklüzyon yapıları içeren Hürthle hücreleri (MGG x 400)



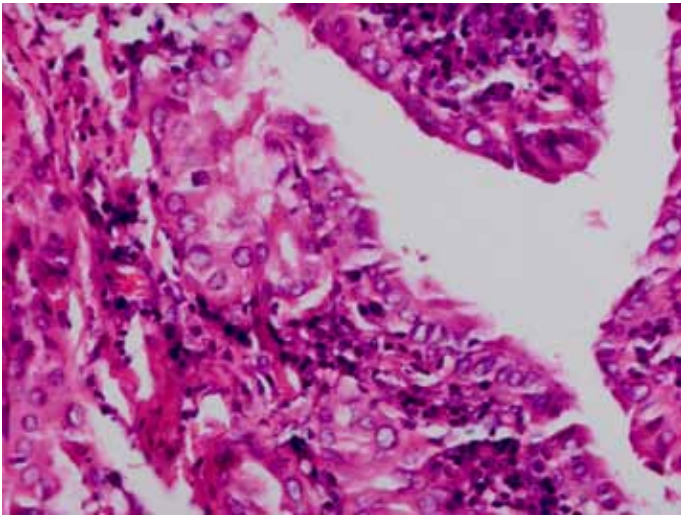
Resim 4:İri, ekzantrik nükleuslu Hürthle hücreleri (MGG x400) kapsülüne infiltrasyon gösteren tümöral yapı izlenmiştir (Resim 5). Fibrovasküler kora sahip papiller yapıların stromasında yoğun lenfosit hücre infiltrasyonu (Resim 6)



Resim 5: Papiller gelişim gösteren tümör yapısı (H&E X 100)

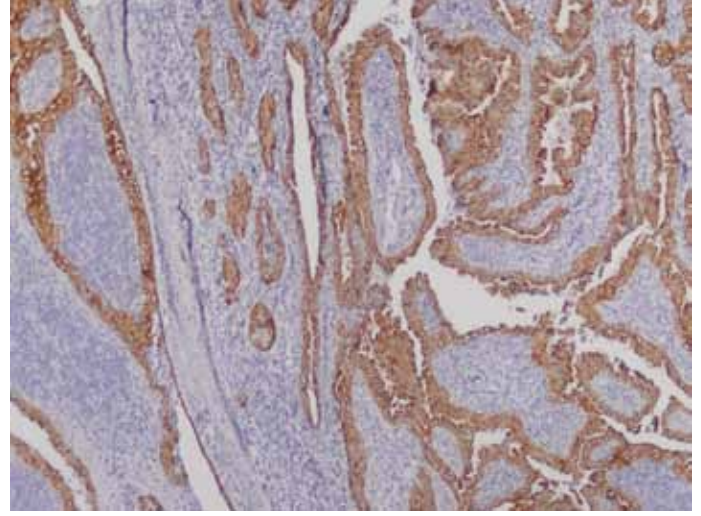


Resim 6: Stromada yoğun lenfosit hücre infiltrasyonu (H&E X 200)



Resim 7: Buzlu cam nükleuslu atipik Hürthle hücreleri (H&E X 400)

mevcut olup geniş eosinofilik sitoplazmalı, nükleer groove ve buzlu cam nükleusa sahip atipik Hürthle hücrelerinin iki sıralı olarak dizilenim gösterdiği dikkati çekmiştir. Diğer alanlarda geniş, eosinofilik, granüler sitoplazmalı,



Resim 8: CK 19 ile tümör hücrelerinde pozitif boyanma (H&E X 200)

Hürthle hücrelerinin oluşturduğu folliküller ile stromada yer yer germinal merkez yapıları oluşturan mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmiştir (Resim 7). Tanımlanan tümöre uygulanan immünohistokimyasal çalışmada ; CK 19 ile pozitif (+) (Resim 8) , HBME-1 ile pozitif (+), Galektin ile pozitif (+), Kalsitonin ile negatif (-) boyanma elde edilmiştir. Tanımlanan histomorfolojik ve immünohistokimyasal bulgular ile Warthin tümör benzeri Papiller Tiroid Karsinomu olarak raporlanmıştır.

Tartışma

Tiroidin onkositik neoplazmaları nisbeten nadirdir. Onkositik neoplazmlar, %75'inden fazlasını granüler ve eozinofilik sitoplazmalı büyük foliküler hücrelerin oluşturduğu tümörler olarak tanımlanmıştır (1). Hücrelerin bu şekilde görünmesinin sebebi çok sayıda mitokondri birikmesidir. Onkositler için ; Hürthle hücreleri, Askanazy hücreleri ve Oksifilik büyük hücreler gibi isimlendirilmeler kullanılmıştır. Bu hücreler ilk defa 1898 yılında Askanazy tarafından Graves-Basedow hastalığında tanımlandı. Onkositik neoplazmların ilk tanımlanması ise 1907 tarihinde Langhans tarafından yapıldı fakat o zaman tiroid onkositlerinin kökeni belirsizdi. 1926 yılındaki Wegelin'in çalışması ile 1938 yılındaki Wilenski ve arkadaşlarının çalışmasında; tiroid folikül hücreleri onkositlerin prekürsörü olarak tanımlanmıştır (3). Hürthle hücreli tümörler , onkositik olmayan foliküler tümörlere göre önemli ölçüde moleküler değişiklikler göstermektedir (4). Bu durumda onkositik tümörler ayrı bir sınıflamaya alınmayı hak etmektedir.

Onkositik tümörlerin bildirilen klinik seyirleri değişkendir. 1950'li yıllarda Amerikan Kanser Derneği , onkositik karakterdeki tüm tiroid tümörlerini malign olarak kabul etmişti. O zamandan bu yana çalışmaların çoğu göstermiştir ki onkositik neoplazmlar ; onkositik olmayan foliküler tümörlerdeki morfolojik kriterlerin aynıları kullanılarak; adenomlar ve karsinomlar olarak sınıflandırılabilirler (1,3,4). Yapılan çalışmaların büyük çoğunda, onkositik

tümörlerin çoğunlukla foliküler kökenli olduğu ifade edilir. Ayrıca onkositik karsinomların (hem foliküler hem de papiller), onkositik olmayanlara göre genel mortalitesinin kayda değer düzeyde yüksek olduğu söyleyen araştırmalar da vardır (5,6,7).

Onkositik varyant papiller tiroid karsinomu nisbeten alışılmadık bir neoplazmadır ve klinikopatolojik özellikleri ile biyolojik davranışları henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Bu tümörler tüm papiller tiroid karsinomu olgularının %1-11'ini oluşturur. Yayınlanan seriler arasındaki oran farkları muhtemelen farklı klasifikasyon kriterlerinin kullanılması sonucudur (8). Behro ve Suster 1997 yılında yayınladıkları review makalelerinde, onkositik papiller tiroid karsinomu tanısı için katı kriterler belirlemişlerdir (9).

1995 yılında Apel ve arkadaşları, 13 olguluk bir seride papiller karsinomun lenfoid stromalı onkositik varyantını ilk defa tanımlamışlardır (2). Bunu Vera-Sempere ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka takip etmiştir. Bu tümörlerin en çarpıcı özelliği onkositik karakterdeki epitel hücreleri ile birlikte stromal lenfosit infiltrasyonu olmasıdır ve tükürük bezinin Warthin tümörüne benzerlik gösterdikleri için alternatif bir adlandırma olarak Warthin benzeri tümör denilmiştir. Daha sonra bu tümörün ince iğne aspirasyon sitolojisindeki morfolojik özellikleri Baloch (10) ve Yousef (11) tarafından yayınlanmıştır. Ludvikova ve arkadaşları bu tuhaf neoplazma ait literatüre (12) olgu daha eklemiştir. Onlara göre bu tümörün patogenezinde miks B ve T lenfositler ile plazma hücre popülasyonunun önemi açık değildir (12). Onkositik tümörler klasik Papiller karsinomlara göre genellikle daha agresif olarak tanımlanmasına rağmen, lenfositik infiltrasyon onkositik tümörlerin daha iyi biyolojik davranışlarından sorumlu olabilir (5,6,7).

Papiller karsinom ve lenfositik tiroidit arasındaki ilişki tartışmalıdır. Okayasu ve arkadaşları papiller karsinomlu hastalarda tiroidit prevalansının yüksek olduğunu göstermişlerdir (13). Bazı çalışmacılara göre tiroid dokusu çevresindeki lenfositik infiltrasyon, papiller karsinom gelişimi ile tetiklenen otoimmün mekanizmalar aracılığı ile indüklenir (14,15). Ludvikova ve arkadaşlarının bulguları da fokal peritümöral lenfositik infiltrasyon varlığını doğrulamıştır (12).

Sonuç olarak lenfoid stromalı onkositik tiroid papiller karsinomu (Warthin benzeri) ağırlıklı olarak yaşlı kadınlarda ortaya çıkan nisbeten nadir bir papiller karsinom varyantıdır. Lenfositten zengin stroma ile onkositik karakterdeki folliküler hücreler bu nadir tümörün en çarpıcı histolojik ayrıncılarıdır. Sunmuş olduğumuz olguda da lenfositten zengin stroma ve onkositik karakterdeki follikül hücreleri çok net görülmektedir. Bu tümörün olumlu davranışı klasik papiller karsinom ile uyumludur ve muhtemelen lokal immün cevabın sonucudur. Bu immün cevap da dentrytik/Langerhans hücrelerinin ve lenfosit hücrelerinin tümör içinde ve çevresinde infiltrasyonu ile gösterilir (12).

*16-20 Kasım 2011, 21. Ulusal Patoloji Kongresi'nde e-poster olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis R, eds. Papillary carcinoma. In Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology, Series 3, Fascicle 5. Washington DC: AFIP, 1992.
2. Apel RL, Asa SL, LiVolsi VA. Papillary Hurthle cell carcinoma with lymphocytic stroma: "Warthin's-like tumor" of the thyroid. Am J Surg Pathol. 1995;19:810.
3. Tallini G. Oncocytic tumours. Virchows Arch. 1998; 433; 5-12.
4. Bronner MP. Hurthle cell lesions of the thyroid. Pathol. Case Rev. 1997; 2; 200-209.
5. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. Cancer 1991; 68; 1944-1953.
6. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. Cancer 1985; 55;805-828.
7. Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas: a retrospective follow-up study covering a 14 year period with emphasis on morphologic findings. Am. J. Surg. Pathol. 1986; 10; 246-255.
8. Dzieciol J, Musiatowicz B, Zimnoch L, Kemon A, Sulkowski S. Papillary Hurthle cell tumor of thyroid. Acta Cytol. 1996; 40; 311-314
9. Berho M, Suster S. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases Hum Pathol. 1997;28:47-53.
10. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration cytology of papillary Hurthle cell carcinoma with lymphocytic stroma 'Warthin-like tumor' of the thyroid. Endocrine Pathol. 1998; 9; 317-323.
11. Yousef O, Dichard A, Bocklage T. Aspiration cytology features of the Warthin tumor-like variant of papillary thyroid carcinoma. A report of two cases. Acta Cytol. 1997; 41; 1361-1368.
12. Ludvidova M, Ryska A, Karobecna M, Rydlova & Michal M. Oncocytic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthin-like tumour) of the thyroid: a distinct entity with favourable prognosis. Histopathology. 2001; 39; 17-24
13. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. Cancer 1995; 76; 2312-2318.
14. Fukuda A, Hirohata T, Noguchi S, Ikeda M, Matsuo K, Yoshida A. Risks for malignancies in patients with chronic thyroiditis: a long term follow-up study. Jpn. J. Cancer Res. 1987; 78; 1329-1334.
15. Li Volsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. Am. J. Clin. Pathol. 1992; 97; 426-443.

Sorumlu Yazar: Dr. Serap EKİCİ

S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Patoloji Kliniği Ankara-TÜRKİYE

Tel: 0 (312) 595 36 42

E-mail: serapekici85@hotmail.com

İç Anadolu Bölgesi İllerinden Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanemize Müracaat Eden Orofarengeal Form Tularemi Olgularının Değerlendirilmesi

Evaluation Of The Oropharyngeal Tularemia Cases Admitted To Etlik İhtisas Education And Research Hospital from The Provinces Of Central Anatolia

Salih CESUR¹, Elif ERSOY ÇALLIOĞLU², Nilgün ALTIN¹, Yunus KARADAVUT², Göknur YAPAR TOROS¹, İrfan ŞENCAN³, Refik ÇAYLAN²

¹SB Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Ankara-TÜRKİYE

²SB Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Ankara -TÜRKİYE

³SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara -TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 27.07.2011

Kabul Tarihi: 13.09.2011

Özet

Bu çalışmada, Etlik ihtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Polikliniklerine müracaat eden, serolojik testlerle tanısı konan onbir tularemi olgusunun klinik ve laboratuvar bulguları irdelendi.

Hastaların yedisi Ankara ili, üçü Çankırı, biri Sivas ili ve ilçelerinden gelmekteydi. Tüm olgular orofarengeal formda tularemiydi. Olguların üçü kadın, sekizi erkek, yaş ortalaması 40.6 idi.

Anamnezden altı olguda çevrede benzer hastalığı olan hastaların olduğu yedi olgunun doğal kaynak suyu kullandığı öğrenildi. Olguların altısında daha önceden penisilin türevi antibiyotik tedavisine yanıtızlık olduğu öğrenildi.

Semptomlar ile tanı arasında geçen ortalama süre 29.8 gündü. En sık görülen semptom on olguda (90.9%) görülen boğaz ağrısı ve ateşti. Fizik muayenede en sık görülen bulgu lenfadenopati idi. (altısında multpl, beşinde tek lenfadenopati) mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde; üç olguda lökositöz yedi olguda sedimentasyon hızı yüksekliği beş olguda C reaktif protein değerlerinde yükseklik saptandı. Patolojik inceleme yapılan beş olgunun üçünde granülomatöz reaksiyon rapor edildi.

Hastaların dokuzuna doksisisiklin ikisine streptomisin tedavisi başlandı.tedavi sonrası olguların biri dışında lenfadenopati boyutlarında küçülme saptanmadı.

Sonuç olarak, tularemi ülkemiz için önemli bir zoonotik enfeksiyon olup,penisilin tedavisine cevap vermeyen ateş boğaz ağrısı ve lenfadenopatili olgularda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tularemi, orofarengeal form, klinik, laboratuvar bulguları.

Abstract

In this study, serologically confirmed eleven tularemia patients who applied to Ear nose and throat and Infectious diseases outpatient clinics of Etlik Training and Education Hospital were searched with clinic and laboratory findings.

Seven of the patients were from Ankara, three of them were from Çankırı, and one of them was from Sivas district. All

of the patients were tularemia with oropharyngeal form. Three of patients were women, eight were man and they were average 40.6 years old age.

It was learned from the history that six patients had similar symptoms around the neighborhood, seven had drunk natural spring water and six patients had history of failure to penicilin group drug therapy. The average duration between symptoms and diagnosis was 29.8 days. The most prevelant symptoms were throat ache and fever which were seen in 10 patients (90.9 %) of patients. The most prevelant finding on physical examination was lymphadenopathy which was multiple on six patients and soliter on five patients. Laboratory examination revealed that three patient had leukocytosis, seven had elevated erythrocyte sedimentation rate, five had elevated C reac-

tive protein level.

Histopatologicaliy examination was performed in five patients and three of them was reported as granulomatous reaction.

Doxicylin treatment to nine patients and streptomycin treatment to two patients were started; only one patient's lymphadenopathy became smaller after therapy.

As a result, tularemia is a zoonitic infection which is so important in Turkey and it should be always kept in mind in differantial diagnosis of patient with fever, throat ache, lymphadenopathy and had history of failure to penicilin group antibiotics in endemic area.

Keywords Tularemi, orofarengeal form, clinic, laboratory findings.

(*) 26. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi Kongresi (18-22 Mayıs 2011, Manavgat)'nde poster olarak sunulmuştur.

Giriş

Tularemi, *Francisella tularensis* bakterisinin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. Tulareminin başlıca insanlara bulaş yolları; infekte hayvana ait doku veya vücut sıvıları, artropod ısırıkları (kene vb.), kontamine yiyecek yenmesi veya suların içilmesi ve infektif aerosollerin inhalasyonu ile olabilmektedir (1-4)

Kuzey yarımküre ülkelerinde sıklıkla görülen tularemi hastalığı son yıllarda ülkemizde özellikle içme suları ile ilişkili salgınlara yol açmaktadır (2). Türkiye tularemi hastalığı açısından endemik bölgeler içerisinde yer almaktadır. Sporadik olgu sunumları dışında Türkiye'den farklı bölgelerden ve farklı zamanlarda bildirilmiş salgınlara da mevcuttur. Tularemi Birleşik Devletler, Japonya, İskandinav ülkeleri ve Batı Avrupa'da daha çok kene, sinek gibi artropod ısırması ya da avlanılan hayvanların eti veya vücut sıvıları ile bulaşır ve en sık görülen klinik formu ülseroglandüler formdur. Türkiye'nin de yer aldığı Doğu Avrupa ülkelerinde ise bulaş sıklıkla kontamine sular ile olmakta ve orafarenjyal formda görülmektedir. Ülkemizde görülen epidemilerin su kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Tularemi bakterinin virulansı, giriş yolu, konağın immun durumu ve sistemik yayılım olup olmamasına bağlı olarak asemptomatik şekilden, akut sepsis, ölüme kadar değişebilen klinik tablolara neden olabilir. Hastalığın inkübasyon süresi 3-5 gün olup, bu süre 1-21 gün arasında değişebilir. Başlıca; ülseroglandüler, glandüler, okuloglandüler, orofarengeal, tifoidal ve pnömonik olmak üzere altı formu mevcuttur (2,3).

Bu çalışmanın amacı, Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniklerine başvuran, orofarengeal tularemi tanısı ko-

nan on bir hastanın epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya tularemi kesin tanısı serolojik yöntemlerden mikroaglutinasyon testiyle konan 11 olgu dahil edildi. Olguların mikroaglutinasyon testleri Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Zoonotik Hastalıklar Laboratuvarı tarafından gerçekleştirildi.

Tularemi aglutinasyon testinde $\geq 1/160$ titreler pozitif olarak kabul edildi.

Olgulara ait demografik, klinik ve laboratuvar ve tedavi sonrası izleme ilişkin veriler hasta takip formlarına kaydedildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 11 olgunun 7'sinin Ankara, 3'ünün Çankırı ili, 1'inin Sivas ilinin ilçelerinden geldiği belirlendi.

Üçü kadın sekizi erkek olan olguların tamamı orofarengeal formda ve yaş ortalaması 40.6 idi.

Olguların anamnezinde altı olguda çevrede benzer hastalığı olan bireylerin olduğu belirlendi. Hastaların anamnezlerinden muhtemel enfeksiyon odağının olguların yedisinde doğal kaynak suyu veya aralıklı elle klorlama yapılan şebeke suyu olduğu düşünülmüştür. Diğer dört olguda ise olası kaynak belirlenemedi. Olguların hiçbirinde kene tutunması veya böcek ısırması anamnezi yoktu. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama 30 gün (15-65 gün arası) idi. En sık görülen semptomlar; on olgudaki boğaz ağrısı ve ateşti. Fizik muayenede en belirgin bulgu tüm olgularda saptanan lenfadenopati (LAP) idi. Fizik muayenede; LAP'lerin ortalama boyutu 2x1x 0.5 cm idi. Bir olguda üzerinde kızarıklık ve ısı artışı mevcuttu. Bu olguda antibiyotik tedavisi sonrasında süpürasyon

ve LAP boyutlarında küçülme saptandı. Dört olguda LAP palpasyonla ağrılı, beş olguda LAP fluktuasyon veriyordu. Fizik muayene bulguları ve lenfadenopatilerin özellikleri Tablo 1’de gösterildi. Lenfadenopatiler; altı olguda multipl, beş olguda ise tek LAP mevcuttu. Hastaların orofarenks muayeneleri normaldi. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Olguların altısında (% 54.5) daha önceden penisilin ve türevi antibiyotik kullanıldığı fakat tedaviye rağmen semptom ve bulgularda gerileme olmadığı öğrenildi. Olgulara ait klinik semptomlar ve fizik muayene bulguları Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1: Tularemili olguların klinik semptom ve fizik muayene bulguları.

Klinik Semptomlar	Olgu sayısı
Ateş	10
Boğaz ağrısı	10
Halsizlik	8
Fizik Muayene Bulguları	
Farenjit veya tonsillofarenjit	11*
Lenfadenopati (LAP)	11
LAP yerleşim yeri	
Sağ taraf (L-I)	2
Sağ taraf (L -II)	5
Sol taraf (L II)	3
Sağ ve sol taraf (Level V), bilateral	1
LAP özelliği	
Tek LAP	5
Çok sayıda (iki ve üzeri) LAP	6
Palpasyonda ağrı	4
Fluktuasyon veren LAP	5
LAP’de süpürasyon	1
Konjonktivit	0
Cilt döküntüsü	0
Splenomegali	0
Hepatomegali	0

(*) Hastaları ilk muayenelerinde saptanmış olup, hastanemize müracaat ettiklerinde saptanmamıştır.

Laboratuvar bulgularında; olguların üçünde lökositöz, yedi olguda sedimantasyon hızı yüksekliği (20 mm/saat ve üzeri, ortalaması: 35 mm/saat), beş olguda CRP değerleri normal değerlerin (0-8 mg/dl, ortalaması:12 mg/dl) üzerinde idi. Olguların altısı ince iğne aspirasyonu yapılmasını kabul etmediğinden patolojik inceleme yapılamadı. Patolojik inceleme yapılan beş olgunun üçünde granülomatöz reaksiyon, diğer iki olguda ise nonspesifik inflamasyon olarak rapor edildi.

Hastaların tümünde LAP etiyojisine yönelik istenen CMV, EBV, toksoplazmozis IgM ELISA testleri negatifti.

Hastaların dokuzu doksisisiklin, ikisi streptomisin tedavisi aldı. Tedavi sonrasında olguların sadece birinde LAP’lerde belirgin küçülme saptandı.

Tularemili hastalara ait laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi ve tedavi yanıtları Tablo 2’de gösterildi.

Tartışma

Tablo 2:Tularemili hastaların laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi ve tedavi yanıtları

Laboratuvar Bulguları	Olgu sayısı
Lökositöz (10.200 /mm ³ ve üzeri)	3
Sedimantasyon hızı yüksekliği (ortalaması: 35 mm/saat)	7
CRP değeri yüksekliği (8mg/dl ve üzeri, ortalaması: 12 mg/dl)	5
Patolojik inceleme	5
Granülomatöz reaksiyon	3
Tedavi	
Doksisisiklin (2x100 mg oral/ 14 gün süreyle)	9
Streptomisin (1x1 gr i.m / 14 gün süreyle)	2
Tedavi ile LAP boyutlarında küçülme	1
Tedavi ile LAP’de süpürasyon	1

Tularemide dünyada kuzey yarım kürede (30-71 enlemler arasında), ülkemizde ise Trakya bölgesi (Edirne) , Marmara Bölgesi (Bursa, Gölçük,Kocaeli, Balıkesir) , Batı Karadeniz (Zonguldak, Bolu, Düzce), Orta Karadeniz (Samsun, Tokat) , İç Anadolu Bölgesi (Ankara, Çankırı, Sivas, Çorum, Kastamonu illeri ve ilçeleri)’nde endemik olarak görülmekte ve zaman zaman salgınlara neden olmaktadır. Türkiye’de 2006-2010 yılları arasında yaklaşık 1300 tularemide olgusu bildirilmiştir (1-4).

Türkiye’de son yıllarda görülen tularemide olgularındaki artış bazı ekolojik dengelerin değişmesi ile izah edilmektedir. Özellikle yağışlı mevsimlerden sonra kemirici popülasyonundaki artışın tularemide olgu sayılarında artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Tularemide olguları 2005 yılı ve öncesinde Marmara ve Batı Karadeniz bölgesinde yer alan illerden bildirilirken, 2009-2010 yılının ilk yarısında özellikle İç Anadolu Bölgesinde yer alan illerden (Ankara, Çankırı, Çorum, Sivas illeri) ve ilçelerden olgular bildirilmektedir (2,3).

Tularemide hastalığıyla ilişkili epidemiyolojik risk faktörleri; kaynak sularının ve klorlanmamış şebeke sularının tüketimi, hijyenik olmayan gıdaların tüketimi, avcılık, tavşan etinin yenmesi, kemirici çıktılarıyla temas, ev ve çevresinde kemirici sayısında belirgin artış, doğayla ilgili aktivitelerden oluşmaktadır.Ülkemizde klorlanmamış içme suları ve kaynak sularının tüketilmesi başlıca bulaş yoludur. Kontamine su ve gıdaların alınmasına bağlı olarak gelişen orofarengal tularemide formu ülkemizde en sık görü-

len formdur (1,3).

Bu formda en sık karşılaşılan semptomlar; yüksek ateş, boğaz ağrısı, bazen yutma güçlüğü, oral ve farengeal muköz membranlarda kızarıklık ve püstüler değişikliklerdir. Bu nedenle diğer anjinlerle karışmaktadır. Hastaların sıklıkla beta-laktam antibiyotik tedavisine rağmen iyileşmelerini önemli bir özelliktir. Aynı aileden birden fazla kişide aynı anda görülebilir

Türkiye'den bildirilen olguların büyük kısmı orofarengeal formdur (1,2,5,6).

Sunduğumuz olguların 10'unda yüksek ateş ve boğaz ağrısı, 8'inde halsizlik yakınması mevcuttu. Fizik muayenede tonsillerde hiperemi, hipertrofi, difteridekine benzer sarı-beyaz renkli psödomembranla kaplı eksüdatif tonsillofarenjit ve daha çok servikalde tek taraflı lenfadenopati görülebilir. Bu durum streptokokoksik tonsillofarenjit, enfeksiyöz mononükleoz, difteri, tüberküloz lenfadenit ile karışabilir. Bu nedenle olguların çoğuna streptokokoksik anjin ön tanısı konması, beta-laktam tedavi başlanması ancak tedaviye rağmen semptom ve bulguların gerilememesi tularemiyi akla getirmelidir (2,5,6,7).

Tularemi ilk olarak 1936 yılında Trakya bölgesinden bildirilmiştir. Daha sonra Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden epidemiler ve sporadik olgular bildirilmiştir. Son yıllarda Karadeniz, Marmara Bölgesi, ve İç Anadolu bölgelerinden salgınlar bildirilmiştir (8-16).

Türkiye'de 2005-2010 yılları arasında tularemi tanısı konulan olguların büyük kısmının 30 yaş üzeri olduğu, kadınlarda hastalığın erkeklerden daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (2).

Sunduğumuz olguların tamamı orofarengeal formda olup, en sık olası bulaş yolu kaynak suyu ve klorlanmamış suların içilmesi idi. Yedi olguda anamnezde kaynak suyu tüketme öyküsü mevcuttu. Olguların yaş ortalaması 40.6, olguların üçü kadın, sekizi erkekti. Olgularda en sık görülen semptomlar on olgudaki (%90.9) boğaz ağrısı ve ateşti. Fizik muayenede; en belirgin bulgu tüm olgularda saptanan lenfadenopatiler (LAP) idi. Lenfadenopatiler on olguda ön servikal bölgede, bir olguda ise hem ön servikal hem de arka servikal bölgede yer almakaydı; altı olguda multipl, beşinde ise tek LAP mevcuttu. Olguların altısında daha önceden penisilin ve türevi antibiyotik kullanıldığı, ancak; tedaviye rağmen semptom ve bulgularda gerileme olmadığı öğrenildi.

Olguların laboratuvar bulguları incelendiğinde; üçünde lökositoz, yedisinde sedimentasyon hızı yüksekliği (20 mm/saat ve üzeri, sedimentasyon hızı ortalaması:35mm/saat), beşinde CRP değerleri normal değerlerin (0-8 mg/dl, CRP değeri ortalaması 12 mg/dl) üzerinde idi. Patolojik inceleme yapılan beş hastadan üçünde granülomatöz reaksiyon rapor edildi. Tüm olguların CMV, EBV, toksop-

lazmozis IgM ELISA testleri negatifti.

Hastaların dokuzuna doksisisiklin, ikisine streptomisin tedavisi başlandı. Tedavi sonrasında olguların sadece birinde LAP'lerde belirgin küçülme saptandı. Sunduğumuz olgularda tedaviye yanıtızlığın muhtemel nedeni hastaların gecikmiş olgular olması (semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama 29.8 gün (15-65 gün arası) idi) olabilir.

On dört gün antibiyotik tedavisine rağmen LAP boyutlarında küçülme saptanmayan on olguya (beşine daha önceden ince iğne aspirasyonu yapılmıştı) ince iğne aspirasyonu veya cerrahi ile lenf nodu drenajı önerildi, ancak; hastalar kabul etmediğinden yapılamadı. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada, tularemi tanıda gecikmenin tedavide başarısızlığa neden olduğu, özellikle tedavinin 14 gün geç başlanması logistik regresyon analizinde tedavi başarısızlığını on üç kat artırdığı, iyileşme süresini ise üç kat oranında uzattığı bildirilmiştir (16). Benzer şekilde Engin ve ark. (17) da tanıda gecikmenin tedavide başarısızlıkla sonuçlandığını bildirmişlerdir. Şencan ve ark.(9) Düzce ilinde yaptıkları çalışmalarında tularemi tanısı konan 22 olgunun epidemiyolojik, klinik, laboratuvar bulgularını ve tedavi yanıtını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada tularemi tanısı konan 22 olgunun 19'unun orofarengeal form, 4'ünün ise ülseroglandüler form olduğu belirlenmiştir. Hastalarda en sık saptanan semptomlar; 21 olguda (%95.4) boğaz ağrısı, 20 olguda (%90.9) ateş olarak belirlenmiştir. Fizik muayenede; 21 olguda (%95.4) lenfadenopati (14 olguda sol tarafta, 3 olguda sağ tarafta, 4 olguda bilateral) 18 olguda (%81.8) farenkste hiperemi, 11 olguda (%50) ciltte ülserasyon ve birer olguda tonsiller abse ve akciğer semptomları ve diyare olarak saptanmıştır. Sunduğumuz olgulardaki semptom ve fizik muayene bulguları Şencan ve ark. (9) bulguları ile benzerdir. Anamnezde 19 olguda (%86.4) kontamine su içimi, 14 olguda (%63.6) kümes hayvancılığı ile uğraş, üç olguda böcek ısırması, üç olguda ise ev halkında tularemi olduğu bildirilmiştir. Hastaların laboratuvar bulgularında; tümünde sedimentasyon hızı yüksekliği ve lökositoz bildirilmiştir.

Acicbe ve ark.(12) Havza- Samsun bölgesinde tularemi tanısı konan 75 olguda yaptıkları çalışmalarında; olguların tamamının orofarengeal formda olduğunu, çoğunun kırsal kesimde oturduğunu ve kullandıkları kaynak sularının düzenli klorlanmadığını bildirmişlerdir. Fizik muayenede tüm olgularda servikal LAP, bir olguda preauriküler LAP, bir olguda ise retrofarengeal apse, üç olguda ise eritema nodozum bildirilmiştir. Olguların tamamında lökosit sayısı normal sınırlarda saptanırken, tüm olgularda sedimentasyon hızı 30mm/saat ve üzeri olarak bildirilmiştir. Sunduğumuz olgulardaki laboratuvar bulguları Acicbe ve ark.(12) bulgularıyla uyumluydu.

Engin ve ark. (17) Sivas ilinde 29 tularemili hastada yaptıkları çalışmada şikayetlerin başlamasından tularemi tanısı alana kadar geçen süreyi ortalama 38 gün olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %72.4'ünün tularemi tanısından önce antibiyotik kullandıkları, 11 olgu etrafta benzer hastalığı olan başka hastaların olduğunu ifade etmişlerdir. Tularemi olgularının dağılımı; 22 olguda (%75.9) orofarengeal form, 4 olguda (%13.8) oküloglandüler form, 3 olguda (%10.3) ise glandüler form olarak bildirilmiştir. Tedavi sonrasında hastaların 16 'sında (%55) tedavi yetersizliği, 13'ünde (%45) ise kür bildirilmiştir. Tedavi yetersizliği saptanan olgularda şikayelerin başlamasından tanıya kadar geçen süre 50 gün iken, kür ile sonuçlanan olgularda bu süre 23 gün olarak belirlenmiştir. Olguların fizik muayene bulgularında; 6 olguda ateş, 4 olguda konjonktivit, 10 olguda tonsillit, 9 olguda hiperemi ve hipertrofi, bir olguda ise membranöz tonsillit saptanmıştır. Lenfadenopatilerin yerleşim yerleri sırasıyla; 11 olguda (%37.9) sağ servikalde, 11 olguda (%37.9) sol servikalde, 5 olguda (%17.2) servikal bölgede çift taraflı, bir olguda (%3.4) aksiler, bir olguda (53.4) ise postauriküler bölgelerde tespit edilmiştir. Laboratuvar bulgularında; 12 olguda (%41.4) lökositoz, 24 (%82.7) olguda sedimentasyon hızı yüksekliği, 18 olguda (%62) CRP yüksekliği bildirilmiştir.

Gün ve ark.(18) orofarengeal tularemi lenfadeniti tanısı alan altı olgunun ince iğne aspirasyonu biyopsi materyalinin sitolojik bulgularını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, olguların tamamında histopatolojik incelemede süpüratif inflamasyon bulguları yanı sıra kazefikasyon nekrozu gözlenirken, dört olguda epitelooid histiositler ve multinükleer dev hücreler saptanmıştır. Bu bulguların başta tüberküloz olmak üzere granülomatöz hastalıklar ve diğer bakteriyel lenfadenitlerle karışabileceğine dikkat çekilmiştir. Sunduğumuz olguların beşinde biyopsi yapılmış,patolojik incelemede üç olguda granülomatöz reaksiyon rapor edilirken, iki olguda nonspesik inflamasyon olarak rapor edilmiştir.

Sonuç olarak, doğal kaynak suyu ve çevrede benzer hastalık öyküsü anamnezi olan boğaz ağrısı, ateş ve lenfadenopati ile müracat eden, penisilin ve türevi antibiyotiklere yanıt vermeyen hastaların ayırıcı tanısında tularemi mutlaka akılda tutulmalıdır.

Hastaların bildirimleri yapılarak gerekli kontrol önlemlerin (suların klorlanması, saha çalışmaları vb.) alınması sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Willke A. Tularemi. ANKEM Derg 2006;20(Ek 2):222-226.
2. Tularemi. Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı, Ankara, 2011.
3. Bostancı S. Tulareminin kontrolü için Sağlık Bakanlığı'na yapılan

çalışmalar. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, 1-2 Kasım 2010,Ankara, Sempozyum Kitabı,s.19-22.

4.Karadenizli A. Tularemi: Etken ve epidemiyoloji. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, 1-2 Kasım 2010,Ankara, Sempozyum Kitabı,s.8-12.

5. Tekin M,Çam OH, Acar G, kaytancı E, Hanege FM. Göztepe Tıp Dergisi 26(1):46-50, 2011

6.Bıçakçı Z. Lenfadenopati Ayırıcı Tanısında Az Bilinen Bir Zoonoz: Orofarengeal Tularemi. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi, 7-10 Ekim 2009; Antalya, Kongre Kitabı, s: 119-124.

7. Eyibilen A, Ekinci A, Aladağ i. Servikal lenfadenit nedeni olarak tularemi. Dicle Tıp Dergisi,38(1) :76-78.

8. Ulu Kılıç A, Kılıç S, Sencan I, Çiçek Şentürk G, Gürbüz Y, Tütüncü EE. A water-borne tularemia outbreak caused by Francisella tularensis subspecies holarctica in Central Anatolia region. Mikrobiyol Bul. 2011; 45(2):234-47.

9. Sencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Ozdemir D, Karabay O. An outbreak of oropharyngeal tularemia with cervical adenopathy predominantly in the left side. Yonsei Med J. 2009; 50 (1):50-4.

10. Ozdemir D, Sencan I, Annakkaya AN, Karadenizli A, Guclu E, Sert E,et al. , Comparison of the 2000 and 2005 outbreaks of tularemia in the Duzce region of Turkey. Jpn J Infect Dis. 2007; 60(1):51-2.

11.Leblebicioğlu H, Esen S, Turan D, Tanyeri Y, Karadenizli A, Ziyagil F, Goral G. Outbreak of tularemia: case-control study and environmental investigation in Turkey. Int J Infect Dis 2008; 12:265-269.

12. Acicbe Ö,Aydın H, Doğanç L. Havza/ samsun bölgesi'nde tularemi endemisi: izlenen olgularının retrospektif yorumu. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2007; 21 (2): 55-58.

13. Karadenizli A, Gurcan S, Kolayli F, Vahaboglu H. Outbreak of tularemia in Golcuk, Turkey in 2005: Report of 5 cases and an overview of the literature from Turkey. Scand J Infect Dis 2005;37(10):712-6.

14.Gürcan Ş. Eskioçak M, Varol G, tularemi re-emerging in European part of Turkey after 60 years. Jpn J Infect Dis 2006; 59: 391-393.

15. Helvacı S, Gedikoglu S, Akalın H, Oral HB. Tularemi in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. Eur J Epidemiol 2000; 16: 271-276.

16. Willke A, Finke EJ, Grunow R, Sayan M, Erdogan S, Gedikoglu S.Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. AP-MIS 2008; 116(1): 66-73.

17. Engin A, Altuntaş E, Cankorkmaz L, Kaya A, Elaldı N, Şimşek H. Sivas ilinde saptanan ilk tularemi salgını: 29 olgunun değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2011; 24(1): 17-23.

18. Gün BD, Bahadır B, Çelebi G, Numanoğlu G, Özdamar ŞO, Kuzey GM. Fine needle aspiration cytology findings in cases diagnosed as oropharyngeal tularemia lymphadenitis. Turkish Journal of Pathology 2007; 23(1):38-42.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih CESUR

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

E-mail: scesur89@yahoo.com



ÖZEL ORTADOĞU 19 MAYIS HASTANESİ

Mutluluk Sađlıkla Başlar...

Tüm Branřlarda
Uzman Hekim Muayenesi
Ameliyathane
Tüm Radyoloji ve
Laboratuvar Tetkikleri

İletişim
478 28 28

Naci Çakar Mah. 751. Sokak No: 2 - Dikmen / ANKARA
Tel: (0312) 478 28 28 • Faks: (0312) 479 93 40

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